

La dichotomie kraepelinienne

MA Domken, A Masson, A De Nayer, M Floris, L Mallet, O Pirson, B Delatte, V Dubois, E Stillemans,
B Gillain, J Detraux

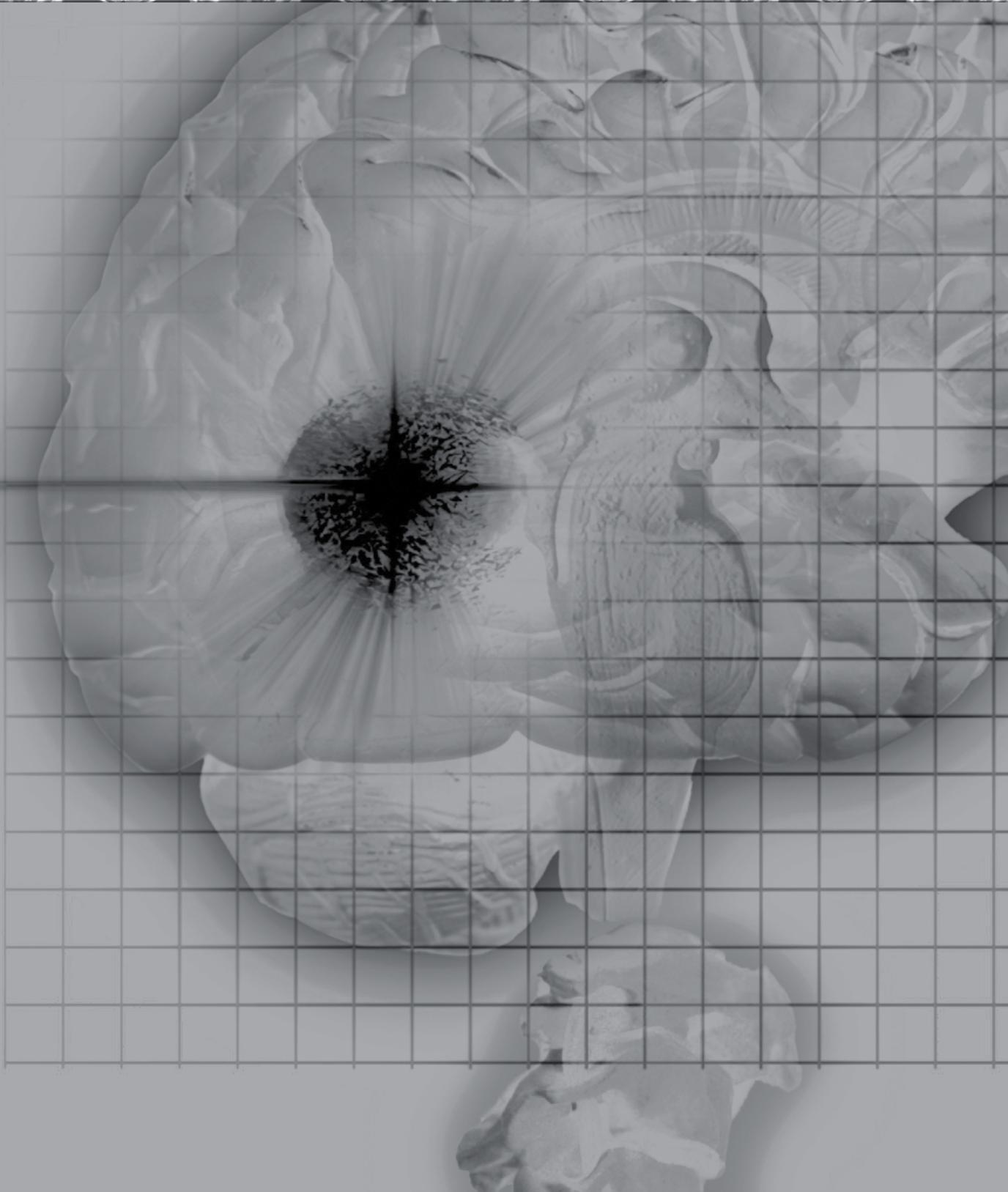
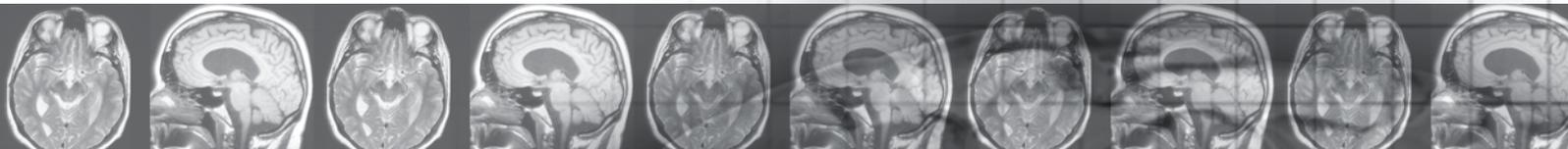


Table des matières

1. Introduction	4
2. L'héritage de Kraepelin	4
3. Pour ou contre la dichotomie kraepelinienne	5
3.1. Données épidémiologiques	5
3.2. Données cliniques	6
3.3. Données génétiques	7
3.4. Données neurocognitives	8
3.5. Données de neuro-imagerie et de l'ECT	8
3.6. Données pharmacologiques	9
4. Vers un système diagnostique associant catégorie et dimension: implications cliniques	10
5. Conclusion	11

1. Introduction

Depuis un siècle, la dichotomie kraepelinienne entre démence précoce (ou schizophrénie) et maladie maniaco-dépressive (ou trouble bipolaire) constitue la pierre angulaire du découpage nosographique des troubles psychotiques. Dans la pratique quotidienne, cette traditionnelle dichotomie kraepelinienne reste une base de travail courante pour les cliniciens. Ils ont traditionnellement traité la schizophrénie et le trouble bipolaire comme des maladies séparées, même si plusieurs médicaments, tels que les antipsychotiques et les antidépresseurs, sont utilisés pour traiter ces deux maladies. La simplicité d'une telle dichotomie catégorielle facilite la pratique quotidienne et la recherche clinique, où il est indispensable de séparer les troubles en catégories différentes, grâce à des critères consensuels. Cependant, l'hypothèse selon laquelle il existerait en fait un continuum entre ces deux troubles tend actuellement à connaître un regain d'intérêt. Des avancées récentes en génétique et dans d'autres neurosciences plaident plutôt en faveur d'une compréhension dimensionnelle de la psychose. La compréhension de ces diagnostics psychiatriques devrait dès lors évoluer pour s'adapter aux données de plus en plus nombreuses, indiquant que des caractéristiques cliniques ou étiologiques sont partagées par différentes catégories diagnostiques.

Etant donné que la dichotomie kraepelinienne «schizophrénie/trouble bipolaire» est remise en question, il semble opportun de revisiter nos nosographies.

2. L'héritage de Kraepelin

La question du continuum, ou de la dichotomie, entre la schizophrénie et le trouble bipolaire se pose depuis le début du 19^e siècle. Avant Kraepelin, les deux troubles faisaient partie du groupe unique des psychoses. Le modèle nosologique de la «*Einheitspsychose*» («psychose unique» ou «monopsychose»), défendu par Griesinger¹, proposait une conception unitaire des troubles psychotiques (1,2). Cette conception englobait le trouble bipolaire et la schizophrénie, et leur attribuait le même cours évolutif. Les formes du début se caractérisent par des troubles affectifs, elles évoluent par la suite vers un délire systématisé ou paranoïa et finissent par une démence inéluctable. Malgré que Griesinger ait admis qu'il existe des psychoses où le commencement ne présente pas des troubles affectifs (3,4), il continua de défendre le modèle nosologique de la «*Einheitspsychose*» (Figure 1).

En 1896 (5), Kraepelin statue sur la dichotomie des grandes psychoses, proposant une distinc-

tion claire entre la démence précoce (ou la schizophrénie)² et la folie maniaco-dépressive (ou trouble bipolaire qui en est l'appellation la plus actuelle) (6-9). C'est sur cette dichotomie que l'on s'appuie encore aujourd'hui. La séparation entre les deux troubles a été fondée sur la présence de symptômes caractéristiques différents et surtout sur les différences de leurs modes évolutifs. Pour Kraepelin, la démence précoce est caractérisée par des symptômes positifs (e.g. hallucinations et délires) et négatifs (e.g. affect émoussé et avolition) (10), mais surtout par une évolution progressive et péjorative (mauvais pronostic); la folie maniaco-dépressive est caractérisée par une évolution cyclique, par l'alternance d'épisodes thymiques, mais avec des intervalles de normalité, et globalement par un bon pronostic (11-13). En ce qui concerne la schizophrénie, l'accent est plutôt mis sur l'évolution irréversible et déficitaire à terme (14,15) (Figure 2).

Kraepelin lui-même note cependant que près de 30% des cas caractérisés comme déments précoces ont un pronostic favorable, ce qui nuance d'emblée sa dichotomie (11). De plus, cette dichotomie rigide n'a pas pris en compte les cas cliniques où les symptômes affectifs et schizophréniques coexistent. Le doute s'empare de Kraepelin lui-même (6,13,16,17) qui, dans l'article «*The manifestations of insanity*», écrit en 1920: «*Il devient de plus en plus clair que les distinctions entre les deux maladies ne sont pas satisfaisantes*» (5,18-20). Depuis lors, les doutes n'ont jamais cessé, chacun se référant néanmoins au modèle kraepelinien par commodité (11).

La dichotomie kraepelinienne a commencé à s'effriter avec l'introduction du concept de trouble schizo-affectif aigu par Kasanin en 1933 (21). Sa description diagnostique comprend

Figure 1: Modèle de Griesinger.

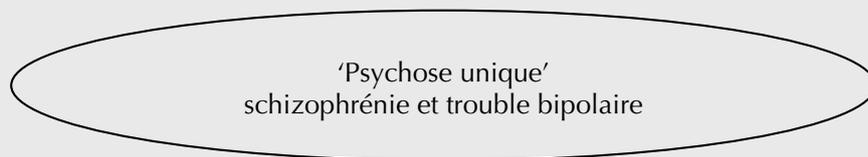


Figure 2: Dichotomie kraepelinienne.

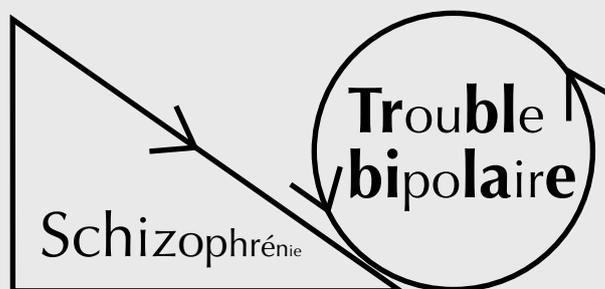
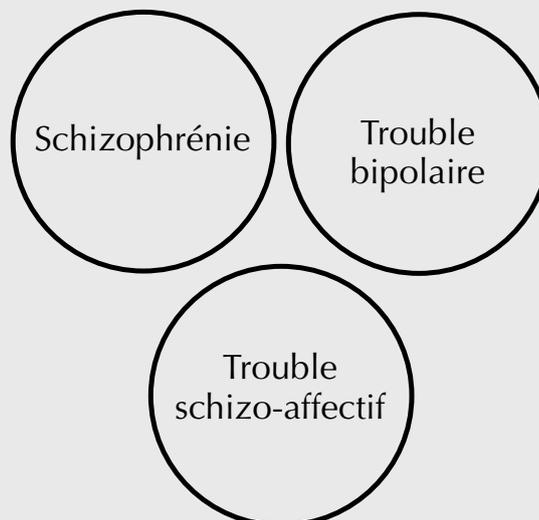


Figure 3: Modèle de Kasanin.



quatre éléments (22): 1) un mélange de symptômes schizophréniques et affectifs; 2) la maladie débute brutalement, dans un contexte de désarroi émotionnel, avec une distorsion de la réalité et des hallucinations dans certains cas. La durée de la maladie est de quelques semaines à quelques mois, l'évolution se fait vers la guérison; 3) l'entrée dans la maladie se situe entre 20 et 30 ans chez des personnes en bonne santé physique; 4) absence de trouble de la personnalité (Figure 3).

En 1950, Schneider a publié le livre "Psychopathologie clinique", qui a eu une grande influence au niveau des définitions de la schizophrénie. Il décrit alors des «symptômes de premier rang» qui furent considérés comme pathognomoniques. Ils concernent des expériences anormales dans le domaine des perceptions et des sensations comme énonciation ou écho de la pensée, hallucinations auditives (voix conversant entre elles ou commentant le comportement du sujet...) (23,24). Cette vision de la schizophrénie

est celle qui a inspiré les grandes catégorisations [DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) et CIM (Classification Internationale des Maladies)] (24).

La communauté scientifique n'a pas tenu compte des doutes exprimés par Kraepelin lui-même.

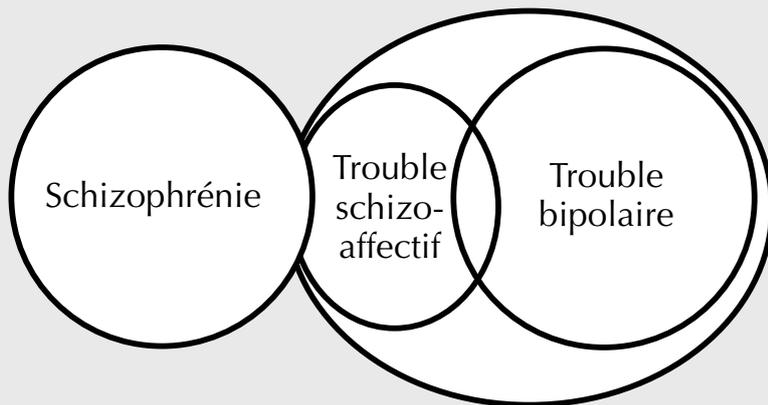
Les DSM, qui vont se succéder, montrent bien les difficultés récurrentes pour situer le trouble schizo-affectif dans la nosographie. Les DSM-I et DSM-II l'introduisent d'emblée parmi les schizophrénies. Dans les DSM-III et DSM-III-R, les troubles schizo-affectifs sont cantonnés dans la catégorie des troubles résiduels, entre la schizophrénie, les troubles schizophréniformes et les troubles affectifs. Dans les DSM-IV et DSM-IV-

TR, les troubles schizo-affectifs retrouvent une place indépendante dans le groupe «schizophrénie et autres troubles psychotiques». Les troubles schizo-affectifs y sont définis comme associant le critère A de la schizophrénie, des signes dépressifs, maniaques ou mixtes, avec, au cours du même épisode, la présence obligatoire d'idées délirantes ou d'hallucinations pendant au moins deux semaines en l'absence de symptômes thy-miques (25,26).

Depuis les années 1980, plusieurs auteurs ont proposé que les psychoses soient considérées comme faisant partie d'un seul continuum. Les modèles unitaires actuels sont plus complexes que celui de Griesinger. Crow (1990) a proposé l'existence d'un continuum psychotique allant des troubles affectifs unipolaires jusqu'à la schizophrénie déficitaire en passant par le trouble bipolaire, le trouble schizo-affectif et la schizophrénie non déficitaire (16,27-29) (Figure 4).

Lake et Hürwitz (20) y adhèrent, mais ils considèrent les différentes formes de psychose comme des variations d'un trouble de l'humeur (Figure 5).

Figure 4: Modèle de Crow.



3. Pour ou contre la dichotomie kraepelinienne

Aujourd'hui, différents arguments viennent remettre en question la dichotomie kraepelinienne. Dans ce chapitre, les données de la littérature pour et contre cette dichotomie seront discutées. Elles porteront sur différents aspects de la recherche dans les domaines de l'épidémiologie, de la clinique, de la génétique, des neurosciences et de la pharmacologie.

3.1. Données épidémiologiques

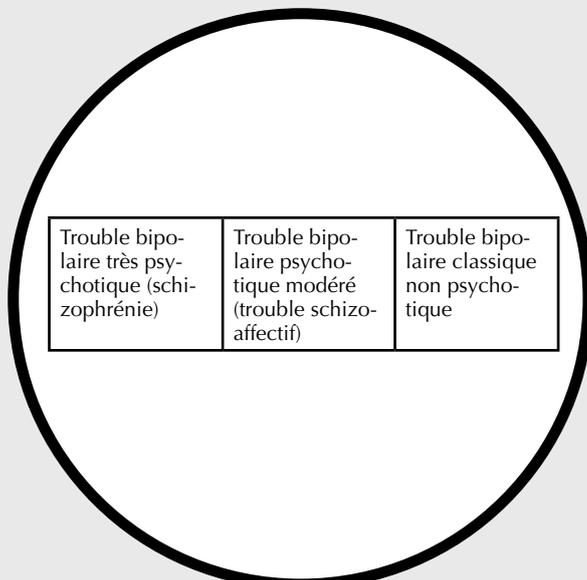
Données de la littérature

De plus en plus d'études viennent contredire l'idée d'un terrain familial séparé entre la schizophrénie et le trouble bipolaire. Les études familiales récentes montrent l'absence de spécificité du risque, démontrant qu'il y a en effet une agrégation familiale partagée par ces deux maladies (30-36). Van Snellenberg & de Candia (32), dans une méta-analyse de 77 études, ont trouvé un lien entre schizophrénie et trouble bipolaire. Les études montrent que les patients atteints de schizophrénie ont dans leurs familles une augmentation non significative de troubles bipolaires (RR = 2,10, p = 0,06), alors que les patients atteints de troubles bipolaires ont dans leurs familles un risque accru de schizophrénie (RR = 2,08, p = 0,01).

D'autres études ont également montré l'absence de spécificité du risque concernant les troubles schizo-affectifs. Laursen et al., par exemple, ont montré un excès de troubles bipolaires et de schizophrénie chez des proches de patients atteints de troubles schizo-affectifs (33,34). Dans cette étude de cohorte (n = 2,4 millions), on a constaté qu'une personne avec un parent atteint d'un trouble bipolaire courait un risque 8 fois

Figure 5: Modèle de Lake & Hürwitz.

Troubles de l'humeur



plus important de développer un trouble schizo-affectif que les personnes ayant des parents sains (Tableau 1).

Une étude suédoise récente, parue dans *The Lancet*, a confirmé que ces deux maladies ont des origines génétiques en commun. Lichtenstein et ses collègues (31) ont analysé les registres de 3 décennies (entre 1973 et 2004) ainsi que des données provenant des hôpitaux impliquant 9 millions de Suédois et 2 millions de familles. Près de 36.000 personnes atteintes de schizophrénie et 40.487 souffrant de trouble bipolaire ont été identifiées. Cette étude a montré que l'héritabilité est de 64% pour la schizophrénie et de 59% pour le trouble bipolaire. Le tableau 2 laisse entrevoir les risques relatifs associés à ces deux maladies.

Ces données sont reprises dans la figure 6.

Conclusion

Les données épidémiologiques, démontrant une héritabilité directe et croisée pour ces trois pathologies, mettent en doute la dichotomie kraepelinienne (Figure 7).

3.2. Données cliniques

Données de la littérature

Bien que le trouble bipolaire et la schizophrénie sont souvent rencontrés dans leur forme clinique typique, de nombreux patients ont à la fois des symptômes psychotiques (associés à la schizophrénie) et affectifs (associés au trouble bipolaire) au cours de leur maladie (12,35).

Des symptômes dépressifs sont souvent associés à la schizophrénie dans 7 à 75% (37) des études selon la méthodologie utilisée. Dans une étude prospective de 5 ans, Wassink et al. (38) ont trouvé qu'un tiers des patients atteints de schizophrénie remplissent également les critères diagnostiques d'un état dépressif majeur lors d'une première hospitalisation.

La grande majorité des systèmes de classification offrent une place centrale aux symptômes schneidériens de premier rang dans le diagnostic de la schizophrénie (p.ex. le DSM IV, la CIM 10). Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques de la schizophrénie (14,35,39,40). Selon une revue de Nordgaard et al. (24), la majorité des études soutiennent ce dernier point. Cette revue démontre que la prévalence des symptômes schneidériens de premier rang dans les troubles affectifs varie entre 22% et 29%. O'Grady et al. (41) ont recherché la présence de symptômes schneidériens de premier rang chez 99 patients. Sur 15 patients atteints de schizophrénie, 11 présentaient des symptômes schneidériens de premier rang. Ces symptômes étaient également retrouvés chez 3 patients schizo-affectifs déprimés sur 5 et chez 2 des patients présentant une dépression majeure sur 29.

De plus, l'instabilité des diagnostics au cours du temps met en question leur validité. Des transitions diagnostiques entre bipolarité et schizophrénie (ou inversement) ont été décrites: il n'est pas inhabituel que certaines personnes reçoivent les deux diagnostics à différentes périodes de leur vie (12). L'étude de Chen et al. (n = 936) a révélé que 28,9% des 235 patients initialement diagnostiqués bipolaires recevaient plus tard le diagnostic de schizophrénie, tandis que 16,1% des 701 patients passaient de schi-

Tableau 1: Risque relatif de développer un trouble schizo-affectif (d'après 33).

Maladie mentale de la mère	Risque relatif (IC 95%)*
trouble schizo-affectif	10,60 (7,39-15,21)
trouble bipolaire	8,19 (6,44-11,19)
schizophrénie	7,25 (5,19-10,12)
Maladie mentale du père	Risque relatif (IC 95%)*
trouble schizo-affectif	6,38 (3,18-12,78)
trouble bipolaire	7,89 (5,64-11,02)
schizophrénie	8,62 (5,61-13,27)
Maladie mentale du frère ou de la soeur	Risque relatif (IC 95%)*
trouble schizo-affectif	13,96 (9,16-21,28)
trouble bipolaire	15,97 (12,04-21,17)
schizophrénie	7,11 (5,67-8,92)

* l'intervalle de confiance à 95%

Tableau 2: Risques relatifs associés pour la schizophrénie et le trouble bipolaire (31).

Relations biologiques (enfant vivant avec parents biologiques)	Risque relatif de schizophrénie	IC 95%*	Risque relatif de trouble bipolaire	IC 95%*
Parent atteint de schizophrénie	9,9	8,5-11,6	5,2	4,4-6,2
Parent atteint de trouble bipolaire	2,4	2,1-2,6	6,4	5,9-7,1
Frère/soeur atteint de schizophrénie	9,0	8,1-9,9	3,7	3,2-4,2
Frère/soeur atteint de trouble bipolaire	3,9	3,4-4,4	7,9	7,1-8,8
Demi-frères/demi-soeurs (de même mère) atteints de schizophrénie	3,6	2,3-5,5	1,2	0,6-2,4
Demi-frères/demi-soeurs (de même mère) atteints de trouble bipolaire	1,4	0,7-2,6	4,5	2,7-7,4
Demi-frères/demi-soeurs (de même père) atteints de schizophrénie	2,7	1,9-3,8	2,2	1,3-3,8
Demi-frères/demi-soeurs (de même père) atteints de trouble bipolaire	1,6	1,0-2,7	2,4	1,4-4,1
Relations d'adoption (enfant vivant avec parents d'adoption)	Risque relatif de schizophrénie	IC 95%*	Risque relatif de trouble bipolaire	IC 95%*
Parent biologique atteint de schizophrénie	13,7	6,1-30,8	6,0	2,3-15,2
Parent biologique atteint de trouble bipolaire	4,5	1,8-10,9	4,3	2,0-9,5

* l'intervalle de confiance à 95%

Figure 6: Risques relatifs associés pour la schizophrénie et le trouble bipolaire (31).

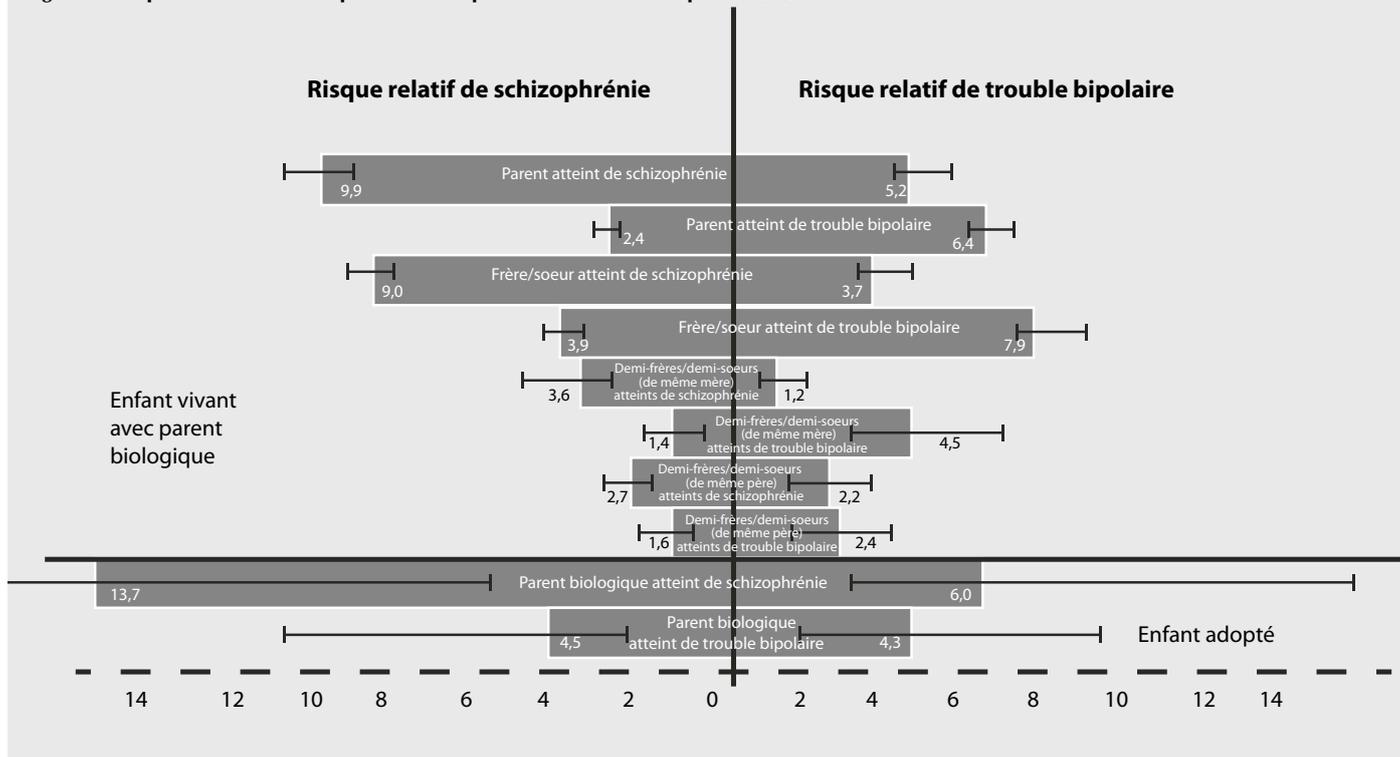


Figure 7: Données épidémiologiques.

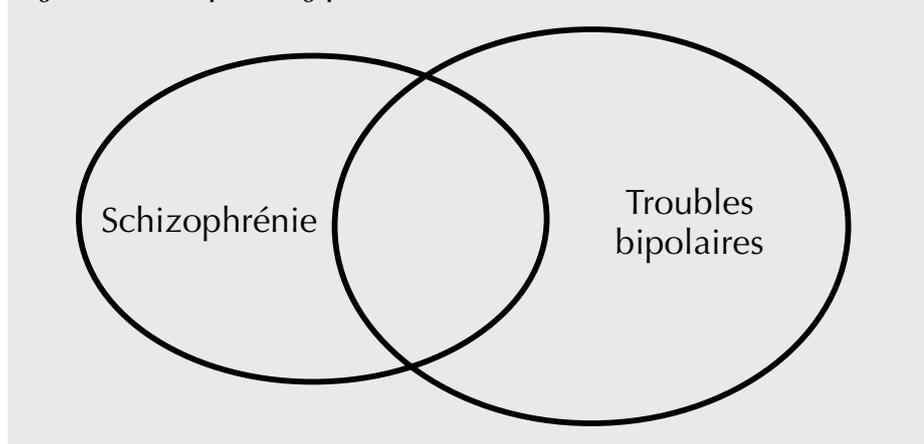
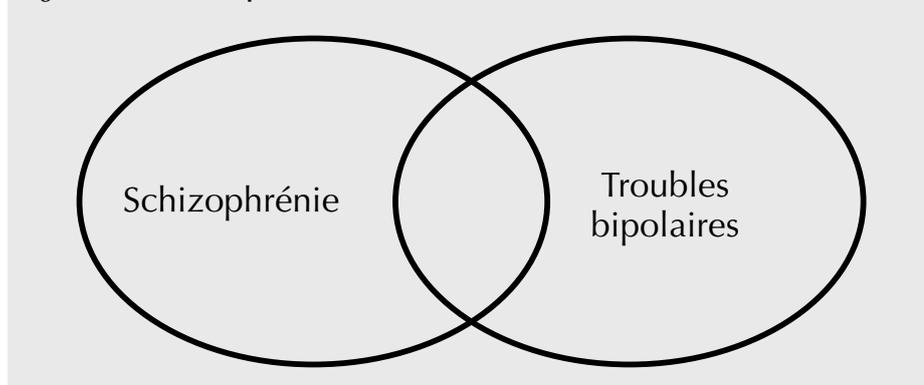


Figure 8: Données cliniques.



zophrénie à trouble bipolaire (42). Gonzalez-Pinto et al. (43) ont repris l’anamnèse de 163 sujets bipolaires. Pour 31% d’entre eux, le premier diagnostic posé était celui de schizophrénie; 83% des patients avaient présenté à un moment de leur maladie des symptômes psychotiques et dans 44% des cas, ces symptômes étaient non congruents à l’humeur.

Conclusion

Les données cliniques ne confirment pas de manière stricte la dichotomie (Figure 8).

3.3. Données génétiques

Données de la littérature

Selon Maziade et al. (44), un petit nombre de gènes (une quinzaine), ayant un effet important,

sont impliqués dans chacune de ces maladies. Dans cette étude, 7 sites de susceptibilité ont été identifiés pour le trouble bipolaire, 3 autres pour la schizophrénie et 3 sites partagés par les deux maladies (45). Cependant, la schizophrénie et le trouble bipolaire semblent résulter de l’effet combiné d’un grand nombre de gènes, ayant chacun un effet limité (25,31,32,35,46-57). Plusieurs de ces gènes semblent contribuer à la vulnérabilité des deux maladies. Des anomalies sur les chromosomes 13q32 (35,57-60), 13q13-q14 (61), 22q11-13 (35,50,57-60), 18p11.2 (35,57,59,60), 8p22 (59,60), 10p14 (35,59,60) et 6q (57) sont présentes dans les deux troubles (62,63). De même, les mutations sur les gènes suivants sont communes aux deux troubles: G72(DAOA)/G30 (35,57,64,65), DISC1 (54,57), COMT (35,57), BRD1 (50) et NRG1 (57). Ces données ont conduit certains auteurs comme Craddock (57) à proposer un modèle unitaire comprenant les troubles bipolaires et schizophréniques. Shao & Vawter (56) en 2008 ont trouvé 78 gènes d’expression altérée communs aux deux maladies. Ces gènes sont impliqués dans le développement du système nerveux et la mort cellulaire. Cependant, ces auteurs ont trouvé que la proportion de facteurs génétiques spécifiques pour chacune de ces maladies est plus grande que les gènes communs (78): 198 gènes altérés pour le trouble bipolaire et 245 pour la schizophrénie. Dans le même sens, une étude récente de Grozeva et al. (66) a identifié des variants structurels importants et rares («copy number variants»)³, jouant un rôle plus important dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire (66,67). Selon l’étude de Lichtenstein et al., pour la schizophrénie et le trouble bipolaire, respectivement 48% et 31% de la variance génétique sont dus aux effets génétiques non partagés par les deux troubles (31,52). Les facteurs environnementaux

contribuent aussi au risque, mais leur influence est moindre (31).

Conclusion

La schizophrénie et le trouble bipolaire partagent des facteurs génétiques communs, mais pour chacune de ces maladies, une proportion importante des facteurs génétiques ne sont pas partagés. Donc, certains gènes sont probablement associés à un risque commun aux deux maladies et la plupart à un risque spécifique pour l'une ou l'autre de ces maladies (53). Ces données ne permettent pas de trancher entre unicité et dichotomie. Cependant, Potash et al. précisent que les gènes partagés le sont entre le trouble schizo-affectif, le trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques et la schizophrénie non déficitaire (25). Dans un éditorial, Michael Owen et Nick Craddock, de l'Université de Cardiff, questionnent le bien-fondé de la distinction entre les deux syndromes et proposent d'en changer la conception (12) vers des modèles plus complexes et biologiquement plausibles (36) (Figure 9).

obtiennent aux tests neuropsychologiques des performances identiques (69-77) ou supérieures (35,76,78-81) à celles obtenues par les patients atteints de schizophrénie. La méta-analyse de Krabbendam et al. (82), réalisée sur 31 études, toutes appariées pour l'âge, mais pas pour la phase de la maladie, révèle que les sujets bipolaires obtiennent de meilleures performances que les patients atteints de schizophrénie et ce dans 9 des 11 variables cognitives répertoriées: fluence verbale, mémoire de travail verbale, fonctions exécutives, rappel différé d'un matériel visuel, vitesse des processus mentaux, rappel immédiat d'un matériel verbal, rappel différé d'un matériel verbal, formation de concept et QI. Seuls le rappel immédiat d'un matériel visuel et les habiletés motrices fines ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes de patients. Brambilla et al. (83) ont mis en évidence des performances significativement altérées chez les sujets bipolaires (n = 15) comparativement aux contrôles sains (n = 26), utilisant le CPT (*Continuous Performance Test*), mesurant l'attention, tout en restant inférieures aux altérations observées en schizophrénie.

tion globale des fonctions exécutives, aucune différence significative n'est apparue entre les différents diagnostics de chaque groupe ('excès' et 'déficit'). En revanche, des différences ont été relevées chez des patients présentant le même diagnostic, mais faisant partie de groupes différents. Les deux groupes 'excès' présentaient un fonctionnement cognitif inférieur par rapport aux 2 groupes 'déficit', mais sur des tests différents: fluence verbale sémantique et compléter des phrases.

Les troubles cognitifs peuvent être associés à la symptomatologie, mais ils pourraient également perdurer en l'absence de symptômes. À l'image de la schizophrénie, la présence de troubles cognitifs chez les patients bipolaires en rémission peut également être comprise comme la conséquence d'autres facteurs d'influence, tels le nombre d'épisodes ou la présence d'antécédents psychotiques (14). Glahn et al. (85) ont tenté de mesurer l'influence que peut avoir la manifestation de symptômes psychotiques (hallucinations, idées délirantes) dans le fonctionnement cognitif de sujets bipolaires de type I (34 sujets bipolaires avec antécédents psychotiques; 35 sujets bipolaires sans antécédents psychotiques; 35 sujets contrôles). Les patients avec antécédents psychotiques obtenaient de moins bonnes performances que les patients sans antécédents psychotiques aux tests évaluant les fonctions exécutives et la mémoire de travail visuo-spatiale. Cependant, ces résultats ne sont pas toujours confirmés. En effet, Depp et al. (86), après avoir évalué 67 sujets bipolaires et 150 patients atteints de schizophrénie, ont trouvé que l'association entre troubles cognitifs et troubles bipolaires était sans corrélation directe avec la sévérité des symptômes psychotiques ou la durée de la maladie. Des facteurs confondants ne permettaient pas de déterminer l'influence des antipsychotiques et du lithium sur le fonctionnement cognitif. L'influence des traitements médicamenteux sur le fonctionnement cognitif des patients bipolaires demeure relativement inexplorée (14).

Conclusion

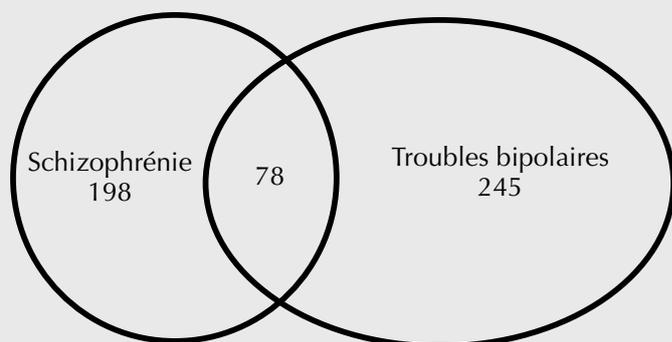
La symptomatologie actuelle ou antérieure semble influencer les résultats des tests cognitifs. Les troubles cognitifs des patients bipolaires, bien que très hétérogènes, sont qualitativement identiques mais quantitativement distincts (avec une intensité moindre) de ceux présentés par les patients atteints de schizophrénie. Ces observations inviteraient à privilégier une approche unitaire de la psychose ou peut-être à découper les catégories diagnostiques autrement (par ex. en déficitaire et productive) (Figure 10).

3.5. Données de neuro-imagerie et de l'ECT

Données de la littérature

Certaines anomalies retrouvées dans la schizophrénie le sont aussi dans le trouble bipolaire (68).

Figure 9: Données génétiques.



3.4. Données neurocognitives

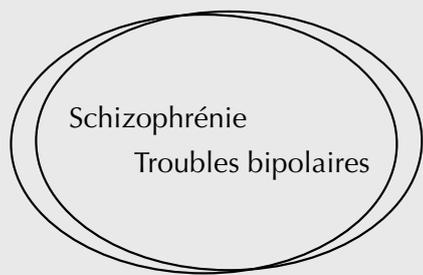
Dans la schizophrénie, les troubles cognitifs sont bien établis; de façon similaire, ces déficits tiennent une place importante dans les troubles bipolaires, notamment pendant les phases inter-critiques des troubles bipolaires avec ou sans éléments psychotiques (68). Si les différences observées dans l'étude des troubles cognitifs entre la schizophrénie et le trouble bipolaire sont qualitatives, alors l'approche dichotomique peut en rendre compte; si ces différences sont quantitatives, alors une approche unitaire doit être adoptée (14).

Données de la littérature

De façon générale, les domaines touchés sont communs aux deux diagnostics, bien que l'intensité du déficit soit moindre dans le trouble bipolaire (68). Les données de la littérature suggèrent que les patients bipolaires

Cependant, il est crucial de considérer l'impact que peuvent avoir certains facteurs sur les performances cognitives, tels que la présence ou l'absence de symptômes maniaques ou dépressifs, la présence ou l'absence de symptômes psychotiques, ainsi que les effets du traitement médicamenteux (14). L'étude de Kravariti et al. (84), menée auprès de patients atteints de schizophrénie et de sujets bipolaires, propose que le fonctionnement cognitif soit étroitement associé au type de symptôme présenté par le patient, plutôt qu'au diagnostic catégoriel lui-même. Dans cette étude, les patients ont été répartis en deux groupes: 'excès', constitué de patients atteints de schizophrénie désorganisée (n = 15) et de sujets bipolaires en phase maniaque (n = 15), et 'déficit', constitué de patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs au premier plan (n = 15) et de sujets bipolaires en phase dépressive (n = 15). En termes d'évalua-

Figure 10: Données neurocognitives.



Les élargissements ventriculaires, observés en schizophrénie, peuvent également être observés, bien que de façon moins sévère (87), dans d'autres pathologies comme le trouble bipolaire (35,88,89). Les différences les plus intéressantes concernent le lobe temporal. La réduction du volume de l'hippocampe et de l'amygdale, constatée en schizophrénie (35,88,90-92), n'est pas retrouvée chez les patients bipolaires. Les études portant sur des patients bipolaires ne montrent pas d'anomalies de la taille de l'hippocampe, ni par rapport aux sujets sains (35,93-97), ni par rapport aux patients atteints de schizophrénie (88,98). Par contre, dans la dépression unipolaire, une diminution du volume de l'hippocampe a été démontrée (99-101). Les résultats portant sur l'étude de l'amygdale sont difficiles à interpréter (35), bien que deux méta-analyses récentes de 2008 (102) et de 2010 (103) ne montrent aucune différence de volume de l'amygdale chez des patients bipolaires, par rapport aux sujets sains. En ce qui concerne l'électro-convulsothérapie (ECT), bien que son indication clinique soit principalement la dépression mélancolique, les études randomisées sont encore peu nombreuses pour la schizophrénie, plus encore que pour le trouble bipolaire (104-107). Si l'efficacité de l'ECT est avérée dans les troubles bipolaires, les données dans la schizophrénie sont limitées au court terme et insuffisantes pour pouvoir affirmer son efficacité.

Conclusion

La revue de la littérature de la neuro-imagerie et de l'ECT est peu contributive à la discussion de la dichotomie ou de la continuité entre schizophrénie et trouble bipolaire (Figure 11).

3.6. Données pharmacologiques

3.6.1. Données de la littérature sur l'efficacité des antidépresseurs et des thymorégulateurs dans la schizophrénie

La comorbidité dépressive, très présente dans la psychose, explique la constante progression de la prescription d'antidépresseurs associée à celle d'un antipsychotique (108). Une méta-analyse de Whitehead et al. (109) a montré un effet bénéfique, bien que peu significatif, des antidépresseurs (tricycliques, SSRI ou autres) chez le patient atteint de schizophrénie présentant une symptomatologie dépressive. Dans une méta-analyse Cochrane de 11 études sur les antidépresseurs (imipraminiques, IMAO, SSRI et autres types) prescrits pendant une durée inférieure ou égale à 12 semaines à des patients atteints de schizophrénie en vue de traiter un épisode dépressif, les antidépresseurs se sont montrés plus efficaces que le placebo (109,110).

Dans une étude européenne récente, les thymorégulateurs sont utilisés chez près d'un patient sur quatre (111) souffrant de schizophrénie. Les thymorégulateurs sont prescrits en association dans les troubles schizo-affectifs, les états d'excitation ou d'agressivité et les formes résistantes (112-115). Selon Citrome et al. (116,117), l'utilisation concomitante des thymorégulateurs chez des patients atteints de schizophrénie avoisine les 50% lors de l'insuffisance de réponse à un antipsychotique aux Etats-Unis. Des études non contrôlées ont suggéré que l'augmentation par du valproate peut diminuer les symptômes positifs (e.g. hallucinations) (114-116) et certains symptômes négatifs (e.g. affect émoussé) (120). Des améliorations cliniques ont également été rapportées en combinaison avec la rispéridone (121).

Cependant, la revue Cochrane mentionne très peu de données en faveur de l'adjonction du valproate aux antipsychotiques (122,123). Concernant l'efficacité de la lamotrigine dans la schizophrénie, la plupart des études consistent en des descriptions de cas. Certaines ont démontré que l'adjonction de la lamotrigine avait une certaine efficacité chez des patients réfractaires ou partiellement résistants à la clozapine: diminution significative du score BPRS (124-126), amélioration significative des symptômes positifs, généraux (127-129) et négatifs (128). L'étude en double aveugle de Kremer et al. (129) et les rapports de cas de Thomas et al. (130) ont montré une certaine efficacité de l'augmentation par la lamotrigine chez des patients sous neuroleptiques conventionnels et antipsychotiques de seconde génération.

Bien qu'efficace dans les troubles bipolaires et schizo-affectifs, l'utilisation en monothérapie du lithium n'a pas fait preuve d'efficacité dans la prise en charge de la schizophrénie (114,131-133). Leucht et al. (114,131) ont effectué une méta-analyse d'études contrôlées et randomisées et ont trouvé que l'utilisation en monothérapie du lithium (3 études) n'est pas efficace dans la prise en charge de la schizophrénie.

3.6.2. Données de la littérature sur l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération dans les troubles bipolaires

Il existe 3 phases distinctes dans le traitement du trouble bipolaire: le traitement de la manie aiguë, le traitement de la dépression et le traitement de maintien (prophylactique) (134).

a. Les antipsychotiques de seconde génération dans la manie aiguë

Tous les antipsychotiques de seconde génération ont une action antimaniaque connue. Plusieurs études ont montré l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération en monothérapie et comme traitement

Tableau 3: Antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge de la dépression bipolaire: études contrôlées et randomisées contre placebo (151,153-158).

Etude en monothérapie	Score MADRS avant le traitement	Changement du score MADRS après 8 semaines
Tohen et al. (2003)	32,6 (OLZ) vs 31,3 (PLA)	-15,0 (OLZ) vs -11,9 (PLA)*
Calabrese et al. (2005)	30,3 (QUE 300mg) et 30,4 (QUE 600mg) vs 30,6 (PLA)	-16,7 (QUE 300mg) et -16,4 (QUE 600mg) vs -10,3 (PLA)**
Thase et al. (2006)	31,1 (QUE 300mg) et 29,9 (QUE 600mg) vs 29,6 (PLA)	-16,9 (QUE 300mg) et -16,0 (QUE 600mg) vs -11,9 (PLA)**
Thase et al. (2008)	29,1 (ARIPI) vs 28,5 (PLA)	-12,0 (ARIPI) vs -11,4 (PLA)
Thase et al. (2008)	29,6 (ARIPI) vs 29,34 (PLA)	-12,3 (ARIPI) vs -11,8 (PLA)
Weisler et al. (2008)	31,1 (QUE 300mg) et 30,3 (QUE 600mg) vs 30,8 (PLA)	-19,4 (QUE 300mg) et -19,6 (QUE 600mg) vs -12,6 (PLA)**
McElroy et al. (2010)	27,1 (QUE 300mg) et 26,5 (QUE 600mg) vs 27,2 (PLA)	-16,2 (QUE 300mg) et -16,3 (QUE 600mg) vs -12,6 (PLA)**
Young et al. (2010)	28,1 (QUE 300mg) et 28,3 (QUE 600mg) vs 28,5 (PLA) et 28,3 (LI)	-15,4 (QUE 300mg) et -16,1 (QUE 600mg) vs -11,8 (PLA)** et -13,6 (LI)

PLA: Placebo; OLZ: Olanzapine; QUE: Quétiapine; ARIPI: Aripiprazole; LI: Lithium
* p < 0.01; ** p < 0.001

adjuvant de la phase maniaque (135,136). L'efficacité des différents antipsychotiques dans le traitement de la manie aiguë semble similaire, bien que le profil d'effets indésirables puisse varier.

b. *Les antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de maintien*

Il n'existe que peu d'études contrôlées et randomisées contre placebo concernant le traitement de maintien. Cependant, il semble que l'olanzapine (136,137), la quétiapine (comme adjuvant) (138-140), l'aripiprazole (141,142) et la rispéridone à action prolongée (143-148) se montrent efficaces dans le traitement de maintien du trouble bipolaire.

c. *Les antipsychotiques de seconde génération dans la dépression des troubles bipolaires*

Les antipsychotiques de seconde génération ne sont pas recommandés comme traitement de première ligne pour la dépression des troubles bipolaires. A ce jour, il n'existe que peu d'études contrôlées et randomisées contre placebo concernant ce traitement. Dans la première et seule méta-analyse (149,150), Cruz et al. ont trouvé que la quétiapine et l'olanzapine (et plus en association avec la fluoxétine) (151) sont plus efficaces que le placebo ($p < 0,001$) dans la dépression des troubles bipolaires. L'aripiprazole s'est montré inefficace (149,152). Le principal critère d'efficacité dans ces études est la diminution du score MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) après 8 semaines (voir **Tableau 3**).

Bogart et Chavez (159) ont revu les données cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de la quétiapine dans la dépression des troubles bipolaires. Seules les études cliniques en double aveugle et contrôlées contre placebo ont été incluses dans cette revue, ainsi que les sous-analyses qui correspondaient aussi à ces critères. Au total, 5 études en double aveugle et contrôlées contre placebo ainsi que 5 sous-analyses ont été revues. Ces données montrent l'efficacité de la quétiapine pour le traitement des phases dépressives du trouble bipolaire, incluant une amélioration statistiquement significative selon l'échelle MADRS (de -15,4 à -16,94 dans les groupes quétiapine versus -10,26 à -11,93 dans les groupes placebo). Tous ces essais avaient une durée de 8 semaines et, par conséquent, les données ne peuvent s'appliquer à l'utilisation à long terme de la quétiapine pour le traitement de la dépression bipolaire. Les patients présentant un trouble bipolaire de type I ont montré une plus grande amélioration sur l'échelle MADRS que ceux présentant

le type II. Les patients ayant une maladie à cycles rapides ont montré une amélioration des symptômes dépressifs, peu importe le type de trouble bipolaire.

Deux revues récentes (160,161) montraient également l'efficacité de la quétiapine dans le traitement de la dépression majeure.

Le **tableau 4** laisse entrevoir les niveaux d'évidence pour les antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge des troubles bipolaires.

3.6.3. *Conclusion*

En dehors du lithium, les médicaments n'ont pas de spécificité vis-à-vis d'une seule classe diagnostique. Cette spécificité du lithium tente à soutenir la notion de dichotomie entre schizophrénie et trouble bipolaire, tandis que les résultats des antipsychotiques ne sont pas contributifs (**Figure 12**).

4. **Vers un système diagnostique associant catégorie et dimension: implications cliniques**

Aujourd'hui, on assiste à une critique croissante des catégories, particulièrement en matière de psychoses et de troubles de la personnalité. Le DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) et la Classification Internationale des Maladies (CIM) sont actuellement en proces-

sus de révision (la publication du DSM-V étant attendue pour 2013) (13). La tâche qui s'impose aux rédacteurs du DSM-V est immense. Comment mettre à jour la classification de l'APA en tenant compte du fait que l'on observe beaucoup plus de «types mixtes» que de «types purs» en clinique psychiatrique (162)?

En février 2006, deux groupes de travail ont été établis à la Conférence «*Deconstructing psychosis*». Les deux groupes ont formulé des recommandations différentes: le groupe I recommandait de remplacer les catégories de la schizophrénie et des troubles bipolaires par un syndrome général des psychoses. Un tel regroupement représente un retour à «la psychose unique» de Griesinger. Le groupe II ne considérait pas que la conception binaire de ces deux maladies devait être abandonnée, mais recommandait d'étudier plus particulièrement les «types mixtes». En 2009, le président du groupe de travail de l'APA sur la psychose a annoncé leur recommandation de classer le trouble bipolaire dans la catégorie des troubles psychotiques et de supprimer le trouble schizo-affectif. Ce groupe désire ajouter des évaluations dimensionnelles de la dépression, de l'anxiété, de la cognition et de la distorsion de la réalité. En effet, ces dimensions peuvent apparaître en conjonction avec une grande variété d'affections psychiatriques et somatiques sans atteindre les critères nécessaires au diagnostic catégoriel. Le diagnostic de trouble schizo-affectif pourrait être remplacé

Figure 11: Données de neuro-imagerie.

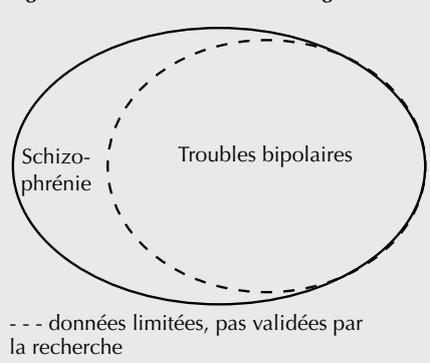


Figure 12: Données pharmacologiques.

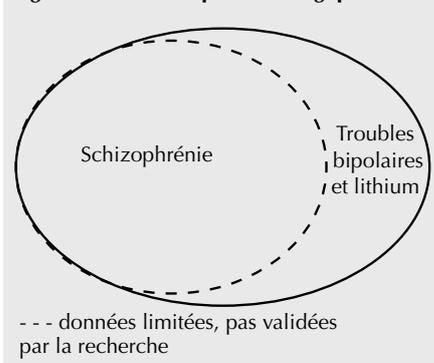


Tableau 4: Niveaux d'évidence pour les antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge des troubles bipolaires (selon 135).

Antipsychotique	La manie aiguë	La dépression aiguë des troubles bipolaires	Le traitement de maintien
Clozapine	C	-	-
Olanzapine	A	A	A
Risperidone	A	-	-(*)
Quétiapine	A	A	A
Aripiprazole	A	données négatives	A
Ziprasidone	A	-	-

Grade A: évidence basée sur des études bien fondées et soutenues par au moins une étude contrôlée contre placebo de puissance suffisante.
Grade C: au moins une étude en double aveugle avec placebo ou pas, ou au moins une étude ouverte avec comparateur, ou une étude prospective ouverte, ou deux études prospectives ouvertes avec > 10 participants.
 (*) Depuis la revue de Konstantinos et al. (2008), 3 études randomisées ont montré l'efficacité de rispéridone à action prolongée dans le traitement de maintien.

par celui de schizophrénie avec une dimension de l'humeur importante (163). A survoler l'état d'avancement des travaux dans un commentaire évoqué d'un numéro récent de l'*American Journal of Psychiatry*, rien de clair et de définitif manifestement n'a été arrêté à ce stade, mise à part la volonté d'introduire plus de «dimensionnalité» afin de parer aux défauts d'une «catégorisation» nosographique systématique (164).

Jacques (2006) pense que l'approche dimensionnelle ne permettra jamais une intelligibilité de la clinique pour une personne donnée, car elle fige l'évolution dans les tableaux statiques et seulement utiles aux statistiques (165).

5. Conclusion

Durant les années septante, on a assisté à un fort mouvement néo-kraepelinien qui, en intégrant la notion schneidérienne de schizophrénie nucléaire, s'est paradoxalement éloigné du «maître» en mettant à l'avant-plan les symptômes productifs aux dépens des symptômes déficitaires défendus par Kraepelin et Bleuler.

Les études épidémiologiques nous montrent que la présence d'un membre de la famille atteint de schizophrénie ou de trouble bipolaire confère une augmentation significative du risque de développer une des deux pathologies. Ceci démontre que les entités de la schizophrénie et du trouble bipolaire telles que définies dans le DSM ont certains facteurs de risque en commun. Ces diagnostics peuvent parfois se succéder chez le même patient. Les données génétiques semblent pointer vers un autre découpage diagnostique. Les tests neurocognitifs ne sont pas qualitativement différents entre les deux diagnostics. Les divisions selon une symptomatologie par excès (désorganisation, manie) et par défaut (symptômes négatifs et dépressifs) pourraient mieux refléter les performances cognitives. La neuro-imagerie montre des différences non spécifiques entre les deux diagnostics au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal supérieur. Finalement, les antidépresseurs et les antipsychotiques démontrent une relative efficacité dans les deux diagnostics.

La dichotomie kraepelinienne est largement critiquée dans la littérature et la plupart des données revues ici sont donc certainement en faveur d'une révision des critères des catégories diagnostiques actuelles qui n'ont plus une validité suffisante au regard de la recherche récente. Toutefois, une classification totalement nouvelle des psychoses (en faveur de l'existence d'un continuum psychotique) paraîtrait aujourd'hui problématique et prématurée, parce qu'il existe aussi suffisamment d'arguments en faveur d'une dichotomie kraepelinienne en termes de facteurs de risques, de pathologie et de réponse thérapeutique (166). Un résultat particulièrement stable et reproductible a été l'association spécifique entre la vie en milieu urbain et le développement de la schizophrénie (167). Il existe des gènes spécifiques et des variants structurels importants et

rare, c-à-d insertions ou délétions de matériel génomique, jouant un rôle plus important dans la schizophrénie que dans le trouble bipolaire. Le dysfonctionnement cognitif prémorbide et le neurodéveloppement anormal sont forcément associés à la schizophrénie mais pas au trouble bipolaire. Le traitement par le lithium est spécifique du trouble bipolaire (166).

Le système catégoriel sera utilement complété par la création de dimensions phénotypiques, plus à même de s'approcher des substrats biologiques qui sous-tendent la genèse de la psychopathologie. Le choix de ces dimensions sera difficile au regard du caractère souvent contradictoire de la recherche, et leur utilité clinique reste à démontrer.

Notes

1. Dans la première édition de «Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten (1845)» et également défendu par Zeller et Neumann (Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006 Mar-Apr;14(2):47-63).
2. En 1911, Bleuler introduit le terme de schizophrénie dans son oeuvre «Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien». (Greene T. The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *Hist Psychiatry* 2007;18(71 Pt 3):361-79).
3. «Les variations du nombre de copies», c-à-d des insertions ou délétions de matériel génomique.

Références

1. Van Tilburg W. Historische ontwikkeling van het schizofrenieconcept. In: Den Boer JA, van den Bosch RJ. *Leerboek schizofrenie. Een neurobiologische benadering. De tijdstroom*, Utrecht; 1996. pp. 13-42.
2. Angst J. Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;57(1):5-13.
3. Devreese D, Lothane Z, Schotte J (éd). *Schreber revisité. Colloque de Cerisy*. Presses Universitaires de Louvain; 1998.
4. Claes SJ. Terug naar Griesinger? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2005;47(10):655-7.
5. Jablensky A. The conflict of the nosologists: views on schizophrenia and manic-depressive illness in the early part of the 20th century. *Schizophr Res* 1999;39(2):95-100.
6. Greene T. The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *Hist Psychiatry* 2007;18(71 Pt 3):361-79.
7. deVries MW, Müller N, Möller HJ, Saugstad LF. Emil Kraepelin's legacy: systematic clinical observation and the categorical classification of psychiatric diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 2):1-2.
8. Fischer BA, Carpenter WT Jr. Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V? *Neuropsychopharmacology* 2009;34(9):2081-7.
9. Möller H-J. Systematic of psychiatric disorders between categorical and dimensional approaches: Kraepelin's dichotomy and beyond. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 2):48-73.
10. Fuller RLM, Schultz SK, Andreasen NC. The symptoms of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR (Eds.) (2nd Ed.). *Schizophrenia*. Blackwell Publishing; 2003. pp. 25-33.
11. Meynard J-A. Le continuum schizophrénie-troubles bipolaires et le trouble schizo-affectif. *L'information psychiatrique* 2005;81(10):891-6.

12. Owen MJ, Craddock N. Diagnosis of functional psychoses: time to face the future. *Lancet* 2009;373(9659):190-1.
13. Gaebel W, Zielasek J. The DSM-V initiative "deconstructing psychosis" in the context of Kraepelin's concept on nosology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 2):41-7.
14. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. L'évaluation cognitive permet-elle de distinguer la schizophrénie du trouble bipolaire? *L'encéphale* 2009;35:139-45.
15. Bora E, Yucel M, Fornito A, Berk M, Pantelis C. Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(3):172-87.
16. Crow TJ. Craddock & Owen vs Kraepelin: 85 years late, mesmerised by "polygenes". *Schizophr Res* 2008;103(1-3):156-60.
17. Marneros A. Beyond the Kraepelinian dichotomy: acute and transient psychotic disorders and the necessity for clinical differentiation. *Br J Psychiatry* 2006;189:1-2.
18. Kraepelin E, Beer D. 'The manifestations of insanity' by Emil Kraepelin [1920], translated and with an introduction by Beer D (Classic Text No. 12). *History of Psychiatry* 1992;3:504-8.
19. Kraepelin E. 'Die Erscheinungsformen des Irreseins' by Emil Kraepelin [1920], translated by Beer D (Classic Text No. 12). *History of Psychiatry* 1992;3:509-29.
20. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease--there is no schizoaffective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):365-79.
21. Saoud M, d'Amato T. La schizophrénie de l'adulte. Des causes aux traitements. Masson, Paris; 2006.
22. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933;90:97-126.
23. Chow TW, Cummings JL. Neuropsychiatry and behavioral neurology. In: Sadock BJ & Sadock VA (Eds.). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Volume 1 (7th Ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 221-385.
24. Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, Parnas J. The diagnostic status of first-rank symptoms. *Schizophr Bull* 2008;34(1):137-54.
25. Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14(2):47-63.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed.)*. American Psychiatric Association, Washington DC; 1994.
27. Boteva K, Lieberman J. Reconsidering the classification of schizophrenia and manic depressive illness--a critical analysis and new conceptual model. *World J Biol Psychiatry* 2003;4(2):81-92.
28. Crow TJ. The continuum of psychosis and its genetic origins. The sixty-fifth Maudsley lecture. *Br J Psychiatry* 1990;156:788-97.
29. Curtis VA, van Os J, Murray RM. The Kraepelinian dichotomy: evidence from developmental and neuroimaging studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000 Summer;12(3):398-405.
30. Maier W, Lichtermann D, Franke P, et al. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res* 2002;57(2-3):259-66.

31. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373(9659):234-9.
32. Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(7):748-55.
33. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW, et al. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(8):841-8.
34. Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB. Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1432-8.
35. Murray RM, Sham P, Van Os J, et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71(2-3):405-16.
36. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):92-5.
37. Korean AR, Siris SG, Chakos M, et al. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1643-8.
38. Wassink TH, Flaum M, Nopoulos P, Andreasen NC. Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):315-6.
39. von Knorring L, Lindström E. Principal components and further possibilities with the PANSS. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 1995;388:5-10.
40. Yager J, Gitlin MJ. Clinical manifestations of psychiatric disorders. In: Sadock BJ & Sadock VA (Eds.). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, Volume 1 (7th Ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 789-823.
41. O'Grady JC. The prevalence and diagnostic significance of Schneiderian first-rank symptoms in a random sample of acute psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 1990;156:496-500.
42. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Disor* 1998;186:17-23.
43. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998;50(1):41-4.
44. Maziade M, Mérette C, Chagnon YC, Roy M-A. Génétique de la schizophrénie et de la maladie bipolaire. *Médecine Sciences* 2003;19(10):960-6.
45. Maziade M, Roy MA, Rouillard E, et al. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a linkage study in 13 target chromosomes. *Mol Psychiatry* 2001;6(6):684-93.
46. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460(7256):748-52.
47. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or "schizoaffective") psychoses. *Schizophr Bull* 2009;35(3):482-90.
48. O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet* 2009;126(1):3-12.
49. O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. Strong evidence for multiple psychosis susceptibility genes – a rejoinder to Crow. *Psychol Med* 2009;39(1):170-1.
50. Nyegaard M, Severinsen JE, Als TD, et al. Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(2):582-91.
51. Alaerts M, Del-Favero J. Searching genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder: learn from the past and back to the future. *Hum Mutat* 2009;30(8):1139-52.
52. [No authors listed]. Schizophrenia and bipolar disorder may share genetic origins. *Harv Ment Health Lett* 2009;25(12):7.
53. Potash JB, Bienvenu OJ. Neuropsychiatric disorders: Shared genetics of bipolar disorder and schizophrenia. *Nat Rev Neurol* 2009;5(6):299-300.
54. Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia genetics: new insights from new approaches. *Br Med Bull* 2009;91:61-74.
55. Prata DP, Breen G, Osborne S, et al. An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatr Genet* 2009;19(3):113-6.
56. Shao L, Vawter MP. Shared gene expression alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64(2):89-97.
57. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet* 2005;42(3):193-204.
58. Badner JA, Gershon ES. *Mol Psychiatry* 2002;7(4):405-11.
59. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123C(1):59-64.
60. Berrettini W. Bipolar disorder and schizophrenia: not so distant relatives? *World Psychiatry* 2003;2(2):68-72.
61. Maziade M, Chagnon YC, Roy MA, et al. Chromosome 13q13-q14 locus overlaps mood and psychotic disorders: the relevance for redefining phenotype. *Eur J Hum Genet* 2009;17(8):1034-42.
62. Berrettini W. Bipolar disorder and schizophrenia: convergent molecular data. *Neuromolecular Med* 2004;5(1):109-17.
63. Ivleva E, Thaker G, Tamminga CA. Comparing genes and phenomenology in the major psychoses: schizophrenia and bipolar 1 disorder. *Schizophr Bull* 2008;34(4):734-42.
64. Berrettini WH. Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7(2):95-101.
65. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007;33(4):886-92.
66. Grozeva D, Kirov G, Ivanov D, et al.; Wellcome Trust Case Control Consortium. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(4):318-27.
67. Nöthen MM, Nieratschker V, Cichon S, Rietschel M. New findings in the genetics of major psychoses. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(1):85-93.
68. Weibel S, Vidailhet P, Foucher J. Comprendre les relations entre trouble bipolaire et schizophrénie: dichotomie, unicité, continuum, hétérogénéité? Poster presented at the 6^{ème} congrès de l'encéphale 2008.
69. Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997;23(3):197-204.
70. Hoff AL, Shukla S, Aronson T, et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 1990;3(4):253-60.
71. Rund BR, Orbeck AL, Landrø NI. Vigilance deficits in schizophrenics and affectively disturbed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86(3):207-12.
72. McGrath J, Chapple B, Wright M. Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103(3):181-8.
73. Docherty NM, DeRosa M, Andreasen NC. Communication disturbances in schizophrenia and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(4):358-64.
74. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania. I. Specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(12):939-44.
75. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(7):623-9.
76. Thomas P, Kearney G, Napier E, et al. Speech and language in first onset psychosis differences between people with schizophrenia, mania, and controls. *Br J Psychiatry* 1996;168(3):337-43.
77. Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990;157:50-4.
78. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993;150(9):1355-62.
79. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(4):274-80.
80. Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002;71(1):39-46.
81. Zihl J, Grön G, Brunauer A. Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(5):351-7.
82. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005;80(2-3):137-49.
83. Brambilla P, Macdonald AW 3rd, Sassi RB, et al. Context processing performance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007;9(3):230-7.
84. Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P. Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2005;74(2-3):221-31.
85. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(8):910-6.
86. Depp CA, Moore DJ, Sitzer D, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* 2007;101(1-3):201-19.
87. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder

- and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195(3):194-201.
88. McDonald C, Marshall N, Sham PC, et al. Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 2006;163(3):478-87.
 89. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(9):1017-32.
 90. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(1):16-25.
 91. Hall J, Whalley HC, Marwick K, et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010;40(5):761-70.
 92. Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull* 2007;33(4):921-31.
 93. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL, et al. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 2000;60(1):25-32.
 94. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48(2):147-62.
 95. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Ziskind-Somerfeld Research Award 1996. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997;41(1):1-14.
 96. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):254-60.
 97. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 1998;155(10):1384-91.
 98. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(7):663-4.
 99. Malykhin NV, Carter R, Seres P, Coupland NJ. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(5):337-43.
 100. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(1):41-54.
 101. Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, et al. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36(1):15-22.
 102. Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(11):1289-98.
 103. Usher J, Leucht S, Falkai P, Scherk H. Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder – a systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Res* 2010;182(1):1-8.
 104. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD000076.
 105. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, Greenberg B. Physical treatments for bipolar disorder: A review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord* 2010 Sep 20. [Epub ahead of print]
 106. Haskett RF, Loo C. Adjunctive psychotropic medications during electroconvulsive therapy in the treatment of depression, mania, and schizophrenia. *J ECT* 2010;26(3):196-201.
 107. Kristensen D, Bauer J, Hageman I, Jørgensen MB. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: a chart review of patients from two catchment areas. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010 Dec 5. [Epub ahead of print]
 108. De Nayer AR, Masson AM, Domken AM, et al. Comedication bij schizofrenie. *Neuron* 2008;13(7) (Suppl).
 109. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589-99.
 110. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002305.
 111. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(4):293-301.
 112. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al.; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd Ed). American Psychiatric Association.
 113. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004;55(3):290-4.
 114. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2004;65:177-86.
 115. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, KSSRISHner CD, Johnson CG. Valproate for hostility in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):134.
 116. Citrome L, Goldberg JF, Stahl SM. Toward convergence in the medication treatment of bipolar disorder and schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):28-42.
 117. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1212.
 118. Gundurewa V, Beckmann H, Zimmer R, Ruther E. Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1980;30:1212-3.
 119. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11(2):199-207.
 120. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D, Molloy M. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):21-6.
 121. Chong SA, Tan CH, Lee EL, Liow PH. Augmentation of risperidone with valproic acid. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8):430.
 122. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004;70(1):33-7.
 123. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):182-92.
 124. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, et al. Lamotrigine–clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.
 125. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
 126. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):950.
 127. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
 128. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
 129. Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
 130. Thomas R, Howe V, Foister K, Keks N. Adjunctive lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(1):125-7.
 131. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3):CD003834.
 132. Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia—a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(2):150-4.
 133. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111:359-66.
 134. Lègaré N. Traitement de la manie aiguë et prophylaxie du trouble bipolaire: nouveaux rôles pour les antipsychotiques atypiques. *Pharmactuel* 2005;38(1):16-23.
 135. Konstantinos N, Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(7):999-1029.
 136. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):247-56.
 137. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004367.
 138. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166(4):476-88.

139. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109(3):251-63.
140. Fajutrao L, Paulsson B, Liu S, Locklear J. Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. *Clin Ther* 2009;31 Pt 1:1456-68.
141. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al.; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1480-91.
142. McIntyre RS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A review. *Clin Ther* 2010;32(Suppl 1):S32-S38.
143. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, et al. Risperidone Long-Acting Injectable Monotherapy in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68(2):156-62.
144. Macfadden W, Alphas L, Haskins JT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord* 2009;11:827-39.
145. Montgomery S, Vieta E, Hatim Sulaiman A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone long-acting injectable in relapse prevention on patients with bipolar I disorder. Poster presented at the 18th European Congress of Psychiatry of the European Psychiatric Association (EPA), Munich, Germany, February 27-March 2, 2010.
146. Fagiolini A, Casamassima F, Mostacciolo W, et al. Risperidone long-acting injection as monotherapy and adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1727-40.
147. Deeks ED. Risperidone long-acting injection: in bipolar I disorder. *Drugs* 2010;70(8):1001-12.
148. Bobo WV, Shelton RC. Risperidone long-acting injectable (Risperdal Consta[®]) for maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10(11):1637-58.
149. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(1):5-14.
150. Krishnadas R, Livingston M. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis--results to be interpreted with caution. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(7):967.
151. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1079-88.
152. Vieta E, Locklear J, Günther O, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):579-90.
153. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1351-60.
154. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al.; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):600-9.
155. Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):13-20.
156. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):769-82.
157. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al.; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-74.
158. Young AH, McElroy SL, Bauer M, et al.; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):150-62.
159. Bogart GT, Chavez B. Safety and efficacy of quetiapine in bipolar depression. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1848-56.
160. Pae CU, Sohi MS, Seo HJ, et al. Quetiapine XR: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1165-73.
161. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, et al. Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(18):3061-75.
162. Bottéro A. Un DSM-V dystocique. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats* 2009;37:53-8.
163. Gever J. APA: Major changes loom for bible of mental health. www.MedPageToday.com; 2009.
164. Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA, Kupfer DJ. The conceptual development of DSM-V. *Am J Psychiatry* 2009;166(6):645-50.
165. Jacques L. Déconstruction du concept de schizophrénie. *Recherche clinique PSY* 2006. <http://www.recherche-clinique-psy.com/spip.php?article102>.
166. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Owens DG, Johnstone EC. The 'continuum of psychosis': scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry* 2010;197:423-5.
167. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468(7321):203-12.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academie.

