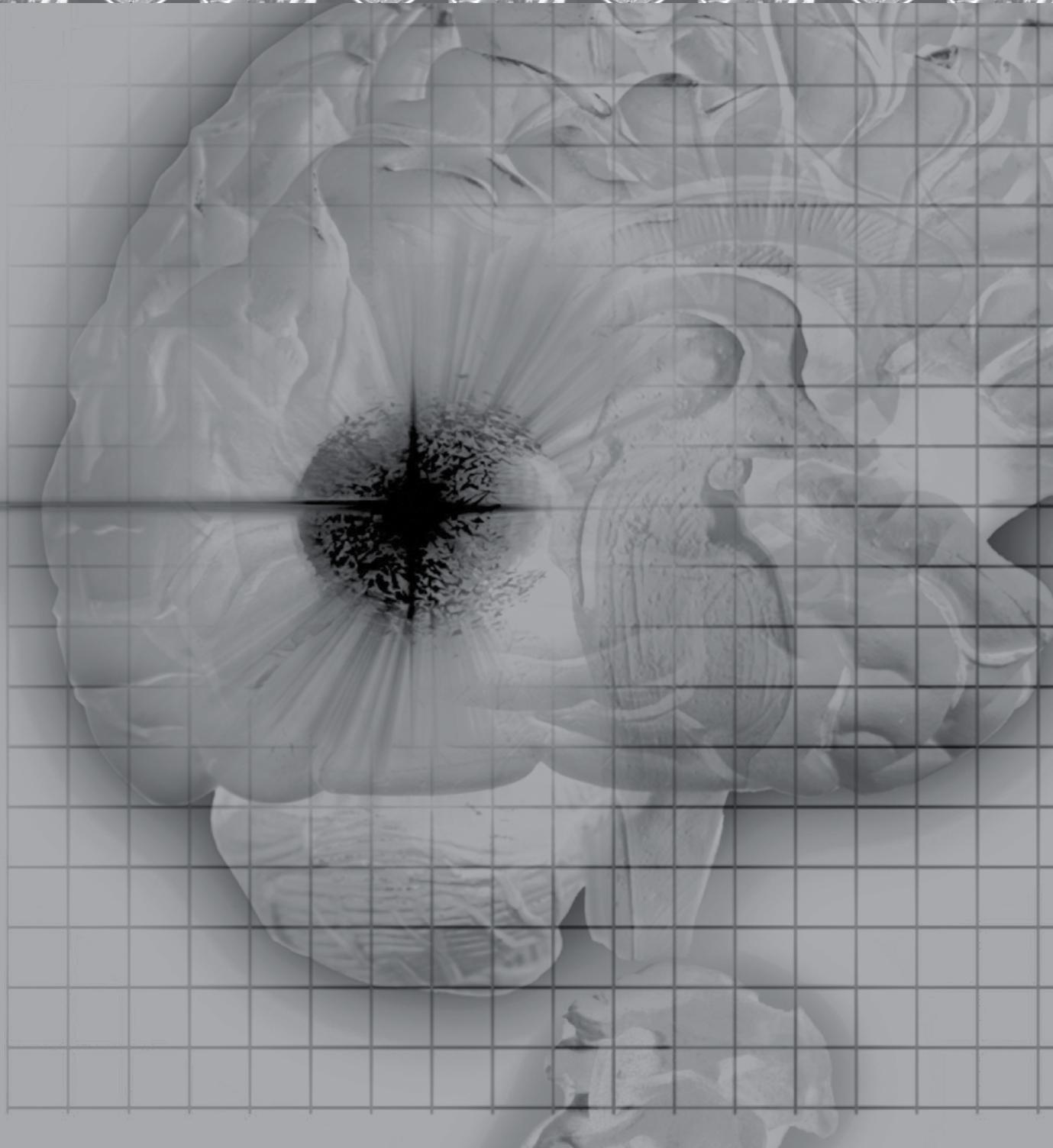
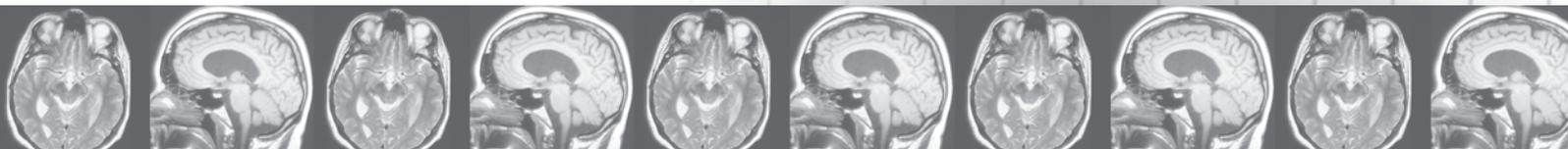


Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment (BDBAPT)

Place du trouble schizo-affectif dans la nosographie psychiatrique

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



Sommaire

1.	Introduction	5
2.	Histoire du concept de «trouble schizo-affectif»	5
3.	La fiabilité des différentes conceptions nosographiques	6
4.	Épidémiologie: aspects démographiques, cliniques et évolutifs des troubles schizo-affectifs	7
	4.1. Aspects démographiques	7
	4.2. Aspects cliniques	7
	4.3. Aspects évolutifs	7
5.	Données génétiques	7
6.	Données neurocognitives	8
7.	Données d'imagerie	9
8.	Aspects thérapeutiques	9
	8.1. Les antipsychotiques et les thymorégulateurs en monothérapie	10
	8.1.1. Les antipsychotiques en monothérapie	10
	8.1.2. Les thymorégulateurs en monothérapie	10
	8.2. Les thymorégulateurs et/ou antidépresseurs comme traitement adjuvant aux antipsychotiques	10
9.	Place du trouble schizo-affectif dans la nosographie psychiatrique et le DSM-5	11
10.	Discussion	11
11.	Conclusion	12

1. Introduction

Le trouble schizo-affectif est d'observation clinique courante (1). Bien que, paradoxalement, la définition du trouble schizo-affectif ait connu de nombreux changements depuis sa première description en 1932, il reste aujourd'hui une pathologie aux contours nosographiques flous et demeure difficile à définir pour nombre de cliniciens (2-4). L'absence de consensus nosographique a conduit à diverses classifications, caractérisées par un manque de concordance entre ces critères diagnostiques. Les recommandations thérapeutiques témoignent du même flou. Il n'est donc pas étonnant que ce trouble restait au cœur du débat lors de l'élaboration de la cinquième version du DSM.

Le trouble schizo-affectif se situe aux limites de trois syndromes; la symptomatologie du trouble évoque en effet à la fois la schizophrénie, la dépression et la manie. Bien que correspondant à un indéniable phénomène, quotidiennement confirmé par l'expérience des cliniciens (5), son diagnostic oscille souvent entre schizophrénie et troubles de l'humeur, soulevant le problème de la prise en charge et du devenir des patients qui en souffrent (4). En l'espèce, la question suivante se pose: «Peut-on parler d'un syndrome à part entière ou s'agit-il simplement d'une forme de schizophrénie ou de trouble de l'humeur, ou encore d'une affection intermédiaire?» (6, 7).

Le trouble schizo-affectif, se situant aux limites de trois syndromes (la schizophrénie, la dépression et la manie), reste une entité nosographique discutée et son diagnostic est difficile à poser.

Plusieurs revues et études récentes pointent l'existence de caractéristiques épidémiologiques, cliniques, cognitives et génétiques partagées par le trouble schizo-affectif et d'autres troubles présentant des caractéristiques psychotiques, i.e. la schizophrénie et le trouble bipolaire (8-11). Les caractéristiques communes laissent supposer des facteurs étiopathogéniques proches, justifiant l'étude conjointe de ces différents troubles, intégrés dans un même spectre de pathologies (12).

Les données scientifiques récentes tendent à rassembler la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble schizo-affectif au sein d'un modèle dimensionnel.

2. Histoire du concept de «trouble schizo-affectif»

La dichotomie kraepelinienne entre démence précoce (ou schizophrénie) et maladie maniaco-dépressive (ou trouble bipolaire) constituait la pierre angulaire d'un découpage noso-

graphique des troubles psychotiques (13, 14). La séparation entre ces deux troubles a été fondée sur la présence de symptômes caractéristiques différents et surtout sur la différence de leurs modes évolutifs, la démence précoce se caractérisant par une évolution progressive et péjorative (8). Cependant, Kraepelin déjà, et plus tard Kurt Schneider, ont décrit des symptômes présents dans ces deux groupes diagnostiques, identifiant ainsi des «cas intermédiaires», ne remplissant qu'insuffisamment les critères des troubles schizophréniques ou affectifs quant à leurs manifestations psychopathologiques et à leur évolution (15). Kraepelin lui-même a noté en 1913 dans son «Traité de Psychiatrie»: «*Nous avons acquis la conviction que même dans la dementia praecox, certains cas évoluent de manière périodique et doivent être détachés de la folie maniaco-dépressive en raison de leur allure générale tout à fait particulière*» (16).

Les critiques de l'édifice kraepelinien se sont dès lors multipliées. Les cas mixtes et les chevauchements sont légion (17): des concepts diagnostiques tels que «psychose cycloïde», «psychose réactive ou réactionnelle», «psychose atypique» ou «bouffée délirante» (où l'apparition des affects dépressifs survient le plus souvent au décours de l'épisode) ont été introduits dans la nosographie psychiatrique (13, 15, 18, 19).

La vieille dichotomie kraepelinienne des psychoses a commencé à s'effriter avec l'introduction du concept de psychose schizo-affective (20). Ce concept a été décrit pour la première fois par Jacob Kasanin (2, 13, 21, 22), proposant le terme de «psychose schizo-affective aiguë» («*acute schizo-affective psychosis*») (8). En 1932, le travail de Kasanin sur les psychoses schizo-affectives aiguës a été exposé au cours du meeting de l'*American Psychiatric Association* (APA) et publié ultérieurement (en 1933) dans l'*American Journal of Psychiatry* (4, 23, 24). Il s'appuyait sur l'étude de 9 cas de patients de 20 à 30 ans présentant un épisode d'installation rapide de symptômes schizophréniques et affectifs. Kasanin ne repère pas d'état pré-morbide chez ces sujets, mais souligne *a contrario* une bonne adaptation sociale (1). Selon lui, ce trouble survenait «*chez des individus assez jeunes, très bien intégrés socialement, qui présentaient soudainement une psychose aiguë, avec un tableau clinique que l'on pouvait qualifier de schizo-phrénique ou d'affectif, et pour qui un diagnostic différentiel était extrêmement difficile à poser.*» Sa description diagnostique comprenait plusieurs éléments (23): 1) un mélange de symptômes schizophréniques et affectifs; 2) un début brusque, se situant entre 20 et 30 ans, chez des personnes en bonne santé physique, dans un contexte de désarroi émotionnel, avec, dans certains cas, une distorsion de la réalité et des hallucinations d'une durée de

quelques semaines à quelques mois, évoluant ensuite vers la guérison; 3) l'absence de trouble de la personnalité. Selon Kasanin, le trouble schizo-affectif aigu appartient au groupe des schizophrénies, mais l'accent porté sur l'évolution favorable lui permet de démontrer que certains patients atteints de schizophrénie peuvent guérir (1).

La description clinique des «cas intermédiaires» a été à l'origine d'une introduction dans la nosographie psychiatrique de plusieurs nouveaux concepts diagnostiques, y compris le concept du trouble schizo-affectif.

Depuis sa description initiale par Kasanin, le concept de trouble schizo-affectif a connu de nombreux changements de définition (5, 25). Si l'on reprend l'évolution des grandes classifications mondiales, le DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) et la CIM (*Classification Internationale des Maladies*), on observe une notion assez confuse du trouble schizo-affectif. Le DSM reprend le concept de psychose schizo-affective aiguë de Kasanin, mais supprime la notion de psychose, remplacée par celle de trouble. Ensuite, la notion d'«aiguë» est supprimée pour en faire un trouble chronique (1). Les successions des DSM démontrent bien les difficultés récurrentes pour situer le trouble schizo-affectif dans la nosographie. Les **DSM-I** (1952) et **DSM-II** (1968) considéraient le trouble schizo-affectif comme l'une des formes de la schizophrénie, et donc l'introduisaient d'emblée parmi les schizophrénies (2, 8, 22). Dans le **DSM-I** (1952), le trouble schizo-affectif figurait dans les réactions schizophréniques (21), mais les critères proposés par Kasanin (début aigu, brève durée de l'épisode et rémission complète) n'en faisaient pas partie (15). Le **DSM-II** (1968) introduisait la catégorie schizophrénie, type schizo-affectif, mais la définition était vague et ne comportait que l'association de symptômes schizophréniques et affectifs (15, 21). Dans le **DSM-III** (1980), le concept de «trouble schizo-affectif» était introduit, mais sans aucune directive diagnostique et avec la remarque qu'il ne devait être utilisé qu'en l'absence de possibilité d'établir une distinction claire entre trouble schizophrénique (ou schizophréniforme) et trouble affectif (21). Dans le **DSM-III-R** (1987), le trouble est cantonné dans la catégorie des troubles résiduels (troubles psychotiques non autrement spécifiés ou «*psychotic disorder not otherwise classified*») (22), entre la schizophrénie, les troubles schizophréniformes et les troubles affectifs. Dans le **DSM-IV** (1994) et le **DSM-IV-TR** (2000), les troubles schizo-affectifs retrouvent une place indépendante dans le groupe «schizophrénie et autres troubles

Tableau 1: Critères diagnostiques CIM-10 et DSM-IV-TR des troubles schizo-affectifs (selon 18).

CIM-10	DSM-IV-TR
G1 Le trouble répond aux critères d'un trouble affectif moyen ou sévère	A Période ininterrompue de maladie caractérisée par la présence simultanée, à un moment donné, soit d'un épisode dépressif majeur, soit d'un épisode maniaque, soit d'un épisode mixte, et de symptômes répondant au critère A de la schizophrénie
G2 Présence de symptômes d'au moins un des groupes ci-dessous (6 groupes de symptômes identiques à ceux de la schizophrénie), nettement présents la plupart du temps pendant une période d'au moins deux semaines	B Au cours de la même période de la maladie, des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins deux semaines, en l'absence de symptômes thymiques marqués
G3 Répond aux critères G 1 et G 2 pendant le même épisode du trouble, et simultanément pendant au moins une partie de l'épisode . Des symptômes de G 1 et de G 2 doivent dominer le tableau clinique	C Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie
G4 Le trouble ne peut pas être attribué à un syndrome psycho-organique, une intoxication aux substances psycho-actives ou une dépendance	D La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale
3 types (type maniaque, type dépressif, type mixte) 2 sous-types fondés sur l'évolution du trouble après disparition des symptômes affectifs - sans persistance de symptômes schizophréniques - avec persistance de symptômes schizophréniques	Spécification du sous-type: (1) type bipolaire: si la perturbation comprend - un épisode maniaque ou un épisode mixte - un épisode maniaque ou un épisode mixte et des EDM (2) type dépressif: si la perturbation comprend uniquement des EDM

Tableau 2: Taux de concordance pour le diagnostic de trouble schizo-affectif à partir du DSM ou de la CIM (29-34).

	Critère diagnostique	Coefficient kappa
Zaudig et al. (1990)	CIM-10 (version brouillon)	0,54
Sartorius et al. (1993)	CIM-10 (recommandations)	0,48
Hiller et al. (1993)	CIM-10 (IDCL)	0,24
Hiller et al. (1993)	DSM-III-R (IDCL)	0,08
Sartorius et al. (1995)	CIM-10 (critères de recherche)	0,63
Maj et al. (2000)	DSM-IV	0,22
Richieri et al. (2011)	CIM-10	0,48

IDCL: International Diagnostic Checklists

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 thymiques (26, 27).

3. La fiabilité des différentes conceptions nosographiques

L'absence de consensus nosographique a conduit à diverses classifications, comme la CIM-10 et le DSM-IV. Il existe une variabilité entre les critères diagnostiques décrits par le DSM-IV (1994) et par la CIM-10 (la dernière version est utilisée par les États membres de

l'OMS dès 2011) (Tableau 1). Les critères diagnostiques actuels du DSM-IV et de la CIM-10 diffèrent notamment par l'accent respectif mis sur la nature des symptômes, en particulier celle des symptômes psychotiques, et le chevauchement dans le temps de ces symptômes et des troubles de l'humeur (25). Selon le **DSM-IV** (1994), les idées délirantes ou les hallucinations doivent être indépendantes du trouble de l'humeur durant au moins deux semaines (24). La CIM-10 ne fait pas référence à une séparation temporelle entre les épisodes schizophréniques et les épisodes thymiques. Selon la CIM-10, les symptômes affectifs et les symptômes schizophréniques sont conjointement présents au premier plan de la symptomatologie, au cours du même épisode, typiquement de façon simultanée, ailleurs séparés par des intervalles de tout au plus quelques jours. De plus, dans la CIM-10, le trouble schizo-affectif est défini comme un trouble *épisode*, tandis que le DSM-IV le définit comme une maladie *ininterrompue* (8, 24).

Diverses études mettent en évidence un manque de fiabilité inter-cotateurs pour la catégorie diagnostique du trouble schizo-affectif. La mesure de l'accord entre deux évaluations diagnostiques peut être réalisée à l'aide du calcul du coefficient de concordance *kappa*. L'accord est considéré comme très bon si *kappa* > 0,81, bon entre 0,61 et 0,80, moyen entre 0,41 et 0,60, modéré entre 0,21 et 0,40 et mauvais entre 0 et 0,20 (28). Le **tableau 2** laisse entrevoir les coefficients *kappa* pour le diagnostic de trouble schizo-affectif selon les critères diagnostiques des DSM-III-R, DSM-IV et CIM-10. Les résultats laissent entrevoir que le diagnostic de trouble schizo-affectif n'est pas fiable. Par exemple, la fiabilité inter-juges dans l'étude de Maj et al. (2000) pour le trouble schizo-affectif avait un *kappa* de 0,22.

Ce manque de cohérence dans les diagnostics attribués par des cliniciens différents aux mêmes patients s'avère problématique dans le cadre d'une approche épidémiologique, basée sur le recueil de ces diagnostics (voir plus haut). Ce manque de fiabilité pourrait être à l'origine des difficultés de classification du trouble schizo-affectif. Si le trouble bipolaire et la schizophrénie présentent des coefficients de concordance diagnostique élevés, décrits dans de nombreux travaux antérieurs, le trouble schizo-affectif apparaît comme une catégorie problématique dans différentes études (29).

La stabilité temporelle de l'établissement du diagnostic de trouble schizo-affectif n'est au mieux que médiocre. Des transitions diagnostiques entre bipolarité, schizophrénie et trouble schizo-affectif ont été décrites (35-38) et il n'est pas inhabituel que certaines personnes se voient attribuer plusieurs diagnostics

Tableau 3: La prévalence du trouble schizo-affectif dans la population générale (39-43).

Études	Prévalence instantanée ⁽¹⁾	Prévalence sur un temps donné ⁽²⁾	Prévalence vie entière ⁽³⁾
Binbay et al. (2012) (N = 4.011)	N/A	N/A	0,20%
Bogren et al. (2009) (N = 3.563)	N/A	0,08% (1.947-1.997) (femmes n = 3, hommes n = 0)	0%
Perälä et al. (2007) (N = 8.028)	N/A	N/A	0,32% (n = 24) (femmes 0,47%, hommes 0,14%) (p < 0,05)
Cho et al. (2007) (N = 6.275)	N/A	0% (12 mois)*	0%*
Scully et al. (2004) (N = 29.542, 1.996)	0,11% (n = 33) (femmes 0,14%, hommes 0,08%)	N/A	N/A

(1) la mesure est effectuée à un temps donné

(2) on mesure la prévalence sur une période et non plus à un moment précis de la période

(3) la proportion de personnes qui, au cours de leur vie, seront atteintes par une pathologie donnée

* cette évaluation pourrait être une sous-estimation

N/A: non rapporté

à différentes périodes de leur vie. Salvatore et al. (35) ont évalué la stabilité de certains diagnostics DSM-IV chez 517 patients hospitalisés. Parmi les patients schizophrènes et bipolaires, le diagnostic restait stable dans respectivement 75% et 96,5% ces cas. Le trouble schizo-affectif était le diagnostic le moins stable (53,6% de changement). Selon une étude de Schwartz et al. (37), 6 mois après un diagnostic de trouble schizo-affectif, seulement 36% des patients conserveront encore ce diagnostic. Cette instabilité des diagnostics au cours du temps remet en question la validité des systèmes de classification. Cependant, dans une étude rétrospective de 123 patients schizo-affectifs hospitalisés, Brenner et al. (37) ont trouvé que la stabilité de ce diagnostic (73,1%) pourrait être plus élevée que celle rapportée antérieurement.

La difficulté de la classification se retrouve dans les deux grands systèmes actuels qui, tout en présentant une similitude conceptuelle, diffèrent très sensiblement dans plusieurs items diagnostiques.

4. Épidémiologie: aspects démographiques, cliniques et évolutifs des troubles schizo-affectifs

L'incidence et la prévalence du trouble schizo-affectif sont difficiles à déterminer en raison des recherches limitées dans ce domaine (8, 22). Plusieurs revues scientifiques évoquent une prévalence vie entière de 0,5 à 0,8% (25). Cependant, les seules études disponibles en population générale démontrent un taux de prévalence moins important. Selon ces études, les estimations sont très variables, avec une prévalence vie entière de 0 à 0,32% (Tableau 3). L'étude de Perälä et al. (39) considère le trouble schizo-affectif comme 3 fois moins commun que la schizophrénie, avec une prévalence vie entière estimée d'environ

1 personne sur 300 (0,87% pour la schizophrénie versus 0,32% pour le trouble schizo-affectif).

Bien que la prévalence exacte du trouble schizo-affectif ne soit pas clairement établie, les études en population générale estiment qu'elle est de l'ordre de 0 à 3 pour 1.000.

Les variables démographiques, cliniques et évolutives ont été comparées dans une revue de Cheniaux et al. (2008) (Tableau 4) (3).

4.1. Aspects démographiques

Selon le DSM-IV-R et diverses études (44-46) et revues (8, 22), le trouble schizo-affectif est plus fréquent chez les femmes (particulièrement les femmes mariées) que chez les hommes. L'âge de début est plus tardif pour les femmes que pour les hommes (44). Dans une étude de Goethe (47), chez 5.102 patients hospitalisés, le groupe des troubles schizo-affectifs, par rapport aux patients bipolaires, était constitué d'un plus grand nombre de patients de sexe masculin. Par rapport aux patients atteints de schizophrénie, en revanche, ce groupe comprenait plus de femmes (OR = 3,06).

4.2. Aspects cliniques

Comparativement aux femmes, les hommes atteints de trouble schizo-affectif ont tendance à présenter plus de traits de comportement antisocial ou un affect émoussé ou inapproprié (8).

4.3. Aspects évolutifs

En général, le trouble schizo-affectif a une évolution clinique moins défavorable que la schizophrénie et se situe à mi-chemin entre schizophrénie et bipolarité (21). Cependant,

le taux d'hospitalisation des patients schizo-affectifs est voisin ou inférieur à celui des sujets atteints de schizophrénie et des patients bipolaires (3). Le trouble schizo-affectif est aussi caractérisé par une évolution comportant davantage d'épisodes de la maladie en comparaison avec la schizophrénie. De plus, les patients atteints de troubles schizo-affectifs semblent présenter plus de risques de comportement suicidaire que les patients atteints de schizophrénie ou de troubles de l'humeur (3, 49). La comorbidité d'assuétudes est inférieure en comparaison avec les patients bipolaires (3). Avant le premier épisode, les patients schizo-affectifs ont une moins bonne adaptation sociale que les patients bipolaires, mais toutefois meilleure que celle des patients atteints de schizophrénie (Tableau 4).

Globalement, les résultats du tableau 4 laissent entrevoir que les diverses variables des patients schizo-affectifs se situent à un niveau intermédiaire entre patients atteints de schizophrénie et patients bipolaires, avec une distinction clinique pas toujours clairement établie (3, 24). La faible fidélité inter-coteurs des différentes classifications (voir point 4) explique très probablement la diversité des profils évolutifs.

5. Données génétiques

Kraepelin était le premier auteur à avoir remarqué l'existence d'une agrégation familiale de la maladie maniaco-dépressive (50). Par la suite, les premières études familiales, comme par exemple l'étude de Baron et al. (6), ont signalé un risque morbide élevé des troubles de l'humeur et de la schizophrénie auprès des apparentés de premier degré des malades schizo-affectifs (Tableau 5). Erlenmeyer-Kimling et al. (51) ont trouvé que les descendants de sujets atteints d'un trouble affectif présentaient le même risque familial pour le trouble

Tableau 4: Résumé des données de la littérature comparant les variables cliniques et démographiques associées exclusivement au trouble schizo-affectif, à la schizophrénie ou au trouble bipolaire (selon 3, 48).

Variable	Résultats
Données démographiques	
Femme	SCH ≤ TSA ≤ TB
Jamais marié	SCH ≥ TSA ≥ TB
Sans emploi	SCH > TSA > TB
Morbidité familiale	
Risque de schizophrénie	SCH ≥ TSA ≥ TB
Risque de trouble bipolaire	SCH ≤ TSA ≤ TB
Symptomatologie	
Évaluation globale	SCH = TSA = TB
Psychotique	SCH ≥ TSA ≥ TB
Négative	SCH > TSA > TB
Affective	SCH ≤ TSA ≤ TB
Déficit cognitif	SCH ≥ TSA ≥ TB
Anosognosie	SCH ≥ TSA ≤ TB
Autres variables cliniques	
Adaptation sociale prémorbide	SCH < TSA < TB
Âge de début de la maladie	SCH ≤ TSA ≤ TB
Nombre d'épisodes	SCH < TSA ≤ TB
Nombre d'hospitalisations	SCH ≤ TSA ≥ TB
Comportement suicidaire	SCH ≤ TSA ≥ TB
Comorbidité de l'abus de substance	SCH ≤ TSA ≤ TB
Évolution clinique	SCH ≤ TSA ≤ TB
Réponse au traitement médical	SCH ≤ TSA ≤ TB

SCH: schizophrénie; TSA: trouble schizo-affectif; TB: trouble bipolaire

< : moins de, moins souvent que, moins bonne que; > : plus de, plus souvent que, meilleure que; = : aucune différence majeure

Les études d'association génétique ont des difficultés à identifier des gènes de susceptibilité au trouble schizo-affectif, probablement en raison de l'hétérogénéité dans la description clinique des troubles schizo-affectifs et de plusieurs faillites dans les méthodes diagnostiques, susceptibles d'introduire des faux positifs (24). Des anomalies sur les chromosomes 1q42, 19p13 et 22q11 (48, 57) et des mutations sur les gènes B3GALT5 (chromosome 21) et A2BP1/FOX1 (chromosome 16p13.3), BSN, PTPRG, GRIK2, CDH12 et BDNF ont été identifiées, contribuant à la vulnérabilité du trouble schizo-affectif. Cependant, certains gènes et chromosomes liés au trouble schizo-affectif sont également significativement associés à la schizophrénie (24, 48) ou semblent contribuer à la vulnérabilité des trois syndromes (22). Il y a donc probablement un chevauchement de la vulnérabilité génétique. Par exemple, les anomalies sur les chromosomes 1 et 22 sont également présentes dans la schizophrénie et le trouble bipolaire.

Le trouble schizo-affectif partage des facteurs génétiques communs avec la schizophrénie et le trouble bipolaire. Les données génétiques questionnent donc le bien-fondé de la distinction entre le trouble schizo-affectif et ces deux syndromes (22, 58).

Tableau 5: Risque des troubles de l'humeur et de la schizophrénie auprès des apparentés de premier degré des malades schizo-affectifs (selon 6, 52).

	Risque de schizophrénie	Risque de trouble de l'humeur	Risque de trouble schizo-affectif
Apparentés des malades schizo-affectifs (schizomaniaque)	++	+++	+
Apparentés des malades schizo-affectifs (schizodépressif)	+++	++	+

bipolaire délirant et le trouble schizo-affectif. De plus en plus d'études soutiennent l'idée d'un terrain partagé entre le trouble schizo-affectif, la schizophrénie et le trouble bipolaire. Les études familiales récentes montrent clairement l'absence de spécificité du risque concernant les troubles schizo-affectifs (53-56). Laurson et al., par exemple, ont montré un excès

de troubles bipolaires et de schizophrénie chez des proches de patients atteints de troubles schizo-affectifs (55, 56). Cette étude de cohorte (N = 2,4 millions) a constaté qu'une personne avec un parent atteint d'un trouble bipolaire courait un risque 8 fois plus important de développer un trouble schizo-affectif que les personnes ayant des parents sains (Tableau 6).

6. Données neurocognitives

Il est bien établi que les troubles cognitifs font souvent partie du tableau clinique en schizophrénie. De façon similaire, ces déficits tiennent une place importante dans les troubles bipolaires. Cependant, les données neurocognitives du trouble schizo-affectif sont rares (59, 60) et n'apportent pas d'élément concluant quant au rattachement du trouble schizo-affectif à la schizophrénie, au trouble bipolaire ou à une entité pathologique distincte (60). De façon générale, bien qu'il y ait des données (issues d'études de petite taille!) dans la littérature suggérant que les patients schizo-affectifs obtiennent aux tests neuropsychologiques des performances supérieures à celles obtenues par les patients atteints de schizophrénie (61-66), la plupart des données neurocognitives (issues d'études plus larges et d'une méta-analyse) (24, 59, 60, 67-74) n'apportent pas d'élément concluant quant à un clivage entre schizophrénie et trouble schizo-affectif. Par exemple, l'étude de Fiszdon et al. (67), incluant 199 patients atteints de schizophrénie

Tableau 6: Risque relatif de développer un trouble schizo-affectif (55).

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 sœur	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 7: Recommandations pharmacologiques pour le traitement du trouble schizo-affectif (76, 77, 79-83).

	Schizo-maniaque ou schizo-bipolaire	Schizo-dépressif
McElroy et al. (1999)	SGA SGA+TR NL+TR AP+TR+AD	SGA SGA+AD NL+AD AP+AD+TR
Levinson et al. (1999)	SGA ou NL	SGA ou NL
Baethge (2003)	AP, plus spécifiquement la clozapine (schizo-dominant) LI (affect-dominant)	SGA (schizo-dominant) CAR (affect-dominant)
<i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (first episode)</i>	TR+SGA(+BENZO) Si faible réponse: faire un <i>switch</i> vers un autre SGA	SGA+AD (SSRI) Si le patient est réfractaire au traitement, faire un <i>switch</i> vers un autre SGA Sans réponse: faire un <i>switch</i> vers un autre AD (SNRI, TCA), considérez l'ECT
Marneros (2008)	AP (+TR, plus spécifiquement le valproate) pour le traitement aigu TR (lithium, valproate ou carbamazépine) ou SGA pour le traitement d'entretien	SGA ou AP+AD
Mensink and Slooff (2004)	SGA (olanzapine, rispéridone, ziprasidone, clozapine) en monothérapie SGA+TR	

SGA = antipsychotiques de seconde génération; NL = neuroleptiques conventionnels; TR = thymorégulateurs; AD = antidépresseurs; LI = lithium; CBZ = carbamazépine; BZD = benzodiazépines; SSRI = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; SNRI = inhibiteurs combinés de la recapture de la sérotonine-norépinéphrine; TCA = antidépresseurs tricycliques ou «imipraminiques»; ECT = électrothérapie convulsive

et 73 patients schizo-affectifs, révélait que, sur le plan neurocognitif, les patients schizo-affectifs obtenaient les mêmes performances que les patients atteints de schizophrénie et ce, dans les variables cognitives suivantes: fonctions exécutives, mémoire verbale et non verbale, vitesse des processus mentaux et une des deux mesures de la cognition sociale. Seul un déficit du fonctionnement selon la théorie de l'esprit («*theory of mind*») était plus important dans la schizophrénie que dans les troubles schizo-affectifs. Heinrichs et al. (72) ont trouvé que la différence entre les performances cognitives (habileté cognitive verbale et non verbale, mémoire de travail auditive, mémoire déclarative, vitesse des processus mentaux) réalisées par les 2 groupes était insuffisante à la distinction entre patients atteints de schizophrénie et patients schizo-affectifs. Dans une étude récente, Amann et al. (60) ont évalué les fonctions exécutives et la mémoire chez 45 patients atteints de schizophrénie, 26 patients schizo-maniaques et 51 patients bipolaires, en comparaison avec des sujets sains. Bien que tous les groupes de patients possèdent des résultats significativement plus faibles par rapport à ceux des sujets sains, il n'y avait aucune différence entre les groupes de patients. Dans la méta-analyse de Bora et al. (74), réalisée sur 31 études, les auteurs ont comparé les performances de 1.979 patients atteints de schizophrénie avec celles de 1.314 patients ayant une psychose affective ou un trouble schizo-affectif. Bien que les données neuropsychologiques de cette méta-analyse ne fournissent pas de preuves d'un découpage

catégoriel entre la schizophrénie et le trouble schizo-affectif, un sous-groupe de patients atteints de schizophrénie avec des symptômes négatifs plus graves pourraient avoir des troubles cognitifs plus sévères par rapport aux patients schizo-affectifs. Reichenberg et al. (70) ont administré, deux années après l'admission, aux patients ayant un diagnostic de schizophrénie (n = 94), de trouble schizo-affectif (n = 15), de trouble bipolaire (n = 78) ou de trouble dépressif majeur (n = 48), une batterie de tests évaluant 8 domaines cognitifs. La prévalence de patients avec un fonctionnement neuropsychologique normal variait entre 16% et 45% pour la schizophrénie, 20% et 33% pour le trouble schizo-affectif, 42% et 64% pour le trouble bipolaire, et 42% et 77% pour la dépression, selon le critère retenu.

Les observations neurocognitives n'inviteraient pas à découper les catégories diagnostiques de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif.

7. Données d'imagerie

Les données des études d'imagerie réalisées jusqu'ici ne permettent pas non plus de séparer le trouble schizo-affectif de la schizophrénie ou du trouble bipolaire (22).

8. Aspects thérapeutiques

Comment faut-il traiter les patients présentant une symptomatologie thymique (maniaque, dépressive ou mixte) associée à un tableau de

schizophrénie? Doit-on recourir à un traitement antipsychotique en monothérapie, à une bithérapie antipsychotique + thymorégulateur, ou antipsychotique + antidépresseur, ou à une trithérapie?

Il semble qu'il n'existe pas de règles bien établies pour y répondre: la littérature scientifique ne donne pas de recommandations thérapeutiques claires en la matière (75) (Tableau 7). Cette absence est due à l'hétérogénéité du concept et à la rareté des études (24, 76-78). Notons cependant que les données sur le traitement du trouble schizo-affectif sont presque exclusivement fournies par des analyses de sous-groupes issues des études dans la schizophrénie (24). Selon la revue de Jäger et al. (77), «*it is not possible to provide conclusive guidelines for clinical decision making. Diagnostic confusion is likely to exacerbate therapeutic confusion*».

En 2010, le *Journal of Clinical Psychiatry* a entièrement dédié un supplément aux nouvelles approches pour le diagnostic et le traitement des troubles schizo-affectifs (48, 78, 84). Selon cette source, en cas de trouble schizo-affectif de type bipolaire, les antipsychotiques de seconde génération en monothérapie paraissent aussi efficaces que les associations «antipsychotiques de seconde génération + thymorégulateurs» (voir aussi Figure 1). L'adjonction d'un traitement antidépresseur peut être utile chez les patients qui développent des symptômes dépressifs, bien que des données scientifiques supplémentaires soient nécessaires pour soutenir cette recommandation. En ce

qui concerne le traitement d'entretien, une combinaison des antipsychotiques de la seconde génération et des thymorégulateurs doit être envisagée, bien que les antipsychotiques de seconde génération en monothérapie pourraient être admis. Pour la forme dépressive, les antipsychotiques de seconde génération en combinaison avec les thymorégulateurs ou les antidépresseurs semblent être la meilleure stratégie. Cependant, cette recommandation n'est pas basée sur des résultats de recherche scientifique (78). L'intérêt de l'électrothérapie convulsive a aussi été démontré dans le cadre des traitements des troubles schizo-affectifs réfractaires (85, 86).

sur les épisodes dépressifs durant le cours de la maladie (76, 78);

- le nombre d'épisodes psychotiques (78);
- les symptômes psychotiques associés (78);
- la sévérité des troubles cognitifs (78).

8.1 Les antipsychotiques et les thymorégulateurs en monothérapie

8.1.1. Les antipsychotiques en monothérapie

Les effets prometteurs des différents antipsychotiques (24) utilisés dans la prise en charge du trouble schizo-affectif doivent encore être validés dans la clinique quotidienne, même

indiquée soit en monothérapie, soit comme traitement complémentaire de thymorégulateurs et/ou d'antidépresseurs dans le traitement aigu des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte. L'efficacité de la palipéridone dans cette indication a été établie dans deux essais de six semaines contrôlés versus placebo chez des patients adultes (75, 102-104). L'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré. Le maintien de l'efficacité est en cours d'étude (105-107).

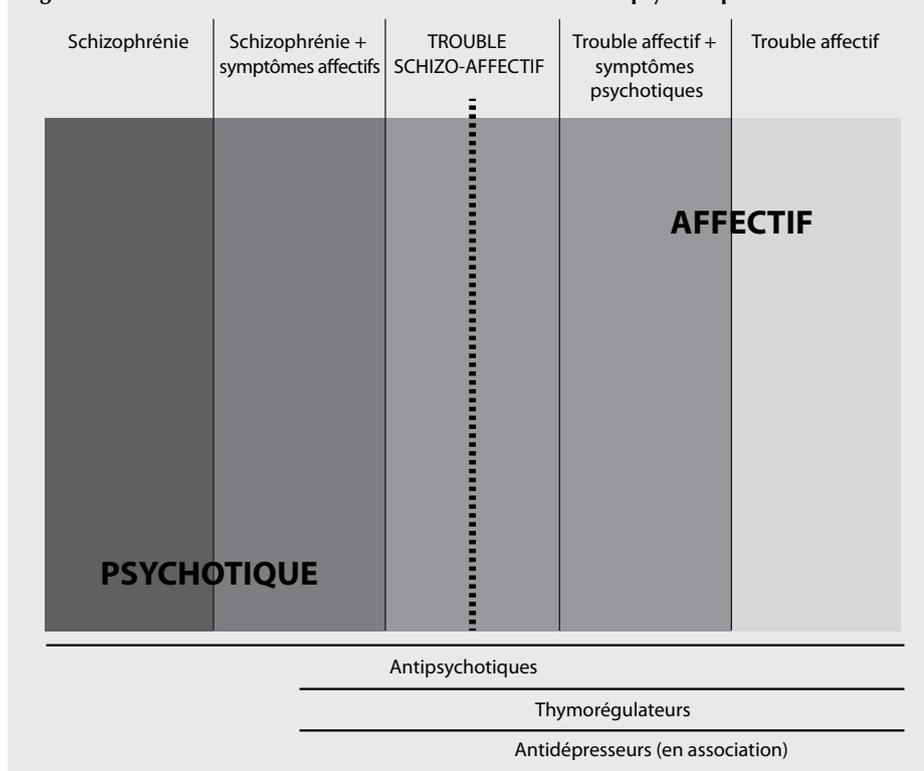
8.1.2. Les thymorégulateurs en monothérapie

Il n'y a que très peu d'études empiriques quant à l'usage des thymorégulateurs dans le trouble schizo-affectif. Sur 12 études identifiées (24, 77, 108-117), 2 seulement ont été randomisées (24, 77). Dans une étude ouverte randomisée multicentrique, l'efficacité du lithium (taux sériques moyens de 0,58mmol/l) et celle de la carbamazépine (taux sériques moyens de 6,4µg/ml) dans la prise en charge du trouble schizo-affectif ont été comparées (112). Un total de 90 patients schizo-affectifs a été inclus dans une phase d'entretien (2,5 ans). Le diagnostic était posé selon les critères de recherches diagnostiques RDC (*Research Diagnostic Criteria*) et selon le DSM-III-R et la CIM-9 et classé en sous-groupes. Les résultats ont montré plus de non-répondeurs sous carbamazépine que sous lithium ($p = 0,02$). Selon les critères RDC, les patients du type schizo-dépressif et non classables répondaient mieux à la carbamazépine qu'au lithium ($p = 0,055$ pour la récurrence), tandis que les deux traitements étaient équivalents pour les patients schizo-maniaques. En fonction des critères du DSM-III-R, la carbamazépine se montrait supérieure dans le groupe des patients présentant plus de symptômes de type schizo-phrénique ou dépressif ($p = 0,040$ pour la récurrence), mais pas dans le groupe de patients remplissant les critères du DSM-III-R pour le trouble schizo-affectif de type bipolaire. L'autre étude en double aveugle (111) a comparé l'effet prophylactique du lithium et de la fluphénazine chez les patients schizo-affectifs. Les résultats obtenus démontrent que la fluphénazine est supérieure au lithium et ils suggèrent qu'une combinaison de lithium et de neuroleptiques conventionnels pourrait être optimale pour ce type de patients.

8.2 Les thymorégulateurs et/ou antidépresseurs comme traitement adjuvant aux antipsychotiques

Seulement 7 études contrôlées et randomisées ont été identifiées (102, 118-123). La littérature laisse entrevoir qu'une combinaison de lithium et d'halopéridol (121) ou d'autres antipsychotiques conventionnels (120) s'est avérée plus efficace que le placebo dans le traitement

Figure 1: Domaines d'utilisation des traitements des troubles psychotiques et affectifs.



Selon Baethge (76), il est important de sous-catégoriser les patients pour lesquels le diagnostic de trouble schizo-affectif est certain en fonction de deux pôles, l'un à prédominance affective, l'autre à prédominance schizo-phrénique et schizo-bipolaires versus schizo-déprimés. Pour les formes à prédominance affective de type schizo-bipolaire et de type schizo-déprimé, le lithium et la carbamazépine respectivement devraient constituer le traitement de première intention. En cas de forme à prédominance schizo-phrénique de type schizo-bipolaire, les antipsychotiques semblent être le traitement de première intention, tandis que le type déprimé est difficile à traiter.

Lors du choix du traitement d'un stabilisateur de l'humeur et/ou d'un antidépresseur, les caractéristiques suivantes devraient être prises en compte:

- la prédominance des épisodes mani-

si, pour des raisons développées antérieurement, l'approbation académique n'est pas encore de mise. Parmi les antipsychotiques de seconde génération, l'olanzapine (87-89) et la rispéridone (90) ont montré, dans des études contrôlées et randomisées, leur supériorité par rapport à l'halopéridol. Dans d'autres études, la ziprasidone (91, 92) et l'aripiprazole (93-95) se sont avérés plus efficaces que le placebo. La quétiapine s'est révélée d'une efficacité sensiblement équivalente à celle de la rispéridone (96). Des études ont également mis en évidence l'intérêt de la clozapine (97-99), ainsi que de la rispéridone à action prolongée (100, 101) dans la prise en charge du trouble schizo-affectif.

La palipéridone à libération prolongée est le premier et seul traitement antipsychotique approuvé aux États-Unis (depuis 2009) et en Union européenne (depuis 2011) pour les troubles schizo-affectifs. En Europe, elle est

des troubles schizo-affectifs. Une combinaison d'amitriptyline avec de l'halopéridol semble plus efficace que la rispéridone (123). La combinaison clozapine-lithium s'est avérée plus efficace que le placebo dans une autre étude randomisée (119).

9. Place du trouble schizo-affectif dans la nosographie psychiatrique et le DSM-5

Dans la littérature, 6 modèles ont été proposés pour en rendre compte, présentés sous forme d'hypothèses (Tableau 8).

Tableau 8: Hypothèses concernant la place du trouble schizo-affectif dans la nosographie psychiatrique (3, 8, 22, 24).

- H1: forme atypique de schizophrénie avec des symptômes affectifs
- H2: forme atypique de troubles de l'humeur ou de trouble bipolaire avec des symptômes schizophréniques
- H3: comorbidité de schizophrénie et de trouble de l'humeur
- H4: entité nosographique indépendante
- H5: position intermédiaire sur un continuum entre les troubles bipolaires et la schizophrénie
- H6: syndrome inexistant

Pour certains auteurs, le trouble schizo-affectif devrait être classé clairement du côté de la schizophrénie (22, 124). Il s'agirait donc d'une forme atypique de schizophrénie dotée de symptômes affectifs (3). Pour d'autres, il devrait être classé du côté des troubles de l'humeur (125) et être considéré comme une forme atypique de troubles de l'humeur (3, 22) ou de trouble bipolaire comprenant des symptômes schizophréniques (3, 54, 126, 127). Autre possibilité: poser ce diagnostic psychiatrique en termes de comorbidité. Dans ce cas, le trouble schizo-affectif est considéré comme une comorbidité où le patient présente simultanément une schizophrénie et un trouble de l'humeur (22, 24, 128). Chacune des 2 premières hypothèses peut se réclamer de données cliniques, génétiques, neuropsychologiques ou thérapeutiques pour justifier le rattachement du trouble schizo-affectif à la schizophrénie ou au trouble bipolaire. Un autre point de vue (129-132) serait de considérer que le trouble schizo-affectif ne pourrait être rattaché ni aux troubles bipolaires, ni à la schizophrénie, et pourrait donc constituer une entité nosographique indépendante (2, 3, 8, 22, 24). Un argument pour individualiser la clinique du trouble schizo-affectif est la différence évolutive entre le trouble schizo-affectif et la schizophrénie et le trouble bipolaire (Tableau 4). Cependant, une telle hypothèse pourrait se réclamer d'une prévalence significativement accrue du même trouble chez les apparentés de probands schizo-affectifs, mais celle-ci n'a été retrouvée que de façon inconstante, les études les plus récentes s'inscrivant en faux contre une telle hypothèse (voir les données génétiques). D'autres auteurs encore (133) pensent que le trouble se situerait, dans

une position intermédiaire, sur un continuum de psychose allant des troubles bipolaires à la schizophrénie.

La nouvelle édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) est parue en mai 2013; celle de l'OMS, la CIM-11, ne verra le jour au mieux qu'en 2015 (134). Pour faciliter l'élaboration du DSM-5, plusieurs séries de conférences concernant la classification des psychoses se sont tenues en 2006 et 2007. En ce qui concerne les psychoses de l'adulte, diverses tendances étaient perceptibles dans la littérature internationale (17): les diagnostics de certains troubles psy-

et de la distorsion de la réalité. Selon Carpenter, l'ajout de ces évaluations dimensionnelles rendrait possible l'abandon de ce diagnostic largement utilisé. Ce diagnostic pourrait être remplacé par celui de schizophrénie fortement modulée par l'humeur (136).

Les réunions préparatoires pour le DSM-5 ont été jusqu'à la recommandation de l'abandon de la catégorie de trouble schizo-affectif à la lumière des nouvelles évaluations dimensionnelles. Ce concept est cependant encore sujet à de nombreux débats et est donc susceptible de se voir amender.

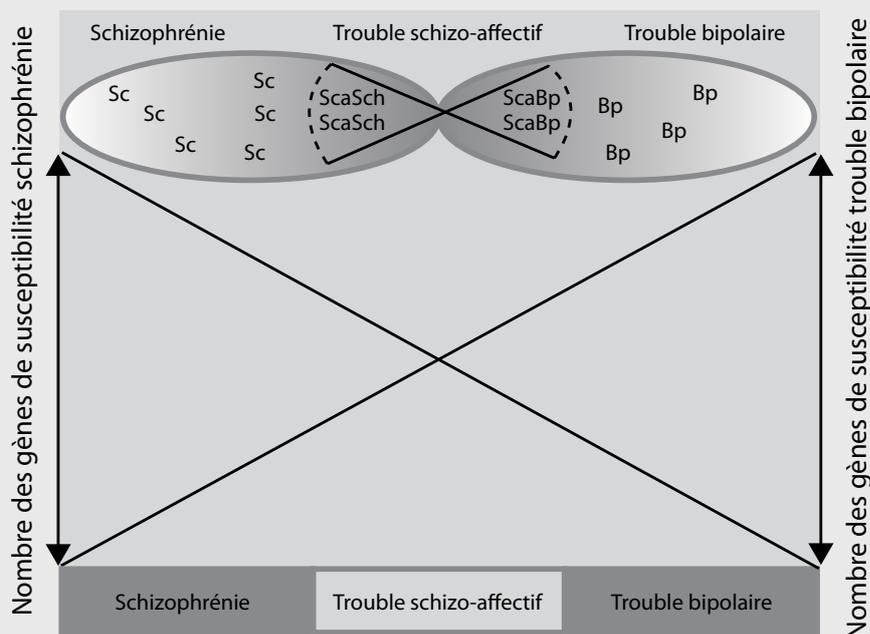
De nombreux arguments accumulés au fil des ans confirment qu'une distinction claire entre la schizophrénie, le trouble schizo-affectif et les troubles affectifs n'est pas toujours possible et suggèrent plutôt que ces groupes diagnostiques constitueraient un continuum.

10. Discussion

Nous avons vu que de nombreux arguments cliniques, génétiques et neurocognitifs confirment l'absence d'une distinction claire entre troubles schizophréniques, schizo-affectifs et affectifs. Ces données suggèrent que ces groupes diagnostiques pourraient constituer un continuum.

Cette notion de continuum pourrait s'appuyer sur le nombre de gènes de susceptibilité partagés. Posons l'hypothèse qu'il en fallait 10 nécessaires à l'éclosion d'un diagnostic du trouble schizo-affectif, 5 pourraient être partagés

Figure 2: Gènes de susceptibilité.



Sc = gène pour la schizophrénie, Bp = gène pour le trouble bipolaire

avec une étiopathogénie schizophrénique, marquant ainsi une majoration des troubles psychotiques et à l'inverse 5 pourraient être partagés par une étiopathogénie bipolaire (Figure 2), donnant ainsi une tonalité d'un trouble thymique. Le nombre de 5 est peut-être mal choisi, puisqu'on connaît plus de gènes pour la schizophrénie que pour le trouble bipolaire.

Ainsi, de ces 10 sélectionnés, tel un accord de piano en Do ou en Ré majeur, la variable thymique ou psychotique pourra se voir être développée.

Enfin, ultime argument clinique, mais réaliste néanmoins, l'apport actuel des antipsychotiques de la seconde génération utilisés dans le traitement des troubles aussi bien schizo-affectifs que schizophréniques et bipolaires suggère que cette distinction n'est plus de mise dans une clinique contemporaine. L'absence, par contre, d'action des thymorégulateurs sur les troubles schizophréniques démontre bien qu'il s'agit d'un mécanisme particulier et spécifique.

Une autre hypothèse reste à évoquer, incluant une notion de durée, celle d'un stade évolutif, d'un processus morbide non abouti, d'une période d'un spectre morbide plus large, d'une espèce de tronc commun, n'ayant pas encore été distribués dans une double arborescence «trouble bipolaire et schizophrénie» (14).

11. Conclusion

Le trouble schizo-affectif illustre parfaitement le grand débat sémiologique et nosographique de la psychiatrie contemporaine, à savoir faut-il sauvegarder l'approche catégorielle de nos différents troubles, faut-il évoluer vers une approche dimensionnelle?

L'ensemble des preuves manque cruellement. L'article reprend cependant différents indices cliniques, génétiques, neurocognitifs, voire thérapeutiques, convergeant vers la tendance dimensionnelle.

Le débat reste ouvert. Avec la parution toute récente du DSM-5, celui-ci va-t-il valider ces vues? Dans ce DSM-5, le principal changement concernant le trouble schizo-affectif est l'exigence d'une durée majoritaire de l'épisode majeur de l'humeur. Ce changement a été fait pour des raisons tant conceptuelles que psychométriques. Il fait du trouble schizo-affectif un diagnostic «longitudinal», concept plus comparable à celui de la schizophrénie, du trouble bipolaire et du trouble dépressif majeur, régi par cette condition. Le changement a été opéré pour améliorer à la fois la fiabilité, la stabilité et la validité du diagnostic, tout en reconnaissant que la caractérisation de ces patients aux symptômes psychotiques et de l'humeur, simultanés ou à

différents moments de leur maladie, reste une difficulté clinique (137).

Le trouble schizo-affectif illustre également la faille étiopathogénique du trouble bipolaire. L'existence du modèle dopaminergique pour la schizophrénie et des amines mono-aminergiques pour la dépression nous est d'une grande aide, tandis qu'un modèle étiopathogénique du trouble bipolaire nous fait défaut. En l'absence de celui-ci, nous ne pouvons malheureusement pas établir le modèle translationnel de la médecine classique.

Références

- Camps FD. Contribution de la psychologie projective à la question de la psychose schizo-affective. *Psychologie clinique et projective* 2011/1;17:79-125.
- Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Gastó C. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry* 2001;16(3):167-72.
- Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008;106(3):209-17.
- Demily C, Franck N. Place du trouble schizo-affectif dans la nosographie actuelle. *Schizoaffective disorder in current nosography. Annales Médico-Psychologiques* 2009;167:256-63.
- Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(4):332-7.
- Baron M, Gruen R, Asnis L, Kane J. Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disorders: morbidity risk and genetic transmission. *Acta Psychiatr Scand* 1982;65(4):253-62.
- Petitjean F, Marie-Cardine M (Eds.)(2003). *Schizophrénies débutantes. Diagnostic et modalités thérapeutiques.* John Libbey Eurotext, Paris.
- Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord* 2008;10(1 Pt 2):215-30.
- Owen MJ, Craddock N. Diagnosis of functional psychoses: time to face the future. *Lancet* 2009;373(9659):190-1.
- 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.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 2009;110(1-3):1-23.
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):92-5.
- Vollmer-Larsen A, Jacobsen TB, Hemmingsen R, Parnas J. Schizoaffective disorder-- the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(5):402-7.
- Domken MA, Masson A, De Nayer A, et al. La dichotomie kraepelinienne. *Neurone* 2011;16(3) (Suppl).
- Simon AE, Theodoridou A, Schneider R, Conuse P. Premier épisode psychotique: un défi particulier pour le diagnostic différentiel et le traitement. *Forum Med Suisse* 2012;12(20-21):402-5.
- Kraepelin E. *Traité de psychiatrie* (1913). 8ème (et dernière) édition.
- Gueflé JD. L'avenir des classifications des psychoses chez l'adulte. *L'information psychiatrique* 2010;86:127-34.
- Jäger M, Haack S, Becker T, Frasch K. Schizoaffective disorder--an ongoing challenge for psychiatric nosology. *Eur Psychiatry* 2011;26(3):159-65.
- Manzanera C, Lafay N, Papet N, Senon JL. Troubles de l'humeur. <http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/Troubles%20humeur.pdf>.
- Saoud M, d'Amato T (2006). *La schizophrénie de l'adulte. Des causes aux traitements.* Masson, Paris.
- Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(4):332-7.
- Abrams DJ, Rojas DC, Arciniegas DB. Is schizoaffective disorder a distinct categorical diagnosis? A critical review of the literature. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(6):1089-109.
- Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933;90:97-126.
- Kantrowitz JT, Citrome L. Schizoaffective disorder: a review of current research themes and pharmacological management. *CNS Drugs* 2011;25(4):317-31.
- Azorin JM, Kaladjian A, Fakra E. Aspects actuels du trouble schizo-affectif. *Encéphale* 2005;31(3):359-65.

Notes

- La théorie de l'esprit («theory of mind») fait référence à la capacité d'un individu d'attribuer un état mental – croyance, intention, désir, jeu, connaissance, etc. – à lui-même ou à une autre personne. Elle permet ainsi à l'individu de pouvoir expliquer et prédire ses propres attitudes et actions ainsi que celles des autres agents intelligents. L'apprentissage de cette capacité passe, entre autres, par la compréhension qu'autrui possède des états mentaux différents des siens. Cette aptitude enrichit qualitativement les interactions sociales (communication, collaboration, compétition, apprentissage, etc.) et relève ainsi de la cognition sociale. Le concept de théorie de l'esprit se distingue de celui d'empathie: il désigne la compréhension de tous les types d'états mentaux, alors que l'empathie s'applique seulement aux sentiments et aux émotions (138).

26. Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14(2):47-63.
27. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed.). American Psychiatric Association, Washington DC.
28. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.
29. Richieri R. Fiabilité des références diagnostiques du Recueil d'Informations Médicalisées en Psychiatrie Santé Publique 2011.
30. Zaudig M, Stieglitz RD, Gastpar M, Rösinger C. Mood (affective) and schizoaffective disorders (section F3): results of the ICD-10 field trial. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(Suppl 4):160-4.
31. Sartorius N, Kaelber CT, Cooper JE, et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry. Results from the field trial of the clinical guidelines accompanying the WHO classification of mental and behavioral disorders in ICD-10. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(2):115-24.
32. Hiller W, Dichtl G, Hecht H, Hundt W, von Zerssen D. An empirical comparison of diagnoses and reliabilities in ICD-10 and DSM-III-R. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242(4):209-17.
33. Sartorius N, Ustün TB, Korten A, Cooper JE, van Drimelen J. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152(10):1427-37.
34. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Bartoli L, Bucci P. Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffective disorder: preliminary data. *J Affect Disord* 2000;57(1-3):95-8.
35. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):593-600.
36. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):458-66.
37. Brenner I, Krivoy A, Weizman A, Fischel T. Stability of schizoaffective disorder in correlation with duration of follow-up: retrospective analysis. *Psychopathology* 2010;43(5):285-91.
38. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(1): 17-23.
39. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(1):19-28.
40. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, et al. [Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of izmir, Turkey]. *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23(3):149-60.
41. Bogren M, Mattisson C, Isberg PE, Nettelbladt P. How common are psychotic and bipolar disorders? A 50-year follow-up of the Lundby population. *Nord J Psychiatry* 2009;63(4):336-46.
42. Cho MJ, Kim JK, Jeon HJ, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Korean adults. *J Nerv Ment Dis* 2007;195(3):203-10.
43. Scully PJ, Owens JM, Kinsella A, Waddington JL. Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr Res* 2004;67(2-3):143-55.
44. Angst J, Felder W, Lohmeyer B. Course of schizoaffective psychoses: results of a followup study. *Schizophr Bull* 1980;6(4):579-85.
45. Marneros A, Deister A, Rohde A. Psychopathological and social status of patients with affective, schizophrenic and schizoaffective disorders after long-term course. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82(5):352-8.
46. Lenz G, Simhandl C, Thau K, Berner P, Gabriel E. Temporal stability of diagnostic criteria for functional psychoses. Results from the Vienna follow-up study. *Psychopathology* 1991;24(5):328-35.
47. Goethe J. Is schizoaffective disorder a distinct clinical entity? Poster presented at the 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, 2009.
48. Correll CU. Understanding schizoaffective disorder: from psychobiology to psychosocial functioning. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl 2):8-13.
49. Potkin SG, Alphas L, Hsu C, et al. Predicting suicidal risk in schizophrenic and schizoaffective patients in a prospective two-year trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(4):444-52.
50. Bellivier F, Leboyer M. Facteurs de prédisposition génétique. *Médecine thérapeutique*, 1997;3(4):269-73. REVUE: Maladie maniaco-dépressive.
51. Erlenmeyer-Kimling L, Adamo UH, Rock D, et al. The New York High-Risk Project. Prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(12):1096-102.
52. Goikolea JM (2011). Schizoaffective disorder versus bipolar disorder. *Centro de Investigacion Biomédica En Red de Salud Mental*.
53. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet* 2005;42(3):193-204.
54. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease—their is no schizoaffective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):365-79.
55. Laursen TM, Labouliere 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.
56. 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.
57. Hamshere ML, Bennett P, Williams N, et al. Genome-wide linkage scan in schizoaffective disorder: significant evidence for linkage at 1q42 close to DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19p13. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(10):1081-8.
58. 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.
59. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009;195(6):475-82.
60. Amann B, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, et al. Executive dysfunction and memory impairment in schizoaffective disorder: a comparison with bipolar disorder, schizophrenia and healthy controls. *Psychol Med* 2012;42(10):2127-35.
61. Maj M. Neuropsychological functioning in schizoaffective disorder, depressed type. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74(5):524-8.
62. Bornstein RA, Nasrallah HA, Olson SC, et al. Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Res* 1990;31(1):15-24.
63. Beatty WW, Jovic Z, Monson N, Staton RD. Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(7):448-53.
64. Stip E, Sepehry AA, Prouteau A, et al. Cognitive discernible factors between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain Cogn* 2005;59(3):292-5.
65. Goldstein G, Shemansky WJ, Allen DN. Cognitive function in schizoaffective disorder and clinical subtypes of schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20(2):153-9.
66. Gruber O, Gruber E, Falkai P. Articulatory rehearsal in verbal working memory: a possible neurocognitive endophenotype that differentiates between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurosci Lett* 2006;405(1-2):24-8.
67. Fiszdon JM, Richardson R, Greig T, Bell MD. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2007;91(1-3):117-21.
68. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, et al. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):874-82.
69. Miller LS, Swanson-Green T, Moses JA Jr, Faustman WO. Comparison of cognitive performance in RDC-diagnosed schizoaffective and schizophrenic patients with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *J Psychiatr Res* 1996;30(4):277-82.
70. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009;35(5):1022-9.
71. Townsend LA, Malla AK, Norman RM. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res* 2001;104(2):119-31.
72. Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S, Miles AA. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* 2008;99(1-3):149-54.
73. Hooper SR, Giuliano AJ, Youngstrom EA, et al. Neurocognition in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(1):52-60.
74. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009;195(6):475-82.
75. Canuso CM, Turkoz I, Fu DJ, Bossie CA. Role of paliperidone extended-release in treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:667-79.
76. Baethge C. Long-term treatment of schizoaffective disorder: review and recommendations. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(2):45-56.
77. Jäger M, Becker T, Weinmann S, Frasch K. Treatment of schizoaffective disorder - a challenge for evidence-based psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121(1):22-32.
78. Vieta E. Developing an individualized treatment plan for patients with schizoaffective disorder: from pharmacotherapy to psychoeducation. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl 2):14-9.
79. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. An overview of the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 5):16-21.
80. Levinson DF, Umaphathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1138-48.
81. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
82. Marneros A. Schizophrenie-ähnliche Störungen und nichtorganische Wahnerkrankungen (pp. 357-390). In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Eds.). *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3rd edn. Berlin: Springer, 2008.
83. Mensink GJ, Slooff CJ. Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(6):405-419.
84. Kane JM. Strategies for making an accurate differential diagnosis of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl 2):4-7.
85. Swoboda E, Conca A, König P, Waanders R, Hansen M. Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 2001;43(1):23-28.
86. Nordenskjöld A, von Knorring L, Engström I. Rehospitalization rate after continued electroconvulsive therapy—a retrospective chart review of patients with severe depression. *Nord J Psychiatry* 2011;65(1):26-31.
87. Tohen M, Zhang F, Keck PE, et al. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2001;67(1-3):133-40.

88. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *Br J Psychiatry* 1999;174:15-22.
89. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(3):250-8.
90. Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM, et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):360-8.
91. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;140(2):173-84.
92. Keck PE Jr, Reeves KR, Harrigan EP, Ziprasidone Study Group. Ziprasidone in the short-term treatment of patients with schizoaffective disorder: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):27-35.
93. Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):763-71.
94. Glick ID, Mankoski R, Eudicone JM, et al. The efficacy, safety, and tolerability of aripiprazole for the treatment of schizoaffective disorder: results from a pooled analysis of a sub-population of subjects from two randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal trials. *J Affect Disord* 2009;115(1-2):18-26.
95. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):681-90.
96. Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 2002;63(12):1156-63.
97. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52(10):411-4.
98. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003;64(4):451-8.
99. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, et al. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61(5):329-34.
100. Mohl A, Westlye K, Opjordsmoen S, et al. Long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2005;19(5 Suppl):22-31.
101. Lasser R, Bossie CA, Gharabawi G, Eerdeken M, Nasrallah HA. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2004;83(2-3):263-75.
102. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, et al. Paliperidone extended-release in schizoaffective disorder: a randomized, controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):487-95.
103. Canuso CM, Lindenmayer JP, Kosik-Gonzalez C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 2 dose ranges of paliperidone extended-release in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(5):587-98.
104. Canuso CM, Battisti WP. Paliperidone extended-release: a review of efficacy and tolerability in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar mania. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(15):2557-67.
105. Fu DJ, et al. Paliperidone palmitate long-acting injectable for treating acute exacerbation of schizoaffective disorder. Poster No-225 presented at the 25th US Psychiatric and Mental Health Congress (USPMHC), San Diego, California, USA, 2012.
106. Fu DJ, et al. Paliperidone palmitate for maintenance treatment of schizoaffective disorder: baseline data. Poster No-40 presented at the 52nd Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Phoenix, Arizona, USA, 2012.
107. Fu DJ, et al. First controlled study of a long-acting injectable antipsychotic for the maintenance treatment of schizoaffective disorder: baseline data. Poster No-NR6-20 presented at the 165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA), Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2012.
108. Angst J, Ditttrich A, Grof P. The course of endogenous affective psychoses and its modification by prophylactic administration of imipramine and lithium. *Int Pharmacopsychiatry* 1969;2:1-11.
109. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31(2):189-92.
110. Bellaire W, Demisch K, Stoll KD. Carbamazepine versus lithium. *Munch Med Wochenschr* 1990;132(Suppl):82-86.
111. Mattes JA, Nayak D. Lithium versus fluphenazine for prophylaxis in mainly schizophrenic schizo-affectives. *Biol Psychiatry* 1984;19(3):445-9.
112. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernek A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247(1):42-50.
113. Maj M. Lithium prophylaxis of schizoaffective disorders: a prospective study. *J Affect Disord* 1988;14(2):129-135.
114. Placidi GF, Lenzi A, Lazzarini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47(10):490-4.
115. Minnai GP, Tundo A. Effects of lithium on the course and symptoms of schizo-affective disorder. *Lithium* 1990;1:191-3.
116. Baethge C, Gruschka P, Berghöfer A, et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. *J Affect Disord* 2004;79(1-3):43-50.
117. Sarantidis D, Waters B. Predictors of lithium prophylaxis effectiveness. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981;5(5-6):507-10.
118. Roy Chengappa K, Kupfer DJ, Parepally H, et al. A placebo-controlled, random-assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. *Bipolar Disord* 2007;9(6):609-17.
119. Small JG, Klapper MH, Malloy FW, Steadman TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):223-8.
120. Carman JS, Bigelow LB, Wyatt RJ. Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J Clin Psychiatry* 1981;42(3):124-8.
121. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(3):327-33.
122. Kramer MS, Vogel WH, DiJohnson C, et al. Antidepressants in 'depressed' schizophrenic inpatients. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(10):922-8.
123. Müller-Siecheneder F, Müller MJ, Hillert A, et al. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2):111-20.
124. Lehman HE (1975). Schizophrenia: clinical features (pp. 457-486). In: Freedman AM, Kaplan HI, Saddock JB (Eds.). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams & Williams.
125. Clayton PJ, Rodin L, Winokur G. Family history studies. 3. Schizoaffective disorder, clinical and genetic factors including a one to two year follow-up. *Compr Psychiatry* 1968;9(1):31-49.
126. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Res* 2006;143(2-3):255-87.
127. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2 Suppl 1):45-145.
128. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):755-64.
129. Procci WR. Schizo-affective psychosis: fact or fiction? A survey of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1167-78.
130. Brockington IF, Perris C, Kendell RE, Hillier VE, Wainwright S. The course and outcome of cycloid psychosis. *Psychol Med* 1982;12(1):97-105.
131. Perris C. The case for the independence of cycloid psychotic disorder from the schizoaffective disorders. In: Marneros A, Tsuang MT (Eds.)(1986). *Schizoaffective psychoses* (pp. 272-308). Berlin: Springer-Verlag.
132. Maj M. Clinical course and outcome of cycloid psychotic disorder: a three-year prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(2):182-7.
133. Crow TJ. The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry* 1986;149:419-29.
134. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
135. Korver-Nieberg N, Quee PJ, Boos HB, Simons CJ, GROUP. The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45(12):1061-8.
136. Gever J (2009). APA: Major changes loom for bible of mental health. www.MedPageToday.com.
137. <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>.
138. Premack, D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences* 1978;4:515-26

