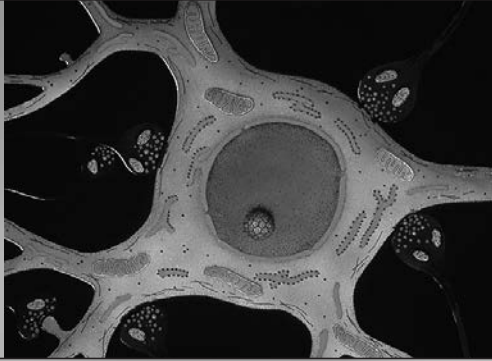


Supplément à Neurone 2006; Vol 11 (N° 6)



La rémission dans la schizophrénie

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

SOMMAIRE

1. Introduction: la notion de rémission
2. Evolution historique du diagnostic
3. Définitions de la rémission
 - 3.1. Sémantique générale
 - 3.2. La rémission telle que décrite dans les maladies non psychiatriques et les définitions qui y sont associées ainsi que les préceptes qui en découlent.
 - 3.3. La rémission telle que décrite dans la dépression
 - 3.3.1. La rémission: recherches antérieures
 - 3.3.2. Le rétablissement
 - 3.3.3. La rechute et la récidence
 - 3.4. La rémission dans la schizophrénie
 - 3.4.1. La rémission: recherches antérieures
 - 3.4.2. La réponse
 - 3.4.3. La stabilisation
 - 3.4.4. Le rétablissement
 - 3.4.5. La rechute et la récidence
 - 3.4.6. La guérison
 - 3.4.7. Les paliers d'accès à la vie normale dans la schizophrénie
 - 3.4.8. Le modèle du groupe belge
 - 3.4.9. Analyses factorielles dans la schizophrénie
 - 3.4.10. La rémission dans la schizophrénie: conclusion provisoire
 - 3.4.11. Relation avec les échelles existantes: PANSS , PECC, CGI
4. La rémission et résultats d'études psychopharmacologiques
 - 4.1. La rémission représente-t-elle une option réaliste dans la prise en charge et le traitement de la schizophrénie?
 - 4.2. Stabilisation et rémission: est-ce synonyme?
 - 4.3. La rémission est-elle influençable par le traitement?
 - 4.3.1. Les patients initialement en non résolution
 - 4.3.2. Les patients en phase de résolution au départ de l'étude
 - 4.4. La rémission est-elle un concept valide et d'intérêt clinique?
 - 4.4.1. Patients initialement en non résolution et atteignant la rémission au point final
 - 4.4.2. Comparaison des patients en rémission versus patients en non rémission
5. Discussion
6. Conclusion

1. Introduction: la notion de rémission

Le pronostic de la schizophrénie s'est vu considérablement modifié par l'arrivée de molécules à la fois plus efficaces et mieux tolérées mais aussi par les données récentes issues de la recherche. La qualité des soins actuels comme le potentiel thérapeutique de ces nouvelles molécules permet actuellement aux cliniciens de faire accéder leurs patients à une amélioration, sans que l'on ne puisse toutefois encore parler de guérison. Il nous importe dès lors, afin d'affiner notre clinique, à la fois de définir et de valider ce stade: la rémission.

Nancy Andreasen, Will Carpenter, John Kane, Steve Marder et Daniel Weinberger (le "US Expert Working Group") ont été à la base du concept. Divers centres européens ont ensuite travaillé la notion. Les pays européens ont à leur tour envoyé leur ambassadeur, tel que **Wolfgang Fleischhacker** pour l'Autriche, **Jim van Os** pour la Hollande (3), **Joseph Peuskens** pour la Belgique (4), **Bernard Lachaux** pour la France, afin de traduire aux Etats-Unis la position européenne. La rencontre transatlantique des deux groupes a ainsi permis de peaufiner le concept.

Cet article tend à démontrer que la rémission constitue à l'heure actuelle un objectif accessible et permet une évolution remarquable, prometteuse pour le patient, son entourage et le psychiatre. Ce nouveau modèle devrait engendrer une lecture plus aisée de l'effet des différents traitements pharmacologiques et psycho-sociaux, tout comme de l'évolution du patient, de son fonctionnement et de sa qualité de vie.

Le DSM IV-TR, tout en utilisant le mot "rémission" dans le cadre de la schizophrénie ne le définit toutefois pas dans son lexique. Selon Andreasen et al (2005), les connaissances acquises récemment dans le domaine de la schizophrénie mériteraient une définition opérationnelle de la rémission (2).

En effet, la progression des connaissances étiologiques et physiopathologiques, du cours de la schizophrénie, étudiés au travers d'études longitudinales, ainsi que les nouvelles découvertes génétiques, rendaient un nouvel instrument de lecture pour codifier ce progrès souhaitable. Certes, nous utilisons la notion de réponse, mais elle manque de nuance. La mesure de l'efficacité exigeait un paramètre plus précis, afin de

mieux définir les différents paliers pour atteindre la guérison, stade ultime.

En avril 2003, le "Remission in Schizophrenia Working Group" élabore par consensus une définition de la rémission, basée sur des critères opérationnels applicables à la schizophrénie. Un seuil absolu de sévérité des symptômes diagnostiques a ainsi été établi de façon consensuelle s'inspirant du modèle existant pour les troubles de l'humeur (2).

L'objectif: un moyen de mesure aisé, permettant l'accès à un objectif clinique accessible.

Préalable à la guérison, la rémission doit pouvoir être évaluable.

2. Evolution historique du diagnostic

Le diagnostic de la schizophrénie incluait, dès le début de son existence, le stigmate d'une évolution péjorative. Selon **Kraepelin**, l'évolution déficitaire de la démence précoce représente un critère majeur pour établir le diagnostic. Dans le célèbre chapitre IX "Die endogenen Verblödungen" de son manuel "Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte" (1913, huitième édition) (traduction anglaise en 1919 sous le titre de "Dementia Praecox and Paraphrenia"), il écrit: "Il n'y a qu'un moyen de résoudre ce problème du diagnostic délicat autant qu'important: expliquer les phases antérieures du mal par sa période terminale" (5).

Selon **Bleuler**, les schizophrénies évoluent temporairement et qualitativement sans guère de règles: régression continue, stabilisation, poussée, rémission sont possibles à tout moment. Il prônera la focalisation sur la présence de certains symptômes, quel que soit le type évolutif de la maladie, continue ou par phase aiguë, celle-ci ne peut cependant s'accompagner d'une restitutio ad integrum (6).

Kurt **Schneider** va, lui, diminuer l'importance de l'évolution quant à l'établissement du diagnostic pour évoquer les symptômes pathognomoniques dits du premier rang, tels les hallucinations et l'automatisme mental (7).

Henry Ey à son tour écrira "la rémission avec signes résiduels est le cachet de la schizophrénie" (8).

Pour illustrer notre propos, évoquons la méta-analyse de **Hegarty** paru dans l'*American Journal of Psychiatry* en 1994. Hegarty, avec une patience bénédictine, a procédé à une méta-analyse de 320 études et ce de 1895 à 1992, soit pas moins de 51.800 patients. Il s'est attaché à suivre l'évolution des "démences précoces", puis des schizophrénies. Le suivi moyen étant de 5,6 années. Il a pu mettre en exergue 40,2% d'amélioration. Les critères de l'amélioration étaient certes hétérogènes, soit symptomatiques majeurs voire une rémission totale, soit une amélioration du comportement social. Dans cette étude historique, distinguons quatre périodes:

- la première de 1895 à 1925, période qualifiée par l'absence de traitement et l'utilisation de critères Kraepelinien. L'amélioration se solde par un résultat de 27,6%;
- la seconde cohorte, celle des années post 1930, où l'on constate la disparition des conceptions Bleuléennes, et l'apparition des électrochocs, voit son taux d'amélioration grimper à 34,9%;
- la troisième période de 1956 à 1985, le mode des diagnostics s'est modifié et il s'agit d'un diagnostic transversal, l'époque est bien sûr caractérisée par l'utilisation extensive de neuroleptiques, l'amélioration moyenne atteint les chiffres de 48,5%;
- la quatrième période, toujours selon Hegarty, l'après 1986, se voit gratifiée d'un taux d'amélioration moindre, à savoir 36,4%. Il est vrai que la nosographie critériologique est plus contraignante, il s'agit du DSM III (9).

On pourrait donc qualifier l'évolution de l'amélioration au travers de toutes ces périodes de biphasique, à savoir on assiste à un gain en terme de pronostic à partir de 1930, puis à une décroissance à partir des années 1970.

Comment expliquer cette apparente régression dans le résultat? D'une part, on assiste à une amélioration due à l'introduction des neuroleptiques, d'autre part à une chute due aux modifications historiques (Le DSM III, le DSM III R, instruments

Lexique (selon 1-3).

| | Français | | English | | Nederlands |
|-----------------------|--|-------------------|---|------------------------|--|
| Réponse | Amélioration globale dans la sévérité des symptômes (e.g. une baisse du score d'au moins 20% sur la PANSS) par comparaison au score initial. | Response | Global reduction in symptom severity (i.e. PANSS less than 20%) vs baseline. | Respons/reactie | Globale vermindering in de ernst van de symptomen (vb. 20% reductie in de totale PANSS score) t.o.v. beginwaarde. |
| Stabilisation* | Etat clinique ne variant plus pendant une certaine période, atteignant un niveau de fonctionnement supérieur, par rapport à l'état initial, obtenu ou non par un traitement. | Stable | Clinically state not progressing during a certain period of time, reaching a level of functioning, superior in comparison to the initial state, obtained or not by treatment. | Stabilisatie | Klinisch beeld dat zich gedurende een zekere periode niet meer heeft gewijzigd, met een niveau van functioneren dat superieur is t.a.v. persoonlijke beginwaarde, al dan niet bereikt door middel van een behandeling. |
| Résolution** | L'ensemble des symptômes diagnostiques sont assez faibles pour ne pas influencer le fonctionnement. | Resolution | Entirety of diagnostic symptoms low enough that there is no influence on functioning. | Opklaring | Het geheel van diagnostische symptomen is dermate laag dat ze het functioneren niet meer beïnvloeden. |
| Rechute | la résurgence des symptômes psychotiques avant ou durant la rémission. | Relapse | The recurrence of psychotic symptoms before or during remission. | Terugval | Het opnieuw aan de oppervlakte komen van psychotische symptomen voorafgaand aan of gedurende remissie. |
| Rémission*** | Stade de longue résolution (depuis au moins 6 mois). Score égal à trois (faible) ou moins pour chacun des 8 items suivants sur la PANSS depuis au moins 6 mois: délire, troubles de la pensée, comportement hallucinatoire, affect émoussé, retrait social passif/apathique, manque de spontanéité et flot de conversation, maniérisme et affectation, contenu de la pensée extraordinaire. | Remission | Sustained period (at least 6 months) of resolution. PANSS score of ≤ 3 (mild) or less simultaneously on the following 8 items during a minimum period of 6 months: delusions, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, blunted affect, passive/apathetic social withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversation, mannerisms and posturing, unusual thought content. | Remissie | Meer langdurige periode van opklaring (gedurende 6 maanden). Score drie (licht/mild) of lager voor alle 8 volgende items op de PANSS gedurende 6 maanden: waarvoorstellingen, conceptuele desorganisatie, hallucinair gedrag, afgestompt gevoel, passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid, gebrek aan spontaneïteit en conversabiliteit, maniërisme en poses, ongewone gedachteninhoud. |
| Rétablissement | Stade de longue rémission, sans symptômes (symptômes clé se situent assurément au niveau de la "normalité"), avec une amélioration du fonctionnement, cognition, et qualité de vie. Plus longtemps/ plus tardivement que la rémission. Le rétablissement n'exclut pas la nécessité d'un traitement. | Recovery | Sustained period of remission, no symptoms (or better), with improvements in functioning, cognition, and quality of life. Longer/ later than remission. Recovery does not exclude need for treatment. | Herstel | Meer langdurige en meer uitgesproken vermindering van symptomen dan in remissie. Het niveau van functioneren, cognitie en levenskwaliteit zijn hoger. Langer/ later t.o.v. remissie. Herstel sluit de noodzaak van (onderhouds)behandeling niet uit. |

Lexique (selon 1-3).

| | Français | English | Nederlands |
|-----------------|---|--|---|
| Récidive | Une réapparition de la psychopathologie schizophrénique après l'atteinte du rétablissement. | Recurrence The reappearance of schizophrenic psychopathology after attaining recovery. | Recidief Het weer verschijnen van de schizofrene psychopathologie na het bereiken van herstel. |
| Guérison | Rétablissement persistant. Le patient atteint le niveau maximum de ses capacités antérieures. Asymptomatique, un traitement d'entretien n'est plus de mise. La normalité peut être évoquée. | Cure Continued recovery. Regaining maximum capacities. Total absence of symptoms, no need for treatment. | Genezing Blijvend herstel. Een toestand waar geen symptomen meer worden teruggevonden, sociaal en professioneel functioneren zonder problemen verloopt, een goede kwaliteit van leven bestaat. Bij genezing is geen onderhoudsbehandeling meer vereist. |

* description par le groupe d'un terme utilisé souvent en clinique
 ** aussi appelée rémission partielle ou rémission selon le seul critère de sévérité
 *** aussi appelée rémission complète (sévérité + temps)

nosographiques de l'époque, comprenaient la notion d'une évolution péjorative nécessaire pour porter le diagnostic, ce qui conduit fatalement à une sélection de pronostic plus défavorable)

Citons une autre étude importante pour illustrer notre propos, celle de **Mac Glashan**, parue dans *Schizophrenia Bulletin* en 1988. Il s'agit d'une revue sélective d'études américaines. Il qualifie la schizophrénie de maladie chronique, connaissant une évolution plus défavorable que les autres maladies mentales. La morbidité somatique et la mortalité sont élevées, l'évolution est non systématiquement déficitaire, le pronostic est donc hétérogène et l'utilisation de critères étroits favorise la détermination de facteurs pronostics fiables. Mac Glashan distinguera une trentaine de modalités évolutives, dont 8 types principaux. Selon cette étude, il n'y a pas de rémission mais une possibilité d'amélioration symptomatique majeure et on peut assister à des récupérations fonctionnelles significatives (10).

Müller et Ciompi en 1976, dans leurs célèbres études dites "de Lausanne", "*The Relationship between anamnestic factors and the courses of schizophrenia*", vont évoquer la possibilité de rémission symptomatique avec récupération fonctionnelle. Ils décriront à partir de la compilation des dossiers de

l'hôpital psychiatrique universitaire de Lausanne 9 modalités d'évolution différentes (11) (**Figure 1**). Dans une étude parue dans *Schizophrenia Bulletin* 1980, **Ciompi** a évalué les différentes stratégies thérapeutiques. Dans l'article "*Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics*", ils vont utiliser à leur tour trois périodes de lecture de résultats. Selon les auteurs, il ne semble pas exister de différence évolutive avant les années 1933 et avant les années 1953. La première date correspond à l'introduction de thérapies actives et en particulier la sismothérapie, la seconde, quant à elle, signe la découverte des neuroleptiques (12).

Seule l'introduction des neuroleptiques, après 1953, a permis de modifier le cours évolutif.

Watt et al (13) **and Shepherd et al** (14) ont décrit l'évolution de la schizophrénie durant un suivi de cinq ans (**Figure 2**).

Müller & von Zerssen (15) ont distingué 7 groupes (**Figure 3**).

Ces 3 études laissent clairement entrevoir une évolution fort différente. Cette différence est retrouvée de manière étonnement similaire par ces 3 équipes. La notion péjorative, développée par Kraepelin, ne se retrouve pas dans ces données.

La notion de rémission va à l'encontre de l'évolution péjorative traditionnellement décrite de la schizophrénie.

Après ces différentes études, reprenons notre évolution historique à travers les instruments nosographiques. Nous sommes donc arrivés au DSM III qui qualifie le retour au fonctionnement prémorbide comme étant inhabituel, si rare nous dit le DSM III, que pour certains il remettrait en cause le diagnostic même. Le DSM III R fait plus que nuancer ces propos: pendant l'évolution, le fonctionnement est nettement inférieur au plus haut niveau, atteint avant le début du trouble. Cependant, la possibilité d'une rémission complète est évoquée.

Le DSM IV, quant à lui, décrira plusieurs modalités évolutives, allant de la rémission complète à une évolution continue.

La CIM (ICD) 10 parlera d'une évolution variable non obligatoirement chronique, continue, dans certains cas, on assistera à une rémission complète ou quasi complète.

Ce parcours historique permet d'esquisser une conclusion provisoire: la schizophrénie s'est vue caractérisée depuis l'origine du diagnostic jusqu'à aujourd'hui encore par un pronostic extrêmement péjoratif. La notion de rémission, qui va à l'encontre

de ce concept, ne s'est que très progressivement dessinée dans le cadre des critères nosographiques actuels.

3. Définitions de la rémission

3.1. Sémantique générale

Les différents groupes se sont bien sûr attelés à un travail de définition et pour ce faire, en langue française, le Larousse, le Robert, le Dictionnaire des Termes de Médecine, le Dictionnaire Français de Médecine, le Dictionnaire des sciences médicales et paramédicales, et le Dictionnaire des termes techniques de médecine ont été utilisés (Tableau 1).

3.2. La rémission telle que décrite dans les maladies non psychiatriques et les définitions qui y sont associées ainsi que les préceptes qui en découlent

Malgré son importance, la définition de la rémission restait jusqu'ici imprécise. Les définitions de la rémission, mais aussi les définitions de la réponse clinique (*response*), le rétablissement ou la récupération totale temporaire (*recovery*), la guérison ou récupération totale définitive (*cure*), la rechute (*relapse*) et la récurrence, sont très diverses. De plus, dans la littérature, certains auteurs, mettent, par exemple, la rémission et le rétablissement sur le même pied (16).

Il y aurait lieu donc de s'intéresser à la définition de la rémission dans des pathologies autres que psychiatriques et là, force est de constater qu'il y a deux tendances: la rémission de maladies orientées vers la guérison et la rémission des maladies progressives non orientées vers la guérison. Le premier modèle est qualifié de **modèle de réduction** (*abatement mode*) (2), exemple: le lymphome non Hodgkinien; on évoquera les termes de santé normale, l'absence de preuve de lymphome, la taille des ganglions, la fatigue, etc (17). De même pour la polyarthrite rhumatoïde, on parle d'absence de fatigue, de raideurs matinales, de douleurs, sensibilité, gonflement des articulations, de la vitesse de sédimentation et de retour à la normale de la valeur des érythrocytes (18).

L'autre type de maladie peut être qualifié de maladie progressive non orientée vers la guérison, il s'agit d'un **modèle de rémission-rétablissement**. Exemple que l'on peut en donner: la sclérose en plaque. 85% de scléroses en plaque sont récurrentes, rémittentes; elles sont appelées "sclérose en plaque progressive secondaire", ce qui laisse entrevoir que les rémissions sont accompagnées de dysfonctionnements résiduels (19). Quel modèle fallait-il choisir pour la schizophrénie? Pour nous aider nous avons recherché le concept de rémission en psychiatrie, puisque la rémission est un concept utilisé dans le cadre de la dépression mais non standardisé jusqu'ici dans les troubles psychotiques (20).

La chronicité caractérise toujours la schizophrénie, le modèle de rémission-rétablissement semble dès lors plus adéquat qu'un modèle basé sur la disparition complète des symptômes.

3.3. La rémission telle que décrite dans la dépression

3.3.1. La rémission: recherches antérieures

D'autres pathologies psychiatriques, telles que les troubles dépressifs, voient la rémission définie non par l'absence complète de symptômes caractéristiques de la dépression, mais par des paramètres d'intensités minimales, générant une faible incapacité (2). Le modèle de **Frank et al** (16) et **Kupfer** (20), bien connu mais souvent mal interprété (**Figure 4**), laisse entrevoir une rémission dénuée de tout symptôme. La lecture du texte de Frank et al (16) écarte toute ambiguïté, le seuil de la rémission n'outrepasse pas un degré qualifié de "minime".

Selon l'ACNP, la rémission constitue le début du rétablissement.

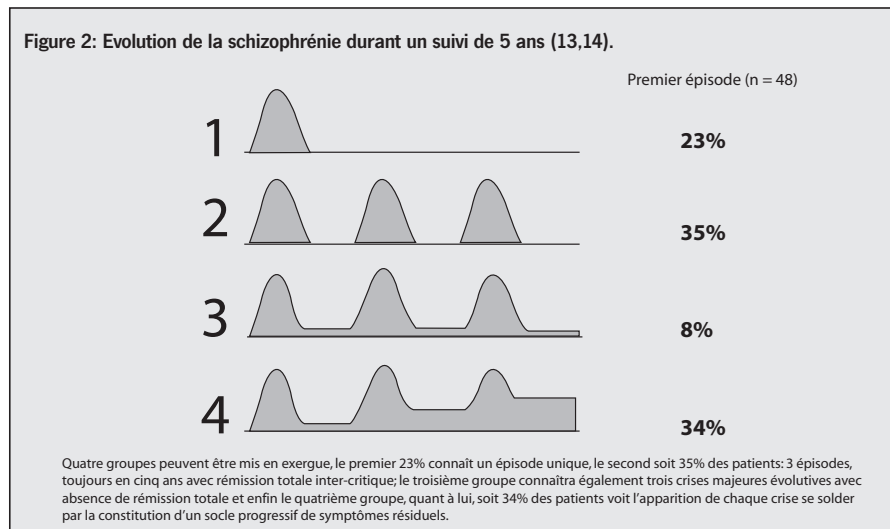
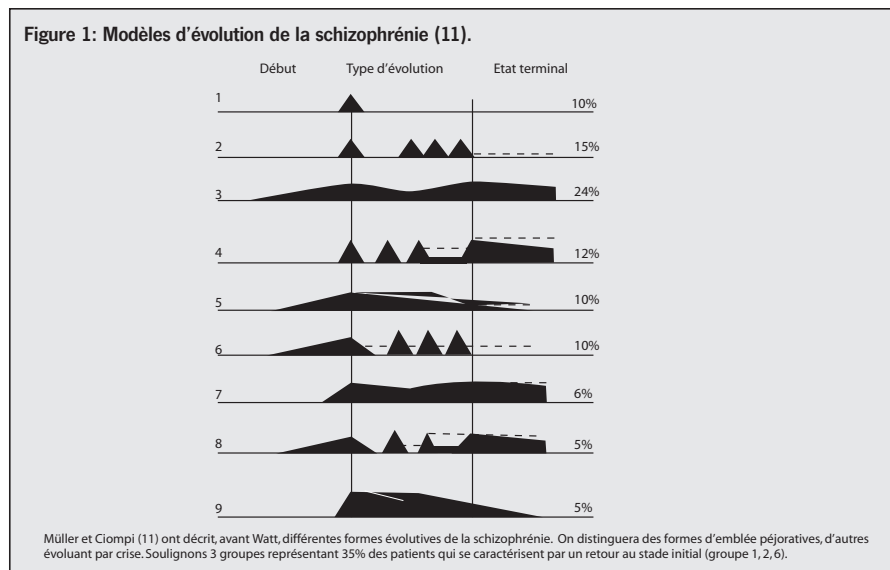


Figure 3: Décours linéaires (1-4) et ondulatoires (5-7) de 3 cohortes de patients (A,B,C) atteints de schizophrénie (15).

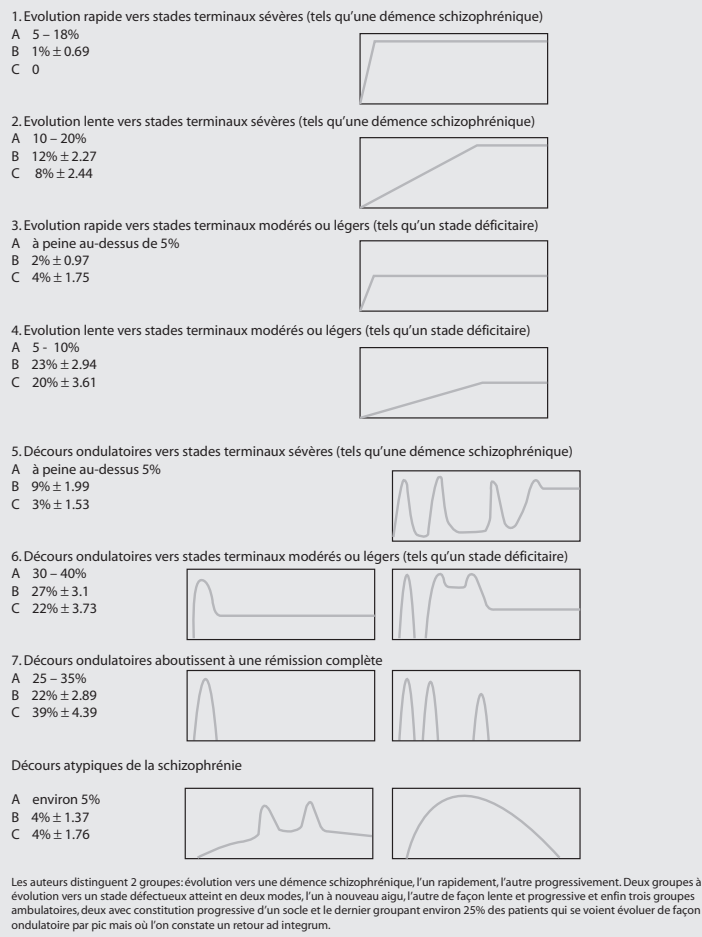


Tableau 1: Définitions de la 'rémission'.

The New Oxford Dictionary of English

- a diminution of the seriousness or intensity of disease or pain; a temporary recovery

The Oxford English Reference Dictionary

- diminution of force or effect or degree (esp. of disease or pain); the temporary disappearance of symptoms

Dorland's Medical Dictionary

- diminution or abatement* of the symptoms of a disease; the period during which such diminution occurs

Larousse médical

atténuation ou disparition temporaire des symptômes d'une maladie; guérison dont on n'est pas absolument certain

Robert

- affaiblissement, diminution temporaire (d'un mal)
- rémission complète: disparition des symptômes d'une maladie sans que celle-ci soit guérie
- littéraire: moment de calme, d'apaisement

Dictionnaire des Termes de Médecine

- affaiblissement temporaire des symptômes d'une maladie soit aiguë, soit chronique

Dictionnaire Français de Médecine (Masson)

- stade d'une maladie pendant lequel les symptômes s'atténuent temporairement. Synonyme: rémittence

Dictionnaire des sciences médicales et paramédicales

- atténuation temporaire des symptômes sans leur disparition complète

Dictionnaire des termes techniques de médecine

- affaiblissement temporaire des symptômes d'une maladie soit aiguë, soit chronique

* Abatement: diminution, affaiblissement, apaisement, abaissement

Selon Frank et al (16):

Une rémission partielle correspond à une période d'amélioration telle que les critères symptomatiques nécessaires à l'établissement du diagnostic d'épisode dépressif sont absents, certains symptômes minimaux de la maladie persistent toutefois. L'absence de symptômes caractérise, quant à elle, la rémission complète.

Le **tableau 2**, quant à lui, fait écho aux critères dépressifs plus récents encore.

3.3.2. Le rétablissement

La durée va différencier la rémission du rétablissement. Un rétablissement constitue, en fait, une rémission d'une durée suffisamment longue, laissant présumer sa persistance. La rémission apparaît après 6-12 semaines, le rétablissement après 4-9 mois (16). Le concept de la rémission et du rétablissement mise davantage sur la diminution ou l'atténuation des symptômes. Cette approche offre l'opportunité de générer des attentes réalistes.

3.3.3. La rechute et la récurrence

Une rechute se définit par la réapparition de symptômes dépressifs durant ou après la rémission, tout en précédant le rétablissement (*falling back into*) (16, 21). Une rechute se caractérise par sa survenue dans le décours évolutif d'un même épisode pathologique. La réapparition d'un nouvel épisode dépressif après le rétablissement sera qualifiée, elle, de récurrence (21).

3.4. La rémission dans la schizophrénie

A l'instar de la dépression, la psychose demande une terminologie bien définie.

3.4.1. La rémission: recherches antérieures

Différents critères de rémission parsèment la littérature scientifique, toutefois aucune définition commune ne permet une analyse comparative (**Tableau 3**).

La lecture du tableau 3 laisse entrevoir que la rémission se définit par une intensité et une durée. Quant à l'intensité, la rémission n'est pas positionnée cliniquement par un score égal à "zéro". Ainsi la "rémission" dans le contexte de la schizophrénie

Tableau 2: Critères de la rémission de la dépression selon l'American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) Consensus Rapport (21).

- Renvoi aux 9 symptômes critiques du DSM-IV pour la dépression majeure
- Documentée de manière prospective durant **3 semaines consécutives**
- Absence **virtuelle** de symptômes
- Présence au maximum des **2/9 des symptômes clés** (cf. critères diagnostiques) en excluant les critères: "déficit hédonique et humeur dépressive"

se définit comme une élimination quasi totale des symptômes. Des symptômes à niveau minime peuvent être présents tout comme dans la dépression. Le facteur "temps" revêt également toute son importance, la rémission s'inscrit dans une durée.

3.4.2. La réponse

La réponse se décline comme étant un changement des symptômes critiques. Selon la PANSS, elle se définit par une baisse du score d'au moins 20% par comparaison au score initial. Il s'agit donc d'une amélioration globale. La rémission est plus restrictive.

3.4.3. La stabilisation

Malgré son évocation fréquente dans le vocabulaire clinique, la stabilisation étonnamment n'a jamais été définie.

Souvent utilisée en pratique clinique, la stabilisation ne fait pas référence à une intensité des symptômes.

Elle définit tout au plus un état clinique ne variant plus pendant une certaine période, atteignant un niveau de fonctionnement supérieur, par rapport à l'état initial, obtenu ou non par un traitement.

3.4.4. Le rétablissement

Kane et al (2003) ont mis sur pied une enquête, visant à aboutir à une définition claire de la rémission et du rétablissement (**Tableau 4**). 50 experts du traitement pharmacologique des troubles psychotiques aux Etats-Unis y ont contribué. Selon le niveau de consensus obtenu, les critères ont été répartis en premier rang (symptômes jugés par le panel comme étant les indicateurs les plus importants de la rémission et du rétablissement), tandis que le second rang est constitué par les symptômes ne rencontrant pas le choix de l'ensemble des participants pour être retenus comme critères de définition de la rémission, etc.

Selon le panel, les symptômes positifs constituent l'indicateur le plus important de la rémission. Les symptômes décrits en second rang n'ont pas rencontré le choix de l'ensemble des participants pour être retenus comme critères de définition de rémission. Le rétablissement rencontre l'unanimité des avis: tous les critères cités dans le tableau 4 doivent être satisfaits – le rétablissement se distingue par un très haut niveau de fonctionnement à faible niveau symptomatologique (28).

Selon **Liberman et al** (2002), la rémission est constitutive du rétablissement (*recovery*). Ils tolèrent des symptômes modérés longue durée.

Le rétablissement implique manifestement un large éventail de comportements normaux (1) (**Tableau 5**).

Une étude, parue dans l'*American Journal of Psychiatry* en 2004, de **Robinson et al**, utilisent une variance opérationnalisée de ces critères de rétablissement et de rémission. 118 patients, lors de leur premier épisode psychotique avec un diagnostic soit de schizophrénie (70%), soit de troubles schizo-affectifs (30%), furent analysés. Après 2 ans, 56,7% des patients atteignent la rémission symptomatique, 37,9% l'amélioration fonctionnelle et sociale. 13,7% rencontraient les critères qualifiés selon l'auteur de "*full recovery*" ou de rétablissement complet (29).

L'absence de données actuelles nous pousse à ne pas intégrer la cognition dans le concept de la rémission mais à la considérer comme un critère nécessaire au rétablissement, notion très large, beaucoup plus ambitieuse et non définie de manière consensuelle par la littérature jusqu'ici.

Conclusion provisoire: la rémission n'est pas identique au rétablissement, elle en est le début. La notion comprend un seuil et une durée. Ce seuil fait partie intégrante de symptômes clés – à savoir les critères diagnostiques de la schizophrénie.

Le seuil de la rémission ne peut être transgressé pendant une certaine période et comprend des symptômes faibles ou légers à un niveau "sous le seuil diagnostique" (un degré tel que la totalité et la gravité des symptômes ne permettent plus la pose avec certitude du diagnostic). La rémission n'exclut pas la nécessité d'un traitement.

Quid de la valeur limite? Doit-elle être définie en terme "d'absence symptomatologique" ou en terme de symptômes "sous le seuil diagnostique"? La notion de seuil a été sauvegardée pour attester du fait que certains patients peuvent vivre le quotidien sans être importunés par les symptômes. Ce constat est corroboré par une étude de **van Os** (2001), selon laquelle 20% de la population normale connaît une expérience psychotique à un moment ou un autre de son existence (30).

Figure 4: Phases évolutives de la dépression.

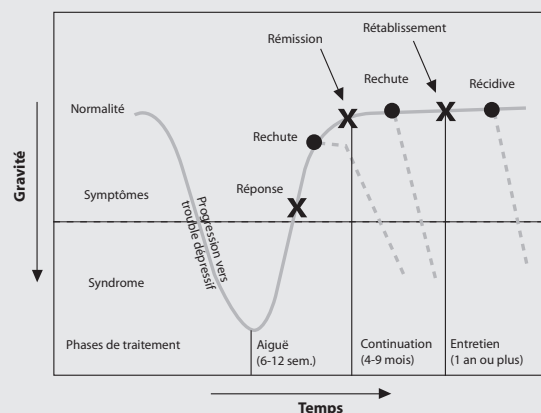


Tableau 3: Critères de la rémission de schizophrénie: revue de la littérature (1, 22-27)

Lieberman et al (22)

SADS-C + PD symptômes positifs (suspicion, délire, hallucinations, altération de la compréhension, comportement bizarre) ≤ 3; CGI-S ≤ 3; CGI-C ≤ 2; pendant 8 semaines
 Rémission complète = absence de symptômes résiduels sur SAPS, symptômes négatifs ≤ 2 (léger) sur SANS

Amminger et al (23)

Rémission complète = absence d'hallucination, de délire, de trouble de la pensée et de comportement catatonique pendant 8 semaines consécutives

Eaton et al (24)

≥ 3 mois sans hallucination, délire, trouble de la pensée, trouble psychomoteur extrême

Ho et al (25)

Rémission des symptômes positifs (SAPS): scores des symptômes psychotiques et désorganisés ≤ 2 (léger) pendant 8 semaines

Curtis et al (26)

BPRS totale < 30; SANS affect émoussé < 3 (modéré); SANS algie, anhédonie, avolition, attention < 2 (léger); GAF > 60; absence de symptômes psychotiques > 1 mois; 3 mois sans hospitalisation; pas plus d'un symptôme résiduel; travaille, fréquente des amis

Yen et al (27)

Scores moyens des items de la PANSS ≤ 2 (minime)

Liberman et al (1)

Tous les items des symptômes négatifs et positifs de la BPRS ≤ 4 (modéré) pendant 24 mois

SADS-C + PD = Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia Change + Psychosis and Disorganisation Scale;
 CGI-S = Clinical Global Impression of Severity
 CGI-C = Clinical Global Impression - Change
 SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms
 SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms
 BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale
 GAF = Global Assessment of Functioning
 PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

Tableau 4: Définition de la rémission et du rétablissement dans la psychose (28).

| Rémission | | | Rétablissement |
|--|--|--|---|
| Premier rang | Second rang | Second rang annexe | Premier rang |
| <ul style="list-style-type: none"> Gravité des symptômes positifs | <ul style="list-style-type: none"> Gravité des symptômes cognitifs/désorganisés Gravité des symptômes négatifs Gravité des symptômes dépressifs | <ul style="list-style-type: none"> Relations significatives avec entourage Capacité à vivre de manière indépendante Fonctionnement dans contexte professionnel/éducatif | <ul style="list-style-type: none"> Fonctionnement dans contexte professionnel/éducatif Relation significative avec l'entourage social Gravité des symptômes négatifs Capacité à vivre de manière indépendante Gravité des symptômes positifs Gravité des symptômes cognitifs/désorganisés Gravité des symptômes dépressifs |

- **premier rang:** symptômes que le panel juge généralement comme étant les indicateurs les plus importants de la rémission/du rétablissement
 - **second rang:** symptômes ne rencontrant pas le choix de l'ensemble des participants pour être retenus comme critères de définition de la rémission

Pour la plupart des psychiatres, le contrôle des symptômes ou la stabilisation est le but le plus important dans la prise en charge de la schizophrénie. Selon **Marder** (2005) ce modèle de rétablissement doit faire place à un modèle qui prône une meilleure qualité de vie et une amélioration des capacités fonctionnelles. Ceci n'implique nullement qu'il faille nier les caractères critiques de la phase aiguë, ni la nécessité de les traiter de manière adéquate. L'idée de Marder serait de passer d'un contrôle des symptômes vers une plus grande implication des patients (*client-centered*). Les personnes souffrant de maladies chroniques doivent pouvoir connaître une meilleure intégration dans la société, et prendre des décisions de manière autonome, en somme être responsabilisées ou "*empowered*". Cette approche inclut la psychoéducation, la thérapie cognitivo-comportementale, l'entraînement aux habiletés sociales, et peut comprendre des travaux d'intérêt général. Ce modèle est plus optimiste et donc porteur d'espoir (31).

Selon les différents groupes de travail, l'absence de symptômes équivaut à un rétablissement (recovery), tandis que la présence de symptômes "sous le seuil diagnostique" reflète une rémission. Le rétablissement, stade suivant la rémission, implique une normalisation du fonctionnement, et toujours la nécessité de la poursuite d'un traitement.

3.4.5. La rechute et la récidence

La rechute est un terme souvent utilisé en clinique psychiatrique, sans toutefois être définie précisément.

Elle sous-entendrait une aggravation symptomatologique après une phase de stabilisation. La littérature jusqu'ici ne nous apporte aucune définition univoque permettant de différencier la rechute de la récurrence dans le cadre de la schizophrénie. L'objectif de cet article, la rémission, ne nous permet pas d'occulter ce manque et dès lors nous en proposons la définition suivante (**Figure 7d**):

- la rechute se verrait définie par la résurgence des symptômes psychotiques **avant ou durant** la rémission;
- la récurrence quant à elle pourrait être décrite comme étant une réapparition de la psychopathologie schizophrénique après l'atteinte du rétablissement.

3.4.6. La guérison

Le patient atteint le niveau maximum de ses capacités antérieures. Il devient asymptomatique. Un traitement d'entretien n'est plus de mise. La normalité peut être évoquée.

La définition de rémission dans la schizophrénie s'est inspirée de celle suivie dans la dépression.

La réduction patente et durable mais sans disparition totale de la symptomatologie fonde cette définition. Elle se distingue de la réponse, de la stabilisation, du rétablissement et de la guérison, et elle se voit en outre quantifiable.

3.4.7. Les paliers d'accès à la vie normale dans la schizophrénie

La réponse implique le passage de la maladie vers une récupération, si celle-ci est partielle, on parlera de résolution. Définitive ou temporaire pour être admise en tant que rémission, elle doit au moins atteindre six mois. La récupération, quant à elle, peut être totale. Elle équivaudra alors au rétablissement, lui-même pouvant être également temporaire ou définitif. Dans ce dernier cas, on parlera de "guérison". Le rétablissement peut être atteint avec ou sans médication (**Figures 5 et 6**).

Distinguons donc comme paliers d'accès à la vie normale:

1. la **réponse**, simple diminution symptomatique.
2. la **stabilisation** comme étant une absence de variation durant une certaine période, à un niveau de fonctionnement supérieur à l'état initial.
3. la **résolution**, l'ensemble des symptômes diagnostiques à niveau suffisamment faible pour ne pas exercer d'influence sur le fonctionnement.
4. la **rémission**, définie par les symptômes diagnostiques clés de faible intensité, c'est-à-dire sans influencer le fonctionnement pendant six mois au moins.
5. le **rétablissement**, rémission longue, asymptomatique comprenant une amélioration du fonctionnement de la condition et de la qualité de vie.
6. la **guérison**, absence totale des symptômes sans rechute pendant une période très longue et sans traitement.

Tableau 5: Critères opérationnels de l'UCLA pour le rétablissement dans la schizophrénie (1).

Rémission symptomatique

- Score ≤ 4 (modéré) à chacun des items des symptômes positifs et négatifs de la BPRS pendant 2 années consécutives.

Fonctionnement dans un contexte professionnel ou scolaire

- A travaillé au moins la moitié du temps avec succès dans le secteur privé, ou a eu une bonne fréquentation scolaire pendant au moins la moitié du temps sur 2 années consécutives.

- Si âge > 60 ans: participation active à des occupations récréatives, familiales ou bénévoles.

Relation avec une personne de confiance

- Au moins une fois par semaine, participation à une réunion, une activité sociale, un repas, une activité récréative, une conversation téléphonique ou autre interaction réciproque avec une personne de confiance ne faisant pas partie de la famille.

Vie autonome

- Vivre seul, sans supervision journalière des finances, des courses, des repas, des lessives, de l'hygiène personnelle ou sans qu'il soit nécessaire de structurer les activités récréatives ou volontaires.

- Capable d'agir de sa propre initiative et d'organiser son temps sans aide-mémoire de la famille ou d'autres soignants.

- Alors que la plupart des sujets vivent sans doute seuls ou avec un colocataire, un intime ou un ami, certains satisfont aussi à ce critère s'ils vivent en famille, selon les normes culturelles et l'âge du patient.

- Le sujet peut bénéficier d'allocations d'invalidité pour autant qu'il participe au moins à mi-temps à des activités constructives.

- Selon le contexte culturel du sujet et des contraintes liées à la distance géographique et à des facteurs socio-économiques, le sujet entretient des relations cordiales avec sa famille. Celles-ci peuvent se limiter à des contacts téléphoniques, une correspondance ou des visites occasionnelles (p.ex. à l'occasion de fêtes & de réunions familiales)

3.4.8. Le modèle du groupe belge

Nous avons précédemment, dans le cadre des troubles dépressifs, discuté le modèle, bien connu et accepté, de **Frank et al** (16) et **Kupfer** (20). Par analogie, le groupe d'experts belges de la rémission propose à son tour un modèle représenté dans les **figures 7a, 7b, et 7c**. Son ambition est didactique. Dans les figures 7a et 7b, les divers symptômes non-clés sont parfois corrélés à celui des symptômes-clés ou s'en distinguent. Lors du maintien, durant six mois, des symptômes clés sous le seuil diagnostique, les conditions propres à la rémission sont rencontrées (Figures 7a, 7b, et 7c).

3.4.9. Analyses factorielles dans la schizophrénie

Andreasen et coll (32) principalement, et d'autres auteurs (33-39), ont distingué 3 groupes de symptômes par analyse factorielle:

- **symptômes négatifs - inhibition psychomotrice:** pauvreté du langage, diminution des mouvements spontanés, expression figée du visage, pauvreté de l'expression gestuelle, absence de réactions affectives, voix monocorde;
- **désorganisation:** affect inapproprié, contenu limité du discours, parler hors sujet, déraillement, besoin irrépressible de parler, distractibilité;
- **"psychoticisme" (dimension psychotique) – distorsion de la réalité:** hallucinations, délires

Ces 3 groupes sont en parfaite corrélation avec les critères du DSM IV TR et inversement (32, 33, 35, 37, 39). La cognition est difficile à positionner: toute proposition se heurterait à une critique fondée, aucun des systèmes diagnostiques proposés (DSM-IV TR ou ICD-10) ne contient des éléments cognitifs, alors que ceux-ci sont impliqués dans le rétablissement.

3.4.10. La rémission dans la schizophrénie: conclusion provisoire

En guise de conclusion, la rémission semble, dans l'esprit des différents cliniciens, associée à un niveau symptomatique persistant, modéré et non envahissant, n'entraînant pas de souffrance, permettant de retrouver les capacités fonctionnelles et sociales perdues, durant une période suffisamment longue. Elle ne peut pas être confondue avec

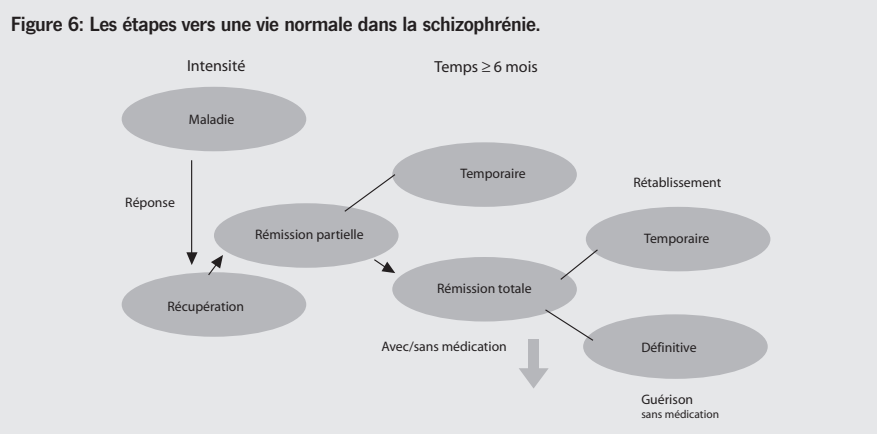
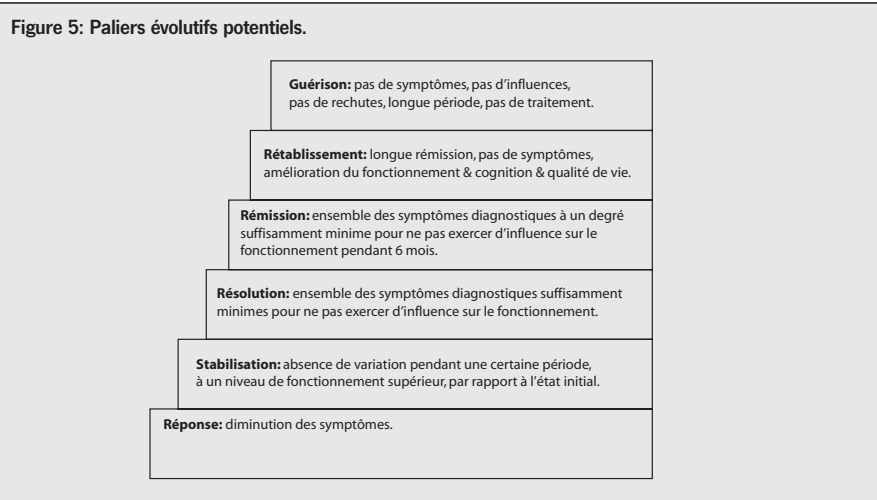


Tableau 6: Echelles créées visant à mesurer les symptômes clés de la schizophrénie (32, 33, 35, 37, 39, 40).

| |
|---|
| Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) |
| Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) |
| Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) |
| Brief Psychiatry Rating Scale (positive symptoms) (BPRS)(+) |

une disparition totale des symptômes et de leurs conséquences, qualifiée de guérison.

Concrètement la rémission implique qu' aucun symptôme diagnostique (clé) n'exerce une influence sur le fonctionnement.

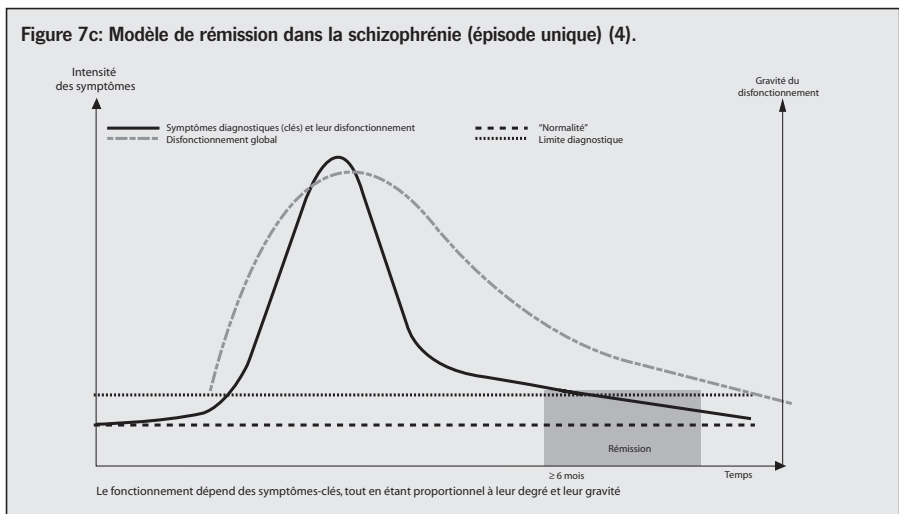
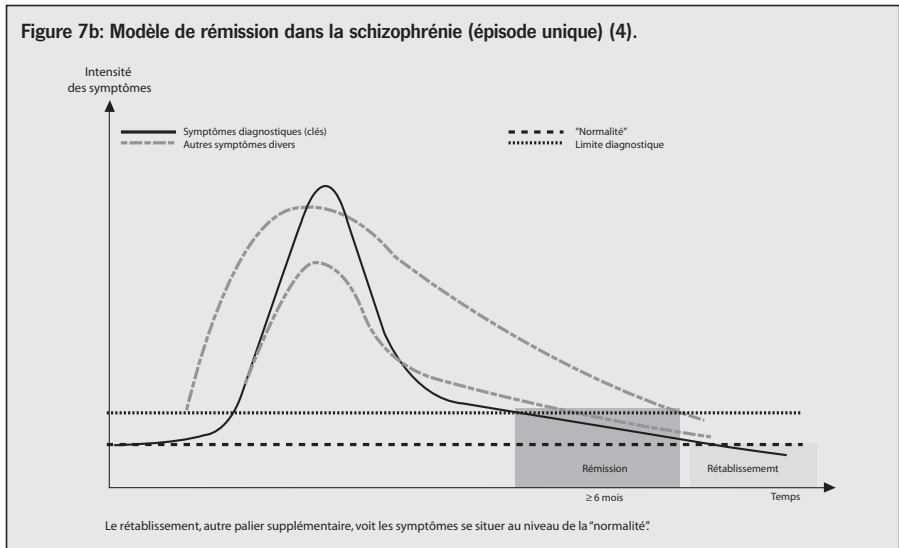
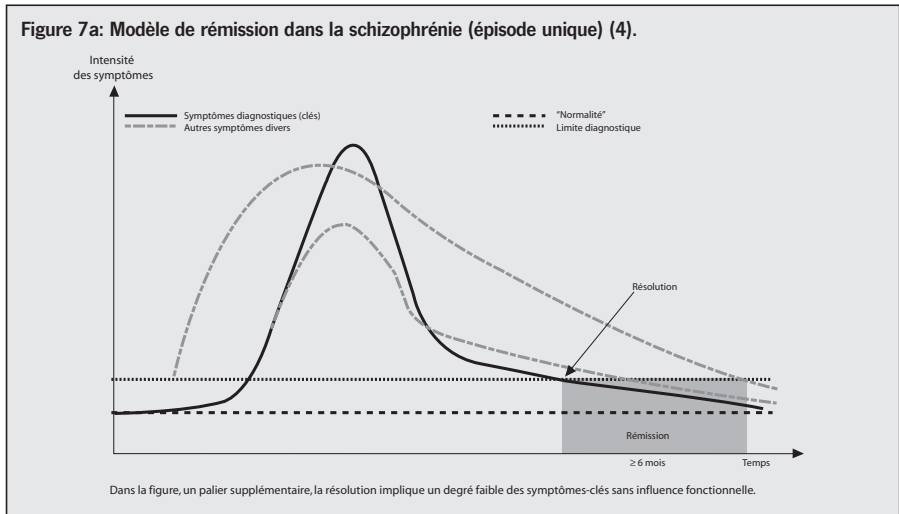
3.4.11. Relation avec les échelles existantes: PANSS, PECC, CGI

Plusieurs échelles ont été créées afin de mesurer les symptômes clés de la schizophrénie (**Tableau 6**).

La PANSS a été privilégiée pour l'analyse de la rémission. Elle comprend 30 symptômes, des

scores de 1 (néant) à 7 (extrême), comprenant des items d'anxiété et de dépression, le score le plus bas égale 30, le plus haut voisine les 210. **Kane et al** (28), en 2003, ont repris les symptômes du "noyau dur" de la schizophrénie, estimant à juste titre qu'ils en étaient les plus représentatifs. 8 items ont été sélectionnés en tant que symptômes clés de la rémission: délires, troubles de la pensée, contenu de la pensée extraordinaire, comportement hallucinatoire, maniérisme et affectation, affect émoussé, retrait social passif/apathique, manque de spontanéité et de flot de conversation. Chacun de ces items peut être égal ou inférieur à 3. Le niveau 1 représente un critère PANSS qualifié de "néant", le niveau 2 "minime", le niveau 3 "faible". Un exemple d'intensité symptomatologique est présenté dans le **tableau 7**.

Le score 3 est toléré, en effet il n'interfère ni dans la pensée, ni dans les relations sociales, ni dans le comportement. Le niveau "faible" (*mild*) de la PANSS est donc acceptable en tant que critère de rémission et ce pour l'ensemble des 8 items, durant au moins 6 mois (**Tableau 8**).



La publication récente d'**Andreasen et al** (2) dans l'*American Journal of Psychiatry* présente la rémission comme instrument de recherche et invite dès lors tous ses lecteurs à la valider ou à la remettre en question.

Au cas où les 8 symptômes clés fournissent autant d'informations sur l'état de rémission que les 30 autres, le gain de temps s'avérerait énorme (43) (**Tableau 9** et **Figure 8**).

La corrélation de la PANSS à d'autres échelles est présentée dans le **tableau 10**.

Dans le projet/l'étude e-STAR (*electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry*), on a opté pour un score PANSS simplifié par symptôme (les mêmes 8): le score 1 correspond à un score 3 ou moins sur la PANSS, et le score 2 correspond à tout ce qui est supérieur/plus grave. Pour

l'ensemble des 8 symptômes, le score 1 représente la rémission (sans facteur de temps) (**Tableau 11**).

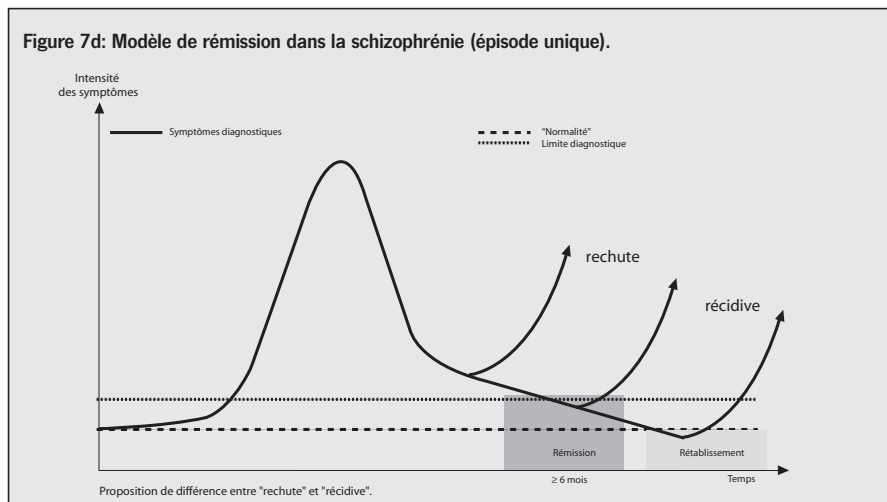
Le PECC (Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers) est un instrument, récemment mis au point pour l'évaluation et le suivi des patients psychotiques tant ambulatoires qu'hospitalisés. Les scores de PECC font référence aux définitions suivantes:

1 = absence de symptômes; 2 = douteux – à la limite de la normale; 3 = présent, peu fréquent, légèrement gênant, sans impact sur le fonctionnement; 4 = fréquent (< 50% du temps), assez gênant, impact modéré sur le fonctionnement; 5 = fréquent (> 50% du temps), nettement gênant, impact manifeste sur le fonctionnement; 6 = fréquent (> 50% du temps), très gênant, impact grave sur le fonctionnement; 7 = fréquent (> 50% du temps), extrêmement gênant, perturbe tous les domaines du fonctionnement, surveillance nécessaire. Toujours évalués sur la dernière semaine.

Ce sont des définitions de la PANSS "simplifiées", plus adaptées à la pratique quotidienne. Contrairement à la PANSS, les définitions sont identiques par paramètre d'évaluation. La mention "pas d'impact sur le fonctionnement" rend le score 3 tout aussi acceptable que dans le modèle de rémission. Deux symptômes de la PANSS n'apparaissent pas dans le PECC (**Tableau 12**). Cependant, selon les résultats provisoires d'une étude suédoise (Helldin et al, communication personnelle) peu de différence en découlent quant au nombre de patients en rémission. Selon **De Hert**, le PECC s'avère apte à détecter la rémission (De Hert et al, communication personnelle).

Le PECC, la PANNS simplifiée et la CGI sont des instruments aptes à quantifier la rémission.

La CGI (*Clinical Global Impression ou Impression Clinique Globale*), adaptée pour chaque symptôme clé, porte sur les impressions globales de l'état du patient et nécessite une expérience professionnelle particulière du syndrome. Les échelles de la CGI sont constituées de 3 items isolés. Leur simplicité



d'emploi et leur généralisation à toutes les formes de pathologies, simples, ou avec comorbidité en sont les points forts. Les tentatives d'objectivation de la CGI aboutissaient en fait à une échelle déjà existante: le PECC.

Le concept de rémission repose sur l'amélioration durable d'un tableau clinique. Certains auteurs soulignent la priorité de l'évolution des symptômes florides de la schizophrénie, tandis que d'autres évoquent surtout l'aspect primordial de la réinsertion. Cette

conception duale, quoique corrélée dans ses composantes, rappelle la complexité du champ étudié. La rémission contient dans sa définition le fonctionnement adaptatif comme critère d'inclusion diagnostique, signe pathognomonique de l'évolution à envisager selon un "plus", sinon subjectif, du moins relatif à un état antérieur à la décompensation.

4. La rémission et résultats d'études psychopharmacologiques

4.1. La rémission représente-t-elle une option réaliste dans la prise en charge et le traitement de la schizophrénie?

Les résultats de diverses analyses nous permettent de tirer comme conclusion que la rémission représente un but thérapeutique qui peut bel et bien être obtenu. Bien que considérées comme stable

Tableau 7: Exemple d'intensité, PANSS délires.

| Niveau | Symptôme: Délires |
|-------------------|---|
| 1 Néant | Absent. |
| 2 Minimale | Pathologie discutable, éventuellement à l'extrême limite de la norme. |
| 3 Faible | Présence d'une ou deux idées délirantes assez vagues, ni rigides, ni tenaces . Ces idées n'interfèrent ni dans la pensée, ni les relations sociales, ni le comportement. |
| 4 Modéré | Présence d'un éventail kaléidoscopique d'idées délirantes peu formées ou instables, ou de quelques idées plus développées qui interfèrent occasionnellement dans la pensée, les relations sociales ou le comportement. |
| 5 Modéré-prononcé | Présence de nombreuses idées délirantes très développées et très tenaces qui interfèrent occasionnellement dans la pensée, les relations sociales ou le comportement. |
| 6 Prononcé | Présence d'un ensemble stable d'idées délirantes qui sont cristallisées, éventuellement systématisées, très tenaces et qui interfèrent de manière non dissimulée dans la pensée, les relations sociales ou le comportement. |
| 7 Extrême | Présence d'un ensemble stable d'idées délirantes qui sont soit très systématisées, soit très nombreuses, et qui dominent les aspects principaux de la vie du patient. Ce qui entraîne très fréquemment des actions inadéquates et irresponsables qui peuvent mettre en danger la sécurité du patient ou celle des autres. |

Tableau 8: Définitions du score 3 sur les 8 symptômes de rémission au sein de la PANSS (41, 42).

- **P1 Délires:** Présence d'une ou deux idées délirantes **assez vagues, ni rigides, ni tenaces**. Ces idées **n'interfèrent ni** dans la pensée, ni les relations sociales, ni le comportement.
- **G9 Contenu de la pensée extraordinaire:** Le contenu de la pensée est **assez** particulier, voire syncratique, ou le patient introduit des idées familières dans un contexte bizarre.
- **P3 Comportement hallucinatoire:** Une ou deux hallucinations clairement développées mais **peu fréquentes**, ou un certain nombre de perceptions **vagues** anormales qui ne provoquent **pas** de dérangement de la pensée ni du **comportement**.
- **P2 Troubles de la pensée:** La pensée est circonstancielle, tangentielle ou paralogique. Présence de **problèmes** pour diriger la pensée vers un but, et une certaine perte de la précision dans les associations **peut** apparaître lors de tensions psychiques.
- **G5 Maniérisme et affectation:** **Légère** maladresse dans les mouvements ou raideur **mineure** dans les positions adoptées.
- **N1 Affect émoussé:** Les changements d'expression faciale et les gestes communicatifs **semblent** artificiels, forcés, **guidés** ou **manquent** de modulation.
- **N4 Retrait social passif/apathique:** Le patient manifeste un intérêt **occasionnel** pour des activités sociales mais ne fait preuve que de peu d'initiatives. N'a **généralement** de réels contacts avec les **autres** que si ceux-ci **font le premier pas**.
- **N6 Manque de spontanéité et flot de conversation:** La conversation ne révèle que **peu** d'initiative. Les réponses du patient ont **tendance** à être brèves et enrobées, ce qui demande de la part de l'intervieweur des questions directes et orientées.

Figure 8: Formulaire de scores de rémission en schizophrénie.

Scores sur la PANSS pour les 8 symptômes de rémission

1 : Néant
2 : Minime
3 : Faible

Délire: Présence d'une ou deux idées délirantes assez vagues, ni rigides ni tenaces. Ces idées n'interfèrent ni dans la pensée ni les relations sociales ni le comportement.

Troubles de la pensée: La pensée est circonstancielle, tangentielle ou paralogique. Présence de problèmes pour diriger la pensée vers un but, et une certaine perte de la précision dans les associations peut apparaître lors de tensions psychiques.

Comportement hallucinatoire: Une ou deux hallucinations clairement développées mais peu fréquentes, ou un certain nombre de perceptions vagues anormales qui ne provoquent pas de dérangement de la pensée ni du comportement.

Affect émoussé: Les changements d'expression faciale et les gestes communicatifs semblent artificiels, forcés, guindés, ou manquent de modulation.

Retrait social passif / apathique: Le patient manifeste un intérêt occasionnel pour des activités sociales mais ne fait preuve que de peu d'initiatives. N'a généralement de réels contacts avec les autres que si ceux-ci font le premier pas.

Manque de spontanéité et flot de conversation: La conversation ne révèle que peu d'initiative. Les réponses du patient ont tendance à être brèves et enrobées, ce qui demande de la part de l'intervieweur des questions directes et orientées.

Maniérisme et affectation: Légère maladresse dans les mouvements ou raideur dans les positions adaptées.

Contenu de la pensée extraordinaire: Le contenu de la pensée est assez particulier, voire idiosyncratique, ou le patient introduit des idées familières dans un contexte bizarre.

Seuil de rémission

4 : Modéré

Délire: Présence d'un éventail kaléidoscopique d'idées délirantes peu formées ou instables, ou de quelques idées plus développées qui interfèrent occasionnellement dans la pensée, les relations sociales ou le comportement.

Troubles de la pensée: Capable de concentrer ses pensées lorsque les échanges sont brefs et structurés, mais perd sa précision ou le sens de la relation lorsque la communication se fait plus complexe ou lorsqu'apparaît la moindre tension.

Comportement hallucinatoire: Les hallucinations se font fréquentes mais ne sont pas continues, et les pensées ainsi que le comportement du patient sont affectés dans une faible mesure.

Affect émoussé: Une gamme d'expressions faciales réduite et un nombre restreint de gestes expressifs donnent au patient un air déprimé.

Retrait social passif / apathique: Suit de manière passive la plupart des activités sociales mais d'une manière désintéressée ou mécanique. A tendance à rester à l'arrière-plan.

Manque de spontanéité et flot de conversation: La conversation manque de fluidité et semble inégale voire chaotique. Des questions orientées sont souvent nécessaires pour obtenir des réponses sensées et pouvoir poursuivre la conversation.

Maniérisme et affectation: Les mouvements sont nettement gauches ou saccadés, ou on remarque que le patient adopte une posture non naturelle pendant de brèves périodes.

Contenu de la pensée extraordinaire: Les idées sont souvent déformées et peuvent sembler bizarres par moment.

Formulaire de scores de Rémission en Schizophrénie

Patient :

Date :

Critère
d'application

Délire

Troubles de la pensée

Comportement hallucinatoire

Affect émoussé

Retrait social passif / apathique

Manque de spontanéité et flot de conversation

Maniérisme et affectation

Contenu de la pensée extraordinaire

depuis < 6 mois depuis ≥ 6 mois

SF Kay, Positive and Negative Syndromes in Schizophrenia, Brunner Mazel 1991

(dans ces études), une moyenne de 35% (28-41%) des personnes atteintes de schizophrénie remplissaient déjà les critères de résolution de leurs symptômes primaires, dès le départ de l'étude (43-46, Helldin et al, communication personnelle). De même, les analyses ont démontré qu'une moyenne de 37% (29-45%) des patients, satisfont aux critères de rémission complète à la fin de l'étude (43-46). On peut donc affirmer que la rémission n'est pas uniquement une définition d'ordre théorique ou académique.

4.2. Stabilisation et rémission: est-ce synonyme?

La "stabilisation" est une notion largement utilisée, sans toutefois connaître une réelle définition. Une recherche de la littérature laisse entrevoir que les critères permettant d'établir que l'état d'une personne schizophrène peut être considéré comme stabilisé sont très divers (e.g. 47-51). Les valeurs initiales sur le score de la PANSS total dans ces études varient entre 56 (50) et 96 (52, sous-groupe de 51).

Bien que stabilisés, nombre des patients schizophrènes peuvent encore connaître une évolution positive, vers une rémission. La stabilisation est donc une notion moins stricte que la rémission. L'analyse de **Lasser et al** (46) démontre que seulement 31,8% des patients, considérés comme "stables" au début, satisfont aux critères de résolution.

4.3. La rémission est-elle influençable par le traitement?

4.3.1. Les patients initialement en non résolution

Dans le cadre de l'étude clinique StoRMi (*Switch to Risperidone Microspheres/Passage aux Microsphères de Risperidone*), 31% des patients ne se trouvant pas en phase de résolution en début d'étude, finissaient par rencontrer les critères de rémission; 50% satisfont uniquement aux critères de résolution (51).

Dans l'étude de **Lasser et al** (46), qui comprenait 394 patients atteints de schizophrénie traités pendant une période allant jusqu'à un an, 20,8% des patients en non-résolution initiale ont atteint la rémission à la fin de l'étude.

De Hert et al (45), dans une étude observationnelle, prospective et naturaliste (15 hôpitaux psychiatriques en Belgique) sur des troubles psychotiques, ont évalué 422 schizophrènes pendant 1 an à l'aide du PECC. 276 de ces patients ne satisfaisaient pas aux critères de résolution au départ de l'étude. 58 (21%) satisfaisaient aux critères de rémission à la dernière évaluation; 100 (36%) satisfaisaient uniquement aux critères de résolution.

4.3.2. Les patients en phase de résolution au départ de l'étude

Dans l'étude de **Kissling et al** (43), 79% des patients satisfaisaient aux critères de rémission. Pour **Lasser et al** (46), 84,8%, et pour de **Hert et al** (45), 63% satisfaisaient aux critères de rémission au point final.

En guise de conclusion: des personnes atteintes de schizophrénie peuvent obtenir et maintenir un état de rémission, première étape vers un rétablissement. Les patients en phase de résolution au début de l'étude ont de façon générale préservé cet état (**Figure 8**).

Loin d'être théorique, la rémission se distingue de la stabilisation. Selon les données disponibles à ce jour, elle peut être atteinte dans pas moins de la moitié ou d'un tiers des cas.

4.4. La rémission est-elle un concept valide et d'intérêt clinique?

4.4.1. Patients initialement en non résolution et atteignant la rémission au point final

Selon l'analyse de **Lasser et al** (46), cliniciens et patients, initialement en non résolution et atteignant l'état de rémission, se rejoignent de façon hautement significative quant à l'appréciation de l'amélioration. En effet, l'amélioration des scores de la PANSS et de la CGI-S (*Clinical Global Impression Severity*) rejoint celle de SF-36 (Short Form, 36 questions, auto-questionnaire de la qualité de vie). 76,8% des patients se définissent, selon le SF-36, par des scores équivalents à ceux de la population "normale".

4.4.2. Comparaison des patients en rémission versus patients en non rémission

Dans l'étude naturalistique de **De Hert et al** (45), utilisant le PECC qui inclut le CGI et le GAF, les patients en rémission au point final montrent une amélioration tant symptomatologique que pour l'impression clinique et le fonctionnement global ($p < 0,0001$) (**Tableau 14**).

Il semble aussi que les patients en rémission ont une meilleure prise de conscience de la maladie et de la symptomatologie ($p < 0,0001$). Selon la même étude, les patients en rémission par rapport à ceux non en rémission montrent une amélioration du fonctionnement mesuré d'après des critères d'hygiène personnelle, d'activités ménagères et professionnelles ($p < 0,0001$). Les résultats provisoires d'une étude suédoise (Helldin et al, communication personnelle) vont dans le même sens.

Dans l'étude de **Lasser et al** (53) le DAI (*Drug Attitude Inventory*) final était significativement plus élevé ($p < 0,0001$) chez les patients en rémission; aucune amélioration n'était perceptible chez les patients en non rémission. Les patients en rémission montraient une amélioration pour chacun des 30 symptômes de la PANSS ($p \leq 0,02$).

Les patients en non rémission atteignaient des scores plus hauts pour chacun de ces items.

Selon ces résultats (**Tableau 15**), la rémission est un concept validé et cliniquement intéressant (3): les patients en rémission connaissent une amélioration de leur état psychopathologique, une meilleure qualité de vie, par rapport à leur situation antérieure et à ceux n'ayant pas atteint ce stade. Les différentes études évoquées concernent la forme à action prolongée de la rispéridone. Le concept jusqu'ici a été insuffisamment vérifié au moyen d'autres antipsychotiques atypiques. Ces études permettent de souligner le parallélisme (**Figure 7c**), existant entre les 8 items retenus pour la rémission et la globalité du dysfonctionnement.

Les 8 symptômes clés, utilisés pour la définition de la rémission, reflètent fidèlement la globalité des phénomènes psychopathologiques et leurs conséquences.

Tableau 9: Les items de la PANSS (41, 42).

| PANSS symptômes positifs | PANSS symptômes négatifs | Symptômes pathologiques généraux | Symptômes pathologiques généraux |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| P1 délires | G1 troubles somatiques | N1 affect émoussé | G9 contenu de la pensée extraordinaire |
| P2 troubles de la pensée | G2 angoisse | N2 retrait émotionnel | G10 désorientation |
| P3 comportement hallucinatoire | G3 sentiments de culpabilité | N3 contact faible | G11 diminution de l'attention |
| P4 excitation | G4 tension | N4 retrait social passif/apathique | G12 manque de jugement et de discernement |
| P5 mégalomanie | G5 maniérisme et affectation | N5 difficulté de raisonner dans l'abstrait | G13 trouble de la volition |
| P6 méfiance/complexe de persécution | G6 dépression | N6 manque de spontanéité et flot de conversation | G14 contrôle des pulsions amoindri |
| P7 hostilité | G7 ralentissement moteur | N7 pensée stéréotypée | G15 préoccupation |
| | G8 manque de coopération | | G16 évitement social actif |

Les scores de la PANSS font référence aux définitions suivantes: 1, absent; 2, minimal; 3, léger; 4, modéré; 5, modéré à sévère; 6, sévère; 7, extrême.

Tableau 10: Comparaison de la PANSS vis-à-vis d'autres échelles largement utilisées.

| DSM-IV | PANSS | BPRS | SAPS |
|--|--|--|--|
| Délires | Délires (P1) | Grandiosité (8) Suspicion (11) | Délires (GR 20) |
| | Contenu de la pensée extraordinaire (G9) | Contenu de la pensée extraordinaire (15) | |
| Hallucinations | Comportement hallucinatoire (P3) | Comportement hallucinatoire (12) | Hallucinations (GR 7) |
| Discours désorganisé | Troubles de la pensée (P2) | Troubles de la pensée (4) | Trouble de la pensée formelle positive (GR 34) |
| Comportement gravement désorganisé ou catatonique | Maniérisme et affectation (G5) | Maniérisme et affectation (7) | Comportement bizarre (GR 25) |
| Symptômes négatifs | Affect émoussé (N1) | Affect émoussé (16) | SANS |
| | Retrait social passif/apathique (N4) | NRS | Emoussement affectif (GR 7) |
| | Manque de spontanéité et flot de conversation (N6) | NRS | Avolition-Apathie (GR 17) Anhédonie-associalité (GR 22) Alogie (GR 13) |

(Numéro de l'item); NRS = pas de symptôme clairement associé (*no clear related symptom*); GR = évaluation globale (*Global Rating*)

Tableau 11: La rémission selon e-STAR.

Score 1 (PANSS \leq 3): les symptômes sont absents OU les symptômes sont toujours dans les limites (extrêmes) de la normale OU les symptômes n'interfèrent pas avec la pensée, les relations sociales ou le comportement.

En général: ce niveau de symptômes n'interfère pas avec le fonctionnement global du patient.

Score 2 (PANSS > 3): Nombreux symptômes qui interfèrent occasionnellement avec la pensée, les relations sociales ou le comportement OU les symptômes sont prédominants et interfèrent clairement avec le fonctionnement OU très nombreux symptômes dominant des faits majeurs de la vie et conduisant fréquemment à un comportement inapproprié et irresponsable.

Tableau 12: Comparaison de la PANSS/PECC.

| DSM-IV | PANSS | PECC |
|--|--|--------------------------------------|
| Idées délirantes | Délires (P1) | Délires (P) |
| | Contenu de la pensée extraordinaire (G9) | Contenu inhabituel de la pensée (P) |
| Hallucinations | Comportement hallucinatoire (P3) | Hallucinations (P) |
| | Troubles de la pensée (P2) | Désorganisation conceptuelle (C) |
| Discours désorganisé | Maniérisme et affectation (A5) | PC |
| Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique | Affect émoussé (N1) | Affect émoussé (N) |
| Symptômes négatifs | Retrait social passif/apathique (N4) | Retrait social Passivité/apathie (N) |
| | Manque de spontanéité et flot de conversation (N6) | PC |
| | | |

PC = pas de symptôme corrélié

Tableau 13: CGI adaptée avec points d'ancrage définis.

- absence de symptômes
- douteux/ à la limite de la normale
- présent, mais sans impact sensible sur le fonctionnement
- clairement présent, mais impact modéré sur le fonctionnement
- clairement présent, mais impact manifeste sur le fonctionnement
- clairement présent, mais impact grave sur le fonctionnement
- surveillance nécessaire
- hospitalisé
- non hospitalisé

5. Discussion

Nous avons démontré que les critères de rémission permettent dès à présent aux cliniciens d'utiliser des paramètres objectivables, allouant aux patients la possibilité de jaloner leur parcours. Tout comme nous utilisons des références telles que le MMS dans la clinique de l'Alzheimer, nous disposons d'une nouvelle façon de paramétrer l'amélioration clinique du patient atteint de schizophrénie.

En ce qui concerne les objectifs purement paramétriques, les critères de rémission étant en phase avec les critères de la PANSS, du moins pour le stade de

la rémission, elle pourrait se voir qualifiée de "mini-PANSS de la rémission". A nouveau, des études comparatives, effectuées à partir de PANSS totale, permettraient d'étudier si ce mini-PANSS de rémission est applicable à des stades autres, tel que le stade aigu ou intermédiaire. Cette démarche permettrait de valider cette "mini-PANSS" en dehors des phases de la rémission, plus aisée à utiliser et moins chronophage que la "PANSS totale" dans l'évaluation du patient atteint de schizophrénie (**Figure 9**). La rémission rappelle aux cliniciens que le pessimisme liés au diagnostic de la schizophrénie doit être relativisé.

Les études actuelles montrent que l'atteinte du critère rémission est possible pour pas moins d'un tiers des patients sous médication antipsychotique.

De nombreuses questions restent cependant en suspens:

- les "restitutio ad integrum" (8% des cas selon l'étude de Ciompi et Muller) sont-ils similaires aux critères de rémission? On peut rêver d'une étude comparative. Celle-ci nous permettrait en outre d'entrevoir le nombre de cas atteignant le niveau de la rémission dans l'étude Ciompi, avant et après utilisation des neuroleptiques typiques;
- dans certaines études, la rémission est parfois atteinte par 50% des cas sous atypiques. Il y aurait lieu d'effectuer d'autres études antérieures à formulation PANSS totale, avec une relecture au moyen des nouveaux critères de rémission, pour valider ces données.

Possibilité nous est donnée d'affiner notre approche en estimant que toutes les schizophrénies ne sont pas semblables et que seul, parmi celles-ci, un certain nombre accède au stade de la rémission, soit de façon spontanée, soit aidées en cela par l'ajout d'un antipsychotique. Ainsi, démonstration pourra être faite, que selon le type de schizophrénie ou selon le mode de prise en charge ou selon, par exemple, le mode de début, l'âge de la prise en charge, le pronostic se verra modifié.

Ce concept de rémission ne doit pas nous faire oublier qu'il ne s'agit que d'une étape. Il y aurait lieu déjà dès maintenant d'étudier le pas suivant: le passage vers le rétablissement, défini par un critère de temps plus long avec maintien sous médication. On pourrait en effet, du moins certains esprits chagrins ne manqueront pas de le souligner, penser que les antipsychotiques atypiques ne permettent pas d'aller au-delà du stade de la rémission.

Les données actuelles, quoique éparses, nous poussent à plus d'optimisme et à croire que la rémission n'est qu'un stade évolutif et qu'au-delà de celui-ci, le rétablissement sous traitement est possible. Il nous reste à le prouver.

Tableau 14: Données du PECC concernant les patients en rémission en comparaison avec les patients en non rémission (45).

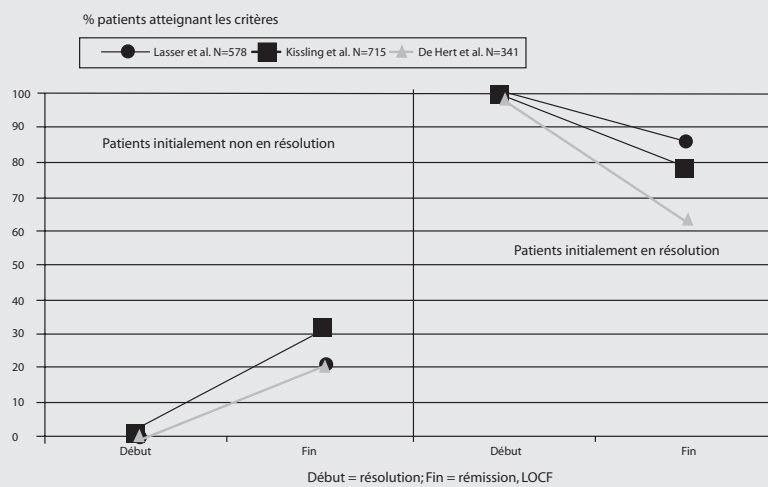
| Rémission | PANSS | | GAF | | CGI | |
|------------|----------|-----|----------|------|----------|-----|
| | Moyenne* | SD | Moyenne* | SD | Moyenne* | SD |
| Oui | 30,8 | 8,1 | 68,6 | 6,1 | 2,7 | 0,5 |
| Non | 57,4 | 17 | 44,7 | 16,3 | 4,9 | 0,9 |

* p < 0,0001

Tableau 15: L'impact de la rémission: existence de corrélations positives entre patients en rémission et les patients en non rémission (43-46, 53, 54).

Scores élevés/améliorés sur:

- PANSS totale/ PECC (Lasser, Kissling, De Hert)
- PANSS "clusters" (Lasser)
- les 30 symptômes individuels de la PANSS (Lasser)
- Drug Attitude Inventory (Lasser, Helldin)
- qualité de vie, santé mentale, fonctionnement social, rôle émotionnel SF-36 (Lasser, Helldin)
- Clinical Global Impression (Lasser)
- fonctionnement sur les échelles PST, GAF & LOF (Gharabawi, Helldin, De Hert)
- conscience morbide (De Hert, Helldin)
- aptitudes cognitives (Helldin)
- activités quotidiennes (De Hert): hygiène, ménage, budget, sociale.

Figure 9: Atteindre ou maintenir la rémission (43, 45, 46).

Ces différents points nous amènent donc à penser que la rémission s'avère être une pierre angulaire dans notre système d'évaluation du patient. Cette échelle n'explore toutefois pas la dimension cognitive. L'ambiguïté du seul terme de rémission a récemment été soulevé par **Remington & Kapur** (55), qui y voient une source de confusion du grand public avec le terme "guérison". Ils proposent dès lors d'y ajouter "symptomatique". "Rémission symptomatique" leur paraît plus appropriée.

6. Conclusion

Les années précédant les Golden Sixties ont vu les praticiens s'attacher à l'aspect aigu de la schizophrénie. Les années 60-70 ont été consacrées à la désinstitutionalisation. La réduction des récurrences et l'amélioration des symptômes positifs ont retenu l'attention durant les années 80. Lors de la dernière décennie du siècle dernier, les symptômes négatifs et les EPS ont occupé l'avant-plan. Les années

2000 ont vu déficits et dépressions post-psychotiques occuper l'avant-scène, de même que la gestion des troubles métaboliques. Gageons que dans les années futures, le concept de rémission, dernière étape avant l'ultime: la guérison, retiendra notre attention.

La rémission est un pas décisif vers la guérison.

La rémission correspond à un niveau symptomatique persistant, modéré et non envahissant, rendant le diagnostic non détectable. Elle alloue au patient la possibilité de recouvrir ses capacités fonctionnelles et interactives, et ce, pour une période suffisamment longue. Nous la différencions de la disparition totale, voire définitive des symptômes et de leurs conséquences, qualifiées elles de guérison. Ce but thérapeutique peut être obtenu par une prise en charge globale comprenant une approche pharmacologique. Ce nouveau concept permet d'abandonner la vision Kraepelinienne très pessimiste et d'envisager des objectifs de traitement ambitieux mais réalistes.

La rémission nous permet, en outre, pour la première fois dans la littérature, de proposer une définition de la rechute et de la récurrence qui s'articule autour du concept de la rémission.

La rémission constitue un nouveau cadre. Toutefois, davantage de validation et de corrélation sont attendues pour encore la corroborer.

Références

1. Liberman RP, Kopelowicz A, Ventura J, Gutkind D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2002;14(4):256-72.
2. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162(3):441-9.
3. van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, Bernardo M, Arango C, Fleischhacker W, Lachaux B, Kane JM. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2):91-5.
4. Peuskens J, De Nayer A, De Hert M, Bervoets C, De Bruecker G, Delatte B, Domken MA, Geys S, Leblanc P, Leclercq C, Liessens D, Lotstra F, Matton C, Mourad H, Peeters MJ, Sabbe B, Steegen G, Stillemans E. Remissie bij schizofrenie: standaardisatie van de behandelingsresultaten. *Patient Care* december 2005.
5. Kraepelin E. (1913). *Die endogenen Verblödungen*. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band. *Klinische Psychiatrie. II. Teil*. Barth Verlag, Leipzig.
6. Bleuler M (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Edinburgh: International universities press Inc (U.S.A.: Tenth Printing, 1987).
7. Schneider K (1959). *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton.
8. Ey H (1974). *Manuel de psychiatrie*. Masson.
9. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waterman C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151(10):1409-16.
10. McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988;14(4):515-42.
11. Muller C, Ciompi L. The relationship between anamnestic factors and the course of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1976;17(3):387-93.
12. Ciompi L. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 1980;6(4):606-18.
13. Watt DC, Katz K, Shepherd M. The natural history of schizophrenia: a 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983;13(3): 663-70.
14. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 1989;15:1-46.
15. Möller H-J, Von Zerssen D (1996). Course and outcome of schizophrenia (pp. 106-127). In: Hirsch SR & Weinberger DR. *Schizophrenia*. Blackwell Science.
16. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(9):851-5.
17. Lister TA, Armitage JO (2000). Non-Hodgkin's lymphoma. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE (Eds). *Clinical oncology* (2nd ed). New York, Churchill Livingstone, pp. 2268-2269.
18. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score*. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1101-5.
19. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, Willmer-Hulme AJ, Dalton CM, Miskiel KA, O'Connor PW;International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348(1):15-23.
20. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 Suppl:28-34.
21. Rush JA. Response and remission in depression: The ACNP Consensus Report. Program and abstracts of the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco, California. Abstract IS13E.
22. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, Woerner M, Borenstein M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):369-76.
23. Amminger GP, Resch F, Mutschlechner R, Friedrich MH, Ernst E. Premorbid adjustment and remission of positive symptoms in first-episode psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997;6(4):212-8.
24. Eaton WW, Thara R, Federman E, Tien A. Remission and relapse in schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(6):357-63.
25. Ho BC, Andreasen NC, Flaum M, Nopoulos P, Miller D. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):808-15.
26. Curtis CE, Calkins ME, Grove WM, Feil KJ, Iacono WG. Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 2001;158(1):100-6.
27. Yen CF, Chen CS, Yeh ML, Yen JY, Ker JH, Yang SJ. Comparison of insight in patients with schizophrenia and bipolar disorder in remission. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(12):847-9.
28. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19.
29. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):473-9.
30. van Os. De waan van de stad. *Limburger* 21/08/2001.
31. Marder SR. Schizophrenia and recovery: an expert interview with Stephen R. Marder, MD. *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2005;10(1). <http://www.medscape.com/viewarticle/500512>.
32. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(5):341-51.
33. Bilder RM, Mukherjee S, Rieder RO, Pandurangi AK. Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophr Bull* 1985;11(3):409-19.
34. Andreasen NC, Grove WM. Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatrie & Psychobiologie* 1986; 1:108-121.
35. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-51.
36. Moscarelli M, Maffei C, Cesana BM, Boato P, Farma T, Grilli A, Linguardi V, Cazzullo CL. An international perspective on assessment of negative and positive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144(12):1595-8.
37. Liddle PF, Barnes TR, Morris D, Haque S. Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989;(7):119-22.
38. Gur RE, Moxley PD, Resnick SM, Levick S, Erwin R, Saykin AJ, Gur RC. Relations among clinical scales in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148: 472-478.
39. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M, Miller D, Nopoulos P. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52(5):352-60.
40. Kay SR (1991). *Positive and negative syndromes in schizophrenia*. Brunner Mazel, New York.
41. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). *Echelle des syndromes positifs et négatifs (ESPN) manuel d'évaluation*. Département de Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine Montefiore Medical Center, et Unité de Recherche sur la Schizophrénie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
42. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). Handleiding voor het scoren op de schaal voor positieve en negatieve syndromen (PANSS). Département Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, en Onderzoeksgroep Schizofrenie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
43. Kissling W, Heres S, Lloyd K, Sacchetti E, Bouhours P, Medori R, Llorca PM. Direct transition to long-acting risperidone—analysis of long-term efficacy. *J Psychopharmacol* 2005;19(5 Suppl): 15-21.
44. Gharabawi G, Bossie C, Rodriguez S, Turkoz I, Ciliberto N, Simpson G. Symptom remission associated with clinical and functional improvements in schizophrenia. Poster presented at the 57th Institute on Psychiatric Services; October 5-9, 2005; San Diego, California.
45. De Hert M, Wampers M, Kane J, Peuskens J. Remission criteria for schizophrenia evaluated in a large naturalistic cohort. Poster presented at the ECNP 2005, Amsterdam.
46. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res* 2005;77(2-3): 215-27.
47. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346(1): 16-22.
48. Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003;64(10): 1250-7.
49. Lindenmayer JP, Eerdeken E, Berry SA, Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients; switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8): 1084-9.
50. Turner M, Eerdeken E, Jacko M, Eerdeken M. Long-acting injectable risperidone: safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(4): 241-9.
51. Möller HJ, Llorca PM, Sacchetti E, Martin SD, Medori R, Parellada E; StoRMi Study Group. Efficacy and safety of direct transition to risperidone long-acting injectable in patients treated with various antipsychotic therapies. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(3): 121-30.
52. Nick B, Möller HJ, Tzebelikos E, Braendle D, Durval R. Patients with high baseline PANSS scores improve after direct switch to risperidone long-acting injectable. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
53. Lasser R, Docherty J, Bossie C, Zhu Y, Gharabawi G, Mahalchick L, Kane J. Characterizing the remitted patient with schizophrenia. Poster presented at the 2005 American Psychiatric Association Annual Meeting; May 21-26, 2005; Atlanta, Georgia.
54. Helldin L; Validating the remission concept: can we make it clinically meaningful to the patients and psychiatrists? *Ann Gen Psychiatry* 2006;5(Suppl 1): S31.
55. Remington G, Kapur S. Remission: what's in a name? *Am J Psychiatry* 2005;162(12):2393-4; author reply 2394.



The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.

