



HAL
open science

La comorbidité entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux, revue de la littérature

Nicolas Thoumy

► To cite this version:

Nicolas Thoumy. La comorbidité entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux, revue de la littérature . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01390105

HAL Id: dumas-01390105

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01390105>

Submitted on 31 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2016

Thèse n°3076

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 septembre 2016 par

Nicolas THOUMY

Né le 19 août 1988 à Saint-Etienne (Loire)

**LA COMORBIDITÉ ENTRE
TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE
ET TROUBLES ANXIEUX, REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Clélia QUILÈS

Jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX, Président

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD, Juge

Madame le Professeur Marie TOURNIER, Juge

Monsieur le Professeur Christophe LANÇON, Rapporteur

REMERCIEMENTS

À mes parents, pour ma vie, pour votre amour et votre soutien, pour le modèle que vous êtes, partout, tout le temps. Pour tout.

À Laetitia, ma sœur, pour notre complicité, nos jeux, ta joie de vivre. Petite sœur.

À mes grands-parents, Mamie, Mémé, Papy, et Dédé, pour votre cœur, votre douceur, votre présence. Dédé, tu es toujours là.

À mes cousins, Quentin et sa petite famille, Nils et sa petite famille, Julie (tiens bon ça vaut le coup !), Ivan ; à mes oncles et tantes, Claudine et Claude, Nathalie et Patrick, Annick et Guy.

À ma famille. « On ne choisit pas sa famille », et c'est tant mieux.

À Amandine, ma chérie. Je crois que tu vas devoir me supporter encore longtemps.

À mes complices, Yannis, Thomas, Alex, Camille. Quatre cents, je ne sais pas, mais nous en avons fait des coups.

À mes amis stéphanois, Andrea, Joan, Juliette, Clarisse, Emilie, Medhi, Baptiste, Rémi, Pauline, Leo, Olivier, Oana, Simon, Thomas. Diaspora.

À mes amis de l'internat, Xavier, Dimitri, Kévin, Alex, Oriane, Audrey, Laura, puis Paul, Marie, Lucie, Hugo, Etienne, Morgane, Antoine, Ana. Pour que ce ne soit que le début.

Aux footballeurs du lundi soir, Paul, Xavier, Alex, Jean, Loïc, Sébastien, Mathieu, Antoine, Georges, Nicolas, Florent, Fabrice et les autres. Gardez la forme.

Aux infirmières et infirmiers, aides-soignants, psychologues, assistantes sociales, éducatrices spécialisées, ergothérapeutes, orthophonistes, enseignantes spécialisées, secrétaires avec qui j'ai eu le plaisir et la chance de travailler durant mon cursus.

Aux Docteurs Michèle LAFFITTE et Sylvie MENGINOU, pour votre accueil à Pau et votre humanité, Béragère GELOT, Christelle DONON, Cécile GAZEL, Jacques DUBERNET, Mélina

FATSEAS et Saman SARRAM, pour votre énergie et votre disponibilité, Oriane HOSTACHE et Eléonore EMERIT, pour votre dynamisme et votre sensibilité, Carole BACHOLLET et Claire FOURTICQ-TIRÉ, pour votre bienveillance et votre abnégation, Emmanuelle FLORIS, Arnaud DEJESUS, Dominique DANDELLOT et Patrick LE BIHAN, pour votre générosité et votre passion contagieuse pour la psychiatrie légale, Jean-Philippe CANO, Alexandre RÉMUS, Serra URETEN, Marouan MOULKI et Florent COCHEZ, pour votre enthousiasme et votre inspiration, Jean-François BRACHET et Noémie ARRAMON-TUCCO, pour votre investissement et votre bonté, ainsi qu'au Docteur Patrick ALARY, pour votre amour de la psychiatrie, votre vigueur et votre culture, et au Professeur Marc AURIACOMBE, pour votre rigueur, votre détermination et votre enseignement.

Aux patients qui m'ont tout appris et ont encore tant à m'apprendre.

« Guérir parfois, soulager souvent, consoler toujours »

Ambroise Paré (1510-1590)

AUX MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Professeur de Psychiatrie,
Praticien Hospitalier,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

Je suis très touché que vous ayez accepté d'être membre de ce jury. J'ai notamment eu l'occasion de vous côtoyer lors d'un travail de bibliographie et j'ai ainsi pu constater votre bienveillance, votre rigueur et votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et ma considération à votre égard.

Monsieur le Professeur Manuel BOUVARD

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Chef de Pôle Universitaire de Pédopsychiatrie,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

C'est un véritable honneur de pouvoir compter sur votre présence comme membre de ce jury. Durant les semestres passés dans différentes unités au sein de votre pôle, j'ai pu constater l'étendue de vos connaissances, la qualité de votre enseignement et vos qualités humaines. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

AU DIRECTEUR DE THÈSE

Madame le Docteur Clélia QUILÈS

Docteur en Médecine, Psychiatre

Praticien Hospitalier

Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux.

J'ai eu la chance de pouvoir compter sur toi et de profiter de tes qualités tant humaines que scientifiques. Je te remercie infiniment pour ta bienveillance, ton soutien et ta grande rigueur. Ta curiosité intellectuelle et ton exigence sont contagieuses. Sois assurée de ma plus grande reconnaissance.

AU PRÉSIDENT DU JURY

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Docteur en Epidémiologie,
Chef de Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,
Coordonnatrice du D.E.S de Psychiatrie,
Centre Hospitalier Charles PERRENS, Bordeaux

Vous me faites le privilège de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Durant mon internat et plus particulièrement au cours du semestre passé au sein de votre pôle, j'ai pu apprécier la richesse de vos connaissances, votre disponibilité, votre exigence et bénéficier de votre enseignement. À plusieurs reprises vous m'avez conseillé avec justesse et bienveillance. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de ma plus grande considération et de mon profond respect.

INTRODUCTION.....	10
1. TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE, TROUBLES ANXIEUX et COMORBIDITÉ.....	12
1.1. Définition du spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques d’après le DSM-5.....	12
1.2. Définition des troubles anxieux d’après le DSM-5.....	12
1.3. Notion de comorbidité et approche dimensionnelle	13
1.4. Outils d’évaluation généralistes et évaluation de l’anxiété dans les troubles du spectre de la schizophrénie	14
2. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l’association du TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE	16
2.1. Contexte	16
2.1.1. Définition du trouble anxiété sociale d’après le DSM-5	16
2.1.2. Outils de mesure du trouble anxiété sociale	16
2.1.3. Intérêt de l’étude de l’association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété sociale.....	17
2.2. Objectif.....	17
2.3. Méthode	18
2.4. Résultats	18
2.5. Discussion	21
2.5.1. Généralités	21
2.5.2. Prévalence de l’association	22
2.5.3. Caractéristiques socio-démographiques.....	23
2.5.4. Caractéristiques cliniques	23
2.5.5. Caractéristiques thérapeutiques.....	26
2.5.6. Limites des études	27
3. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l’association du TROUBLE PANIQUE ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE	29
3.1. Contexte	29
3.1.1 Définition du trouble panique d’après le DSM-5	29
3.1.2. Outils de mesure du trouble panique	29
3.1.3. Intérêt de l’étude de l’association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble panique.....	29

3.2. Objectif.....	30
3.3. Méthode	30
3.4. Résultats	30
3.5. Discussion	34
3.5.1. Généralités	34
3.5.2. Prévalence de l'association	34
3.5.3. Caractéristiques socio-démographiques.....	35
3.5.4. Caractéristiques cliniques	35
3.5.5. Caractéristiques thérapeutiques.....	36
3.5.6. Limites des études	36
4. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association du TROUBLE STRESS POST-TRAUMATIQUE ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....	38
4.1. Contexte	38
4.1.1. Définition du trouble stress post-traumatique d'après le DSM-5.....	38
4.1.2. Outils de mesure du trouble stress post-traumatique	39
4.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique.....	40
4.2. Objectif.....	41
4.3. Méthode	41
4.4. Résultats	41
4.5. Discussion	47
4.5.1. Généralités	47
4.5.2. Prévalence de l'association	47
4.5.3. Caractéristiques socio-démographiques.....	49
4.5.4. Caractéristiques cliniques	49
4.5.5. Caractéristiques thérapeutiques.....	53
4.5.6. Limites des études	54
5. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association du TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE.....	56
5.1. Contexte	56
5.1.1. Définition du trouble obsessionnel-compulsif d'après le DSM-5	56
5.1.2. Outils de mesure du trouble obsessionnel-compulsif	56
5.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble	

obsessionnel-compulsif	56
5.2. Objectif.....	57
5.3. Méthode	57
5.4. Résultats	58
5.5. Discussion	64
5.5.1. Généralités	64
5.5.2. Prévalence de l'association	64
5.5.3. Caractéristiques socio-démographiques.....	65
5.5.4. Caractéristiques cliniques	65
5.5.5. Caractéristiques thérapeutiques.....	74
5.5.6. Limites des études	75
6. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association des AUTRES TROUBLES ANXIEUX ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE	77
6.1. Contexte	77
6.1.1 Définition des autres troubles anxieux d'après le DSM-5	77
6.1.2. Outils de mesure des autres troubles anxieux	78
6.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et autres troubles anxieux	78
6.2. Objectif.....	79
6.3. Méthode	79
6.4. Résultats	80
6.5. Discussion	84
6.5.1. Généralités	84
6.5.2. Prévalence de l'association	84
6.5.3. Caractéristiques socio-démographiques.....	84
6.5.4. Caractéristiques cliniques	85
6.5.5. Caractéristiques thérapeutiques.....	85
6.5.6. Limites des études	85
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE.....	88

INTRODUCTION

La comorbidité diagnostique, autrement dit la cooccurrence chez un individu de plusieurs troubles psychiatriques, est un concept complexe, et a fait l'objet de nombreuses réflexions depuis le début de la nosographie catégorielle. A partir de la version du DSM-IV, les limites de la classification catégorielle traditionnelle sont reconnues et on évoque un système d'évaluation dimensionnelle, sur la base d'une quantification de phénomènes cliniques sur un continuum.

La schizophrénie est un trouble multidimensionnel (Andreasen 1995; Tollefson and Sanger 1999). L'hétérogénéité clinique de la schizophrénie et des troubles du spectre de la schizophrénie rend difficile leur prévention et leur traitement (Tsuang, Lyons, and Faraone 1990). L'étude de sujets présentant des manifestations syndromiques co-existantes compatibles avec d'autres troubles psychiatriques pouvant survenir chez des sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie pourrait permettre de préciser nos connaissances (Cutler and Siris 1991).

En effet, l'anxiété et les symptômes dépressifs sont des symptômes fréquemment retrouvés dans les troubles du spectre de schizophrénie. L'anxiété est un symptôme particulièrement dominant dans la phase prodromique des troubles du spectre de la schizophrénie et est considérée comme un indicateur prédictif de rechute (Baylé et al. 2011). Or l'étude des troubles anxieux comorbides n'a suscité qu'un intérêt minime comparativement au trouble dépressif dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

Les objectifs de ce travail sont d'étudier les troubles anxieux (trouble anxiété sociale, trouble panique, trouble stress post-traumatique, trouble obsessionnel-compulsif, trouble agoraphobie, trouble anxiété généralisée, trouble phobie spécifique) et leur prévalence dans les troubles du spectre de la schizophrénie et d'explorer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie avec un trouble anxieux comorbide.

Les hypothèses de ce travail sont que la prévalence des troubles anxieux est plus élevée dans les troubles du spectre de la schizophrénie que dans la population générale, que les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble anxieux ont un profil sociodémographique, clinique et thérapeutique particulier avec une morbidité supplémentaire et que ce profil est spécifique à chaque trouble anxieux.

Pour réaliser ce travail, nous avons commencé par une partie comportant quelques définitions et un bref historique de la nosographie psychiatrique. Puis nous avons mené une revue de la littérature, en utilisant la base de données PubMed. Nous avons choisi une équation de recherche associant troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxieux et procédé par des recherches successives pour chaque trouble anxieux. Ainsi, cette revue de la littérature s'attache à rassembler

dans chaque partie tous les résultats concernant la comorbidité entre les troubles du spectre de la schizophrénie et un trouble anxieux pour permettre une discussion la plus exhaustive possible.

1. TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE, TROUBLES ANXIEUX et COMORBIDITÉ

1.1. Définition du spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques d'après le DSM-5 (Crocq et al. 2013)

Le spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques comprend la schizophrénie, les autres troubles psychotiques et la personnalité schizotypique. Ces troubles sont définis par des anomalies dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée, comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal et symptômes négatifs.

Pour traiter du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques, nous avons fait le choix d'intégrer dans ce que nous appellerons «troubles du spectre de la schizophrénie» les troubles suivants : schizophrénie, trouble délirant, trouble schizoaffectif et psychose sans précision.

Nous définirons ici uniquement la schizophrénie, marquée par des symptômes caractéristiques correspondant à un ensemble d'anomalies cognitives, comportementales et émotionnelles, dont aucun n'est pathognomonique du trouble. Le sujet doit présenter au moins un symptôme parmi les idées délirantes (critère A1), les hallucinations (critère A2) et la désorganisation du discours (critère A3) et au moins deux symptômes parmi ceux du critère A en ajoutant le comportement grossièrement désorganisé (critère A4) et les symptômes négatifs (critère A5) dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois ou plus. La schizophrénie comprend des déficits dans un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement (critère B). Certains signes du trouble doivent persister pendant une période continue d'au moins 6 mois (critère C). Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou bipolaire ont été exclus (critère D). Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre pathologie médicale (critère E). S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (critère F). On peut spécifier s'il s'agit d'un premier épisode, d'épisodes multiples ou d'évolution continue, ainsi que l'association avec une catatonie.

1.2. Définition des troubles anxieux d'après le DSM-5

Les troubles anxieux regroupent des troubles qui partagent les caractéristiques d'une peur et d'une anxiété excessives et des perturbations comportementales qui leur sont apparentées. Les troubles anxieux se distinguent par le type d'objets ou le type de situations qui induisent la peur, l'anxiété ou le comportement d'évitement et le raisonnement cognitif associé. Ainsi les troubles

anxieux ont tendance à être hautement comorbides entre eux mais ils peuvent être différenciés par une analyse fine des types de situations craintes ou évitées et par le contenu des pensées ou croyances associées.

Il faut noter des changements par rapport au DSM-IV. En effet, le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble de stress post-traumatique ont été retirés du chapitre des troubles anxieux et regroupés, avec d'autres troubles, dans les chapitres « Trouble obsessionnel-compulsif et connexes » et « Troubles lié à des traumatismes et des stressors ». Cependant, dans ce travail nous considérerons ces deux troubles comme faisant partie des troubles anxieux, puisqu'aucune des études que nous avons retrouvées n'a utilisé cette nouvelle classification.

1.3. Notion de comorbidité et approche dimensionnelle

La comorbidité diagnostique, qu'on rappelle être la cooccurrence chez un individu de plusieurs troubles psychiatriques, a fait l'objet de nombreuses réflexions depuis le début de la nosographie catégorielle. Ainsi, si l'on prend pour référence le DSM, le concept de hiérarchie diagnostique est clairement défini dans la version du DSM-III : « Lorsqu'un trouble plus envahissant [...] comporte fréquemment, en tant que symptômes associés, des symptômes d'un autre trouble moins envahissant [...] le seul diagnostic fait est celui du trouble le plus envahissant ». Par conséquent, bien que cette posture ne soit pas opérationnelle en réalité puisqu'aucun postulat ne permet de déterminer qu'un trouble est plus ou moins envahissant qu'un autre, ce concept exclut la possibilité d'établir un diagnostic de trouble anxieux chez un individu présentant un trouble du spectre de la schizophrénie (Bland, Newman, and Orn 1987). Cette posture, se retrouvant implicitement en pratique clinique quotidienne, a limité toute recherche dans ce domaine jusqu'à l'avènement de la version du DSM-IV en 1994.

Pourtant, de nombreux cliniciens ont décrit dans leurs travaux des exemples de symptomatologie anxieuse prémorbide à la schizophrénie (Bleuler 1911) ou coexistant avec un trouble schizophrénique (Fish 1984). Certains auteurs ont même pu évoquer un possible lien précurseur ou de vulnérabilité (Mednick 1958; McReynolds 1960). En étudiant le rôle de l'anxiété dans le développement d'idées délirantes de persécution, d'autres auteurs ont suggéré que des thèmes et processus puissent être similaires (Freeman, Garety, and Kuipers 2001).

Plusieurs hypothèses pourraient ainsi rendre compte de la relation entre les troubles du spectre de la schizophrénie et les troubles anxieux (Heun and Maier 1995). Premièrement, les deux syndromes sont des troubles distincts. Deuxièmement, ils sont liés par le principe de causalité : la présence de l'un peut induire l'expression de l'autre et vice versa. Troisièmement, l'association comorbide représente un trouble indépendant distinct. Quatrièmement, le trouble du spectre de la schizophrénie, le trouble anxieux et l'association comorbide sont des expressions alternatives d'un

même trouble. Cinquièmement, ils partagent des facteurs de vulnérabilité communs.

Des publications reprenant la cohorte épidémiologique Epidemiologic Catchment Area ont soulevé le problème de la hiérarchie diagnostique, en ne prenant en compte aucune restriction de degré d'envahissement d'un trouble par rapport à un autre. Ces études rapportent des résultats préliminaires faisant état de prévalences des troubles comorbides extrêmement élevées en dehors de toute restriction hiérarchique (Boyd et al. 1984). À partir de la version du DSM-IV, on reconnaît donc la possibilité d'une comorbidité entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux, tout en admettant les limites de la classification catégorielle traditionnelle. On évoque le système de classification dimensionnelle, sur la base d'une quantification de phénomènes cliniques distribués sur un continuum sans limites claires, certainement plus fidèle et informatif mais moins consensuel et familier. On retrouve dans l'annexe B une proposition de modèle dimensionnel à trois facteurs (psychotique, désorganisation et négatif) pour rendre compte de l'hétérogénéité clinique dans la schizophrénie, reposant sur des processus physiopathologiques sous-jacents distincts et répondant différemment aux traitements. Cela rejoint l'aspiration thérapeutique actuelle, qui favorise une prise en charge individualisée et globale en gardant à la conscience qu'un pronostic plus favorable est possible avec l'intégration de chaque composante du trouble et des comorbidités (A. M. Achim et al. 2011).

1.4. Outils d'évaluation généralistes et évaluation de l'anxiété dans les troubles du spectre de la schizophrénie

Dans ce paragraphe nous allons décrire plus précisément les outils d'évaluation généralistes les plus couramment utilisés dans les études. Certains de ces outils, bien qu'employés dans de nombreuses études, ne sont pas validés dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

Le Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID) (First et al. 1998) est un outil d'évaluation sous forme d'entretien semi-structuré créé pour établir les diagnostics basés sur le DSM.

La Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al. 1998) est un entretien psychiatrique structuré utilisant les critères symptomatiques du DSM pour établir le diagnostic de plusieurs troubles psychiatriques sévères.

Le Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (World Health Organization 1999) est un outil d'entretien semi-structuré développé par l'Organisation Mondiale de la Santé dont l'objectif est le diagnostic des troubles psychiatriques.

La Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) (Nurnberger et al. 1994) est un outil d'entretien structuré développé par le National Institute of Mental Health pour diagnostiquer les troubles psychiatriques.

La Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham 1962) est un outil évaluant la

sévérité de l'ensemble des symptômes psychiatriques.

La Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay, Fiszbein, and Opler 1987) est une échelle de 30 items évaluant les symptômes positifs, négatifs et généraux retrouvés dans la schizophrénie, dont la cotation se fait entre 1 et 7 et pour laquelle un score élevé indique une symptomatologie plus sévère.

La Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen 1984) est une échelle évaluant le score de sévérité des symptômes positifs de schizophrénie : hallucinations, idées délirantes, bizarrerie comportementale et trouble du cours de la pensée.

La Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen 1984) est une échelle évaluant le score de sévérité des symptômes négatifs de schizophrénie : émoussement affectif, alogie, avolition, anhédonie et attention.

La Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (Hamilton 1959) est un questionnaire d'hétéro-évaluation de la sévérité de l'anxiété, non validée dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

La Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington, Addington, and Schissel 1990) est un outil de 9 items évaluant la dépression dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

La Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1980) est un outil de 17 items évaluant la sévérité de la dépression, non validée dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Williams and Kobak 2008) est un outil d'évaluation de 10 items de la sévérité des symptômes dépressifs, non validée dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

Bien que des symptômes anxieux soient depuis longtemps décrits chez des sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie, les frontières entre les symptômes anxieux purs coexistant au trouble du spectre de la schizophrénie et les symptômes pseudo-anxieux secondaires restent floues. Les outils d'évaluation spécifiques de chaque trouble anxieux, quand ils existent, sont présentés dans la partie correspondante. Il apparaît également important de préciser que plusieurs outils d'évaluation ont une validité démontrée dans des populations spécifiques (sujets souffrant de trouble anxiété sociale par exemple) et l'extrapolation de leur validité auprès de populations présentant un trouble du spectre de la schizophrénie est sujette à précaution.

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association du TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

2.1. Contexte

2.1.1. Définition du trouble anxieté sociale d'après le DSM-5

La caractéristique essentielle du trouble anxieté sociale est une peur ou une anxieté marquée, ou intense, de situations dans lesquelles l'individu peut être sous l'observation attentive d'autrui (critère A). L'individu craint d'agir ou de montrer des symptômes d'anxieté d'une façon qui sera jugée négativement (critère B). Les situations sociales provoquent presque toujours une peur ou une anxieté (critère C). Les situations sociales sont évitées ou subies avec une peur ou une anxieté intenses (critère D). La peur ou l'anxieté sont disproportionnées par rapport à la menace réelle posée par la situation sociale et compte tenu du contexte socio-culturel (critère E). La peur, l'anxieté ou l'évitement sont persistants, durant habituellement 6 mois ou plus (critère F). La peur, l'anxieté ou l'évitement entraînent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère G). La peur, l'anxieté ou l'évitement ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ni à une autre affection médicale (critère H). La peur, l'anxieté ou l'évitement ne sont pas mieux expliqués par les symptômes d'un autre trouble mental (critère I). Si une autre affection médicale est présente, la peur, l'anxieté ou l'évitement sont clairement non liés à cette affection ou excessifs (critère J). On peut spécifier si le trouble anxieté sociale est seulement de performance dans le cas où la peur est limitée aux situations de performance ou de parler en public.

Selon le modèle cognitivo-comportemental, les distorsions cognitives dans le trouble anxieté sociale seraient principalement centrées sur l'anticipation du rejet, de la désapprobation ou de l'embarras. Ces pensées automatiques négatives avec focalisation interne seraient un facteur d'entretien de l'anxieté sociale en provoquant des réactions émotionnelles négatives et en altérant la performance dans les situations sociales (Voges and Addington 2005).

2.1.2. Outils de mesure du trouble anxieté sociale

Plusieurs instruments d'évaluation sont utilisés dans le trouble anxieté sociale. Aucun n'est validé dans les troubles du spectre de la schizophrénie.

La Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) (Liebowitz 1987) est une échelle qui évalue l'anxieté et l'évitement dans des situations sociales spécifiques en 24 items pour lesquelles on rapporte l'intensité de la symptomatologie entre 0 et 3 et dont la valeur la plus élevée indique une plus grande sévérité.

La Brief Social Phobia Scale (BSPS) (Davidson et al. 1991) est une échelle de 11 items mesurant la

peur et l'évitement de situations sociales ainsi que les symptômes neurovégétatifs et pour laquelle un score seuil de 20 a été posé comme minimum pour établir le diagnostic de trouble anxieux sociale.

La Social Phobia Scale (SPS) et la Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) (Mattick and Clarke 1998) sont des outils d'auto-évaluation de 20 items mesurant l'anxiété, la peur du jugement négatif et les attitudes en situations sociales pour lequel un score seuil de 36 a été posé comme minimum pour établir le diagnostic de trouble anxieux sociale.

Le Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI) (S. M. Turner et al. 1989) est un outil d'auto-évaluation de 45 items des aspects somatiques, cognitifs et comportementaux du trouble anxieux sociale dans une large gamme de situations sociales.

2.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxieux sociale

L'intérêt croissant pour l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxieux sociale découle de plusieurs observations. Le trouble anxieux sociale est souvent sous-diagnostiqué ou considéré comme faisant partie de la symptomatologie schizophrénique et pourrait faire partie d'un contexte prémorbide au développement des troubles du spectre de la schizophrénie. En effet, la schizophrénie et le trouble anxieux sociale affichent certaines caractéristiques similaires sur le plan de l'expression clinique : anxieux, isolement/évitement social, persécution/crainte du regard des autres. Par ailleurs, la symptomatologie retrouvée dans le trouble anxieux sociale et la symptomatologie négative psychotique, et notamment le comportement de repli, peuvent porter à confusion. Pourtant, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les cognitions et émotions à l'origine de ces comportements sont différents : apragmatisme et émoussement affectif dans la schizophrénie, peur du jugement d'autrui dans le trouble anxieux sociale. De plus, le trouble anxieux sociale pourrait jouer un rôle aggravant dans les difficultés d'adaptation sociale des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Des observations cliniques et résultats empiriques ont ainsi suggéré que ceux-ci manifestaient plus d'anxiété durant les interactions sociales par rapport aux sujets témoins. De plus, ces sujets identifiaient la « timidité » comme un problème significatif (Penn et al. 1994). Certains auteurs suggèrent qu'un traitement précoce du trouble anxieux sociale pourrait réduire le développement d'autres troubles (Turnbull and Bebbington 2001).

2.2. Objectif

L'objectif de cette investigation est d'explorer les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des sujets souffrant de manière comorbide d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble anxieux sociale.

2.3. Méthode

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé la base de données PubMed. Il n'existe pas de mot clef *Medical Subject Headings* (MeSH) pour le trouble anxieté sociale. Les termes utilisés pour cette recherche se veulent les plus exhaustifs possibles. En effet, le terme de « trouble anxieté sociale » n'est pas le seul utilisé pour évoquer le trouble anxieux caractérisé par la peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance. Les termes de « phobie sociale », voire même simplement d'« anxieté sociale », sont également retrouvés, ce qui peut porter à confusion entre le symptôme et le trouble. Nous avons donc choisi d'utiliser les termes de « Social Anxiety Disorder » et de « Social Phobia », qui correspondent à ceux des classifications CIM-10 et DSM 5.

Concernant la schizophrénie, il existe un mot clef « MeSH », ainsi que pour les troubles psychotiques. Nous avons donc choisi d'utiliser les termes MeSH « Schizophrenia » et « Psychotic Disorders », mais également les mêmes termes hors de la fonction MeSH afin de ne pas manquer les articles qui n'auraient pas apposé de mots clefs.

Les publications ont ainsi été recensées à partir des bases de données électroniques PubMed, grâce à une équation de recherche incluant les MeSH suivants (MeSH +): ("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh]) AND ("Social Anxiety Disorder" OR "Social Phobia"). La même équation de recherche a été utilisée dans la base de donnée Pubmed sans utiliser les MeSH (MeSH -).

Pour être inclus, les articles devaient être publiés en langue anglaise ou française avant janvier 2016. Ont été exclus de l'étude les articles incluant des sujets présentant des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques dont l'analyse n'apparaissait pas séparément des sujets présentant une schizophrénie ou un trouble psychotique, ainsi que les articles ne précisant pas explicitement le qualificatif d'« anxieté sociale » dans le sens de symptôme ou de trouble.

2.4. Résultats

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 71 références d'articles et l'algorithme MeSH- 195 références d'articles. Au total, 14 articles ont été retenus après l'analyse de la pertinence du titre dans un premier temps, puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement et exclusivement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxieté sociale. Dix-huit articles supplémentaires ont été retenus, car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisaient spécifiquement les résultats portant sur association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxieté sociale.

Une grande majorité des articles s'attache à déterminer la prévalence de l'association entre les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble anxieté sociale et à décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques. Certains articles portent sur un sujet d'étude plus spécifique.

Revue des études portant sur l'association entre Troubles du Spectre de la Schizophrénie et Trouble Anxiété Sociale

Auteurs	Nb de sujets	Population	Outils utilisés	Résultats
(Amélie M. Achim et al. 2013)	59	Spectre SZ, début récent	<i>SCID-IV</i> , <i>LSAS</i> , PANSS, SOFAS, BICS	Prévalence SAD : 44,1% - Sujets avec comorbidité SAD : moindre déficit de cognition sociale
(Birchwood et al. 2007)	79	Spectre SZ, PEP, âge < 30 ans	<i>CIM-10</i> , <i>SIAS</i> , FNE, PANSS, IS, CDSS, PBIQ, OAS, ISS, SCS, PAS	Prévalence SAD : 29% - Sujets avec comorbidité SAD : plus de dépression, plus de honte par rapport à la SZ
(Gumley et al. 2004)	38	Spectre SZ	<i>SCID-IV</i> , PANSS, PBIQ, RSES, BSI	Sujets avec comorbidité SAD : plus de dépression, moindre estime de soi, plus de croyances négatives
(Halperin et al. 2000)	20	SZ+SAD	Dossier médical, <i>BSPS</i> , <i>SIAS</i> , CDSS, Q-LES-Q, AUDIT, BSI	Effets de la TCC : amélioration de la symptomatologie anxiété sociale/dépression, de la qualité de vie, de la psychopathologie générale
(Kingssep, Nathan, and Castle 2003)	33	SZ+SAD	Dossier médical, <i>MINI-Plus</i> , <i>BSPS</i> , <i>SIAS</i> , BFNE, CDSS, BSI, Q-LES-Q	Effets de la TCC : amélioration de la symptomatologie anxiété sociale/dépression, de la qualité de vie, de la psychopathologie générale
(Lowengrub et al. 2015)	50	SZ+SZAff	<i>SCID-IV</i> , <i>LSAS</i> , PANSS, SQLS, GAF	Prévalence SAD : 38% - Sujets avec comorbidité SAD : moindre qualité de vie
(Mazeh et al. 2009)	116	SZ	<i>SCID-IV</i> , PANSS, LSAS	Prévalence SAD : 11%
(Michail and Birchwood 2009)	80	Spectre SZ, PEP, âge < 35 ans	<i>SCAN</i> , <i>SIAS</i> , SPS, B-FNE, PANSS, DoT, CDSS	Prévalence SAD : 25% - Sujets avec comorbidité SAD : surreprésentation de femmes, plus de comorbidité avec d'autres TA
(Michail and Birchwood 2014)	Même échantillon		<i>SCAN</i> , <i>SIAS</i> , CDSS, PANSS, MOPS, CTQ, RAAS	Sujets avec comorbidité SAD : plus d'expériences traumatiques précoces et de dysfonctionnement parental précoce
(Stefano Pallanti,	80	SZ	<i>SCID-IV</i> , <i>LSAS</i> , SAPS, SANS,	Prévalence SAD : 36,3% - Sujets avec

Quercioli, and Hollander 2004)			SAS, MOS-SFHS	comorbidité SAD : plus de TS, ratio suicide/TS plus élevé, plus de TUS, traitement antipsychotique différent, moindre adaptation sociale, moindre qualité de vie
(Sutliff, Roy, and Achim 2015)	42	Spectre SZ	<i>SCID-IV</i> , LSAS, PANSS, SCS, WAIS-III	Prévalence SAD : 43% - Sujets avec comorbidité SAD : plus d'auto-dépréciation, moindre symptomatologie cognitive/désorganisation
(Voges and Addington 2005)	60	Spectre SZ, PEP	<i>SCID-IV</i> , SPAI, SISST, QLS, SFS, PANSS, CDSS	Prévalence SAD : 31% - Sujets avec comorbidité SAD : altération plus marquée du fonctionnement, plus d'auto-dévalorisation

Gras : outils diagnostiques de SZ – *Italique* : outils diagnostiques de SAD

PEP : premier épisode psychotique – SAD : trouble anxiété sociale – Spectre SZ : schizophrénie + trouble délirant + trouble schizoaffectif + psychose sans précision – SZ : schizophrénie – SZAff : trouble schizoaffectif – TA : trouble anxieux – TS : tentative de suicide – TUS : trouble de l'usage de substances

Outils : SCID : BStructured Clinical Interview for DSM – LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale – PANSS : Positive And Negative Symptom Scale – SOFAS : Social and Occupational Functioning Assessment Scale – BICS : Batterie Intégrée de Cognition Sociale – SIAS : Social Interaction Anxiety Scale – FNE : Fear of Negative Evaluation Scale – IS : Insight Scale – CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia – PBIQ : Personal Beliefs about Illness Questionnaire – OAS : Other as Shamer Scale – ISS : Internalised Shame Scale – SCS : Social Comparison Scale – PAS : Pre-morbid Adjustment Scale – RSES : Rosenberg Self Esteem Scale – BSI : Brief Symptom Inventory – BSPS : Brief Social Phobia Scale – Q-LES-Q : Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test – MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview – SQLS : Schizophrenia Quality of Life Scale – GAF : Global Assessment of Functioning – SPS : Social Phobia Scale – SCAN : Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry – DoT : Details of Threat Questionnaire – MOPS : Measure of Parental Style – CTQ : Childhood Trauma Questionnaire – RAAS : Revised Adult Attachment Scale – SAPS : Schedules for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS : Schedules for the Assessment of Negative Symptoms – MOS-SFHS : Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey – WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale – SPAI : Social Phobia and Anxiety Inventory – SISST : Social Interaction Self-Statement Test – QLS : Quality of Life Scale – SFS : Social Functioning Scale

2.5. Discussion

2.5.1. Généralités

L'ensemble de ces articles ont été publiés après 1998 et même 2000 pour le premier traitant spécifiquement de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxieté sociale (Halperin et al. 2000). La répartition dans le temps des publications souligne l'intérêt croissant pour cette problématique, en particulier depuis 10 ans. Le trouble anxieté sociale est le trouble anxieux comorbide le plus fréquent chez les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie (A. M. Achim et al. 2011). Plusieurs hypothèses pourraient rendre compte de la relation entre les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble anxieté sociale (Gumley et al. 2004; Lysaker et al. 2010). Tout d'abord, le trouble anxieté sociale compliquée d'un mauvais fonctionnement prémorbide pourrait être un facteur de risque de développement de trouble du spectre de la schizophrénie. Ensuite, les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble anxieté sociale pourraient partager certains processus psychopathologiques et facteurs de risque communs. Enfin, le trouble anxieté sociale pourrait survenir secondairement, par la conséquence de cognitions négatives d'auto-stigmatisation à propos du diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie associées à la symptomatologie négative d'avolition et d'émoussement affectif ou par une stratégie d'adaptation en réponse à des idées de persécution.

Une grande hétérogénéité et variabilité dans les résultats a pu être mise en évidence. Premièrement, les caractéristiques socio-démographiques des populations étudiées varient. Ainsi, certaines études se focalisent sur une population particulière, par exemple les vétérans de guerre (Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014). Les caractéristiques cliniques des populations étudiées diffèrent également dans les études retrouvées. Certains auteurs incluent uniquement des sujets souffrant de schizophrénie, d'autres incluent également le trouble schizoaffectif et enfin d'autres encore incluent l'ensemble des troubles du spectre de la schizophrénie, à savoir : schizophrénie, trouble schizoaffectif, trouble délirant, trouble psychotique non spécifié. L'ancienneté d'évolution des troubles du spectre de la schizophrénie est extrêmement variable. Certaines études évaluent des sujets ayant une évolution chronique et ancienne de leur trouble, d'autres ont choisi une population de sujets au décours parfois immédiat d'un premier épisode psychotique ou du moins dans les premiers temps d'évolution. Certaines études sont réalisées en milieu hospitalier, auprès de sujets par conséquent en état clinique aigu, d'autres en milieu ambulatoire auprès de sujets stables cliniquement et une dernière auprès de sujets issus de la National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), cohorte nationale étudiant la prévalence et les caractéristiques des troubles mentaux aux Etats-Unis d'après les critères du DSM-IV (Kessler et al. 2005). De même, les critères d'exclusion sont plus ou moins restrictifs selon les études : pathologies organiques neurologiques, abus ou dépendances aux substances, retard mental, âge, sévérité des symptômes psychotiques, troubles

d'apprentissage.

La deuxième explication à l'hétérogénéité des résultats repose sur l'utilisation des instruments d'évaluation diagnostique, qui varient selon les études, particulièrement concernant le trouble anxieux sociale du fait de l'absence d'outil de mesure consensuel. Quelques études n'utilisent pas d'outil mais la documentation diagnostique du psychiatre traitant. De plus, un même outil peut avoir évolué au fil du temps, par exemple le Structured Clinical Interview d'après les critères DSM (SCID), versions III-R ou IV selon la date de publication de l'article. Par ailleurs, il est possible de différencier les études utilisant des instruments d'évaluation généralistes pour le trouble anxieux sociale comme le SCID, le MINI-Plus, la Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), le Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN), de celles utilisant des instruments d'évaluation spécifiques, comme la Brief Social Phobia Scale (BSPS), la Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), la Social Interaction Anxiety Scale (SIAS), la Social Phobia Scale (SPS), la Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI). Parmi ces échelles, certaines utilisent un score seuil et/ou sont des auto-questionnaires, dont la validité catégorielle discutable a pu entraîner leur exclusion de la méta-analyse de Achim et al. en 2011.

Enfin, un troisième point renforce l'hétérogénéité des résultats. En effet, quelques études précisent l'évolutivité du diagnostic de trouble anxieux sociale : « vie actuelle » dans le cas où les critères sont suffisants pour porter le diagnostic au moment de l'étude et « vie entière » dans le cas où ceux-ci ont été suffisants pour porter le diagnostic dans le passé mais ne le sont plus au moment de l'étude, quelle qu'en soit la cause.

2.5.2. Prévalence de l'association

Vingt-quatre articles ont évalué la prévalence de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxieux sociale au moyen d'études prospectives ou rétrospectives et deux articles sont des méta-analyses. Une grande disparité des résultats est retrouvée : 0,2% pour la prévalence la plus faible (Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014) jusqu'à 43% pour la prévalence la plus élevée (Sutliff, Roy, and Achim 2015). La méta-analyse de Achim en 2011 reprend 16 études comprenant 1259 sujets et évalue la prévalence à 14,9%, ce qui fait du trouble anxieux sociale le trouble anxieux le plus fréquemment retrouvé chez les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie (A. M. Achim et al. 2011).

Selon les mêmes auteurs, le trouble anxieux sociale est diagnostiquée plus efficacement lorsque l'outil de référence, le SCID-IV, est complété d'un instrument plus spécifique comme la LSAS mais également de toute information pertinente recueillie par le biais de l'évaluation précise des symptômes des sujets et de leur dossier médical ainsi que par la communication avec l'équipe de soins habituelle. Il semble également qu'il soit préférable qu'une hétéro-évaluation soit effectuée

plutôt qu'une auto-évaluation et qu'elle soit si possible faite par le même clinicien (Stefano Pallanti, Quercioli, and Hollander 2004). Par exemple, des auteurs rapportent que parmi le groupe de sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie chez qui le diagnostic de trouble anxieté sociale n'avait pas été retenu après une évaluation validée par le SCAN, 11,6% des individus présentaient une intensité symptomatique d'anxiété sociale mesurée à la SIAS suffisante pour dépasser le score seuil et ainsi établir le diagnostic (Michail and Birchwood 2009).

La prévalence des autres troubles anxieux chez les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble anxieté sociale a été évaluée, et 34,5% présentent au moins un autre trouble anxieux, 17,2% présentent un trouble panique, 10,3% un trouble obsessionnel-compulsif, 6,9% une agoraphobie et 3,4% un trouble anxieté généralisé, une phobie spécifique et un état de stress post-traumatique. Il n'y a pas de différence de prévalence de comorbidité de troubles anxieux entre les groupes de sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec ou sans comorbidité trouble anxieté sociale (Stefano Pallanti, Quercioli, and Hollander 2004).

2.5.3. Caractéristiques socio-démographiques

De nombreuses études se sont attachées à décrire les caractéristiques socio-démographiques des sujets et à rechercher d'éventuelles différences. On ne retrouve aucune différence statistiquement significative entre les groupes « trouble du spectre de la schizophrénie » et « trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxieté sociale », en particulier concernant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les conditions de vie, le statut marital, le niveau d'éducation, le statut socio-économique, le quotient intellectuel. Une étude retrouve néanmoins des différences isolées : prévalence plus élevée de sujets féminins parmi le groupe trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble anxieté sociale (Michail and Birchwood 2009).

2.5.4. Caractéristiques cliniques

De nombreuses études ont décrit les caractéristiques cliniques des sujets. Certains résultats apparaissent contradictoires, parfois inattendus voire contre-intuitifs.

D'après une étude, la comorbidité trouble anxieté sociale est plus fréquente chez des sujets souffrant de schizophrénie que chez ceux souffrant de trouble schizoaffectif (Ciapparelli et al. 2007).

L'âge d'apparition du diagnostic de trouble psychotique et l'intervalle de durée sans traitement ne varient pas entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxieté sociale. Une étude s'intéresse au fonctionnement pré-morbide, via l'outil d'évaluation Pre-morbide Adjustment Scale (PAS), et ne retrouve pas de différence entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et

ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec la comorbidité de trouble anxieux sociale (Birchwood et al. 2007). La plupart des études retrouvent une symptomatologie anxieuse générale majorée pour les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de comorbidité trouble anxieux sociale, mesurée via le Brief Symptom Inventory (BSI), un outil de mesure de symptomatologie psychologique, ou la PANSS. Cependant, une étude utilisant un nouveau modèle à 5 facteurs reprenant 26 symptômes psychotiques de la PANSS (Lehoux et al. 2009) et non la PANSS originale ne retrouvait pas de majoration du symptôme anxieux chez les sujets comorbides en comparaison aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Sutliff, Roy, and Achim 2015).

La symptomatologie dépressive est également régulièrement étudiée. Celle-ci apparaît majorée chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxieux sociale comorbide, mesurée via la CDSS (Birchwood et al. 2007) ou le BSI (Gumley et al. 2004). Par contre, d'autres études ne retrouvent pas de différence avec les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie sans trouble anxieux sociale comorbide. Il apparaît cependant que le taux de prévalence des symptômes dépressifs chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble anxieux sociale est élevé et il semblerait qu'après l'apparition du trouble du spectre de la schizophrénie, dépression et trouble anxieux sociale se recouvrent de manière significative (Michail and Birchwood 2009).

Les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxieux sociale comorbide présentent d'avantage de cognitions d'auto-dépréciation (Sutliff, Roy, and Achim 2015), de pensées négatives sur le trouble du spectre de la schizophrénie et une moindre estime d'eux-mêmes (Gumley et al. 2004). La validité de ces résultats, même après le contrôle de facteurs confondants comme la symptomatologie psychotique et dépressive, confirme que le trouble anxieux sociale a pour caractéristiques principales une anxiété, un sentiment de honte, une auto-dévalorisation. Ce profil clinique apparaît similaire que le trouble anxieux sociale soit associée ou non à un trouble du spectre de la schizophrénie puisqu'on ne retrouve pas de différence dans les caractéristiques symptomatiques d'anxiété sociale entre les sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxieux sociale comorbide et les sujets présentant uniquement un trouble anxieux sociale.

La plupart des études ne rapportent aucune relation significative entre la présence et la sévérité d'une symptomatologie psychotique, positive et/ou négative, et la présence d'une anxiété sociale chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Les rares études retrouvant une différence se basent sur des tendances ou sur des items d'échelles isolés, comme par exemple l'association entre la sévérité des symptômes d'anxiété sociale et un comportement bizarre d'après la sous-échelle de la SAPS ou la suspicion d'après une sous-échelle de la PANSS (Huppert

and Smith 2005). Certains auteurs ont pu expliquer cette absence de corrélation par un manque de puissance du fait de faibles échantillons.

Une différence est par contre retrouvée sur le plan de la symptomatologie cognitive et de désorganisation, avec une sévérité moindre dans le groupe de sujets avec trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété sociale (Sutliff, Roy, and Achim 2015). Or la vigilance jouerait un rôle central dans l'anxiété sociale, en particulier l'hypervigilance en situation de menace ou sous le regard d'autrui, et pourrait compenser le déficit attentionnel souvent observé chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Ces résultats devraient renforcer l'intérêt dans les recherches sur la symptomatologie cognitive dans les troubles du spectre de la schizophrénie, qu'elle soit associée ou non avec le trouble anxiété sociale, et montrent que la comorbidité peut, dans certains domaines, être un facteur « protecteur ».

Plus spécifiquement, une étude rend compte d'une association, via les outils de mesure PANSS et LSAS, entre la composante de peur dans le trouble anxiété sociale et la symptomatologie positive de la schizophrénie ainsi qu'entre l'évitement et la symptomatologie négative. Les auteurs émettent l'hypothèse que les sujets en phase aiguë de leur pathologie psychotique souffrent d'avantage d'hypervigilance, d'anxiété et de sensibilité alors que la phase chronique stable est plutôt associée à l'évitement (Mazeh et al. 2009).

Une étude retrouve un nombre plus important de tentatives de suicide, avec une plus grande létalité, chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble anxiété sociale (Stefano Pallanti, Quercioli, and Hollander 2004). Des auteurs rapportent que les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxiété sociale comorbide présentent une meilleure conscience de leur diagnostic de trouble psychotique, ainsi qu'un sentiment de honte et de stigmatisation plus important. Cela confirme leur hypothèse que ces sujets semblent avoir une crainte particulière par rapport aux sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie sans trouble anxiété sociale comorbide, celle d'être « démasqué » comme faisant partie d'un groupe stigmatisé (Birchwood et al. 2007).

Concernant le retentissement, les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble anxiété sociale présentent une moins bonne insertion sociale, particulièrement dans les domaines du travail et de la socialisation, et une qualité de vie moindre (Stefano Pallanti, Quercioli, and Hollander 2004). Une autre étude retrouve une altération du fonctionnement social chez les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété sociale mais pas de différence concernant la qualité de vie (Voges and Addington 2005).

Sur le plan des comorbidités, contrairement à Goodwin et al. (2003), Stefano Pallanti, Quercioli, and Hollander (2004) retrouvent d'avantage de troubles de l'usage d'alcool et/ou de substances chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité

trouble anxiété sociale.

Sur le plan phénoménologique, le trouble anxiété sociale, qu'elle soit comorbide aux troubles du spectre de la schizophrénie ou non, s'avère similaire sur les plans de la symptomatologie, par exemple sur les symptômes anxieux autosomiques spécifiques, l'évitement social et la dépression, et des comorbidités avec d'autres troubles anxieux (Michail and Birchwood 2009).

2.5.5. Caractéristiques thérapeutiques

Des études se sont intéressées à la prise en charge thérapeutique de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété sociale.

Un premier groupe d'études s'est intéressé à la pharmacothérapie (Stefano Pallanti, Quercioli, and Hollander 2004). Dans cette étude, incluant 80 sujets souffrant de schizophrénie, 36,3% présentent un trouble anxiété sociale. Il apparaît que le groupe de sujets présentant une schizophrénie avec comorbidité trouble anxiété sociale a d'avantage tendance à recevoir un traitement par clozapine ou olanzapine comparativement au groupe de sujets présentant une schizophrénie sans comorbidité, qui a d'avantage tendance à recevoir un traitement par rispéridone ou quétiapine. On note que le groupe de sujets présentant une schizophrénie avec comorbidité trouble anxiété sociale a d'avantage d'antécédents de troubles de l'usage de substances et de tentatives de suicide et présente des niveaux d'anxiété plus importants, ainsi qu'une adaptation sociale et une qualité de vie moindres. Par contre, il n'y a pas de différence au niveau de la sévérité de la symptomatologie psychotique. L'effet potentiel du traitement et l'association entre antipsychotiques atypiques et symptomatologie d'anxiété sociale doivent encore être clarifiés, puisque dans cette étude le traitement n'a pas été attribué de manière aléatoire. En effet, il est possible que certains antipsychotiques, particulièrement la clozapine et l'olanzapine, puissent contribuer à l'apparition de symptômes d'anxiété sociale.

Un deuxième groupe d'études s'est intéressé à la psychothérapie, particulièrement la Thérapie Cognitive et Comportementale (TCC) (Halperin et al. 2000; Kingsep, Nathan, and Castle 2003). En effet, des protocoles de TCC ont été développés pour les individus souffrant de trouble anxiété sociale, avec succès. Ces auteurs ont donc cherché à évaluer l'efficacité des programmes de TCC chez des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxiété sociale comorbide. Ces programmes sont constitués de plusieurs sessions de groupe et d'exercices à réaliser individuellement, dont les composantes clés sont la psychoéducation, les situations d'exposition, la restructuration cognitive et le jeu de rôle. La durée varie selon le programme entre 8 et 12 semaines. L'adaptation du programme à la population de sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie se fait bien plus sur la forme que sur le fond, à un rythme plus lent, avec d'avantage

de répétitions et vérifications de compréhension des concepts. L'évaluation se fait en début de programme, en fin de programme et en consultation de suivi à 6 ou 8 semaines. Les programmes de TCC ont permis une diminution statistiquement significative dans le groupe TCC de la sévérité de la symptomatologie d'anxiété sociale à la fois à la fin du protocole et à la consultation de suivi, une diminution de la sévérité de la dépression, une amélioration de la qualité de vie. Ces résultats suggèrent l'efficacité des programmes de TCC chez des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble anxiété sociale comorbide, avec un maintien dans le temps. Toutefois, les résultats doivent être interprétés avec précaution puisqu'ils pourraient apparaître en partie liés à des facteurs non spécifiques d'« effet prise en charge » ou encore à l'amélioration de l'humeur.

2.5.6. Limites des études

Certains auteurs ont pu remettre en question les méthodes d'évaluation des symptômes anxieux (Sutliff, Roy, and Achim 2015). Ainsi, l'absence de précision sémiologique dans la symptomatologie d'anxiété sociale ne permet pas de distinguer l'origine délirante (par exemple idées délirantes de persécution) de la crainte du jugement d'autrui du trouble anxiété sociale. De plus, selon les mêmes auteurs, la classification de la symptomatologie psychotique en seulement trois catégories de psychopathologie positive, négative et générale ne semble pas être suffisamment sensible pour détecter des différences dans certains domaines, notamment cognitif et thymique. Une équipe a par conséquent proposé un modèle à 5 facteurs reprenant 26 symptômes psychotiques de la PANSS : (1) symptomatologie positive (délire, hallucinations, idées de grandeur, persécution, défaut d'insight) ; (2) symptomatologie négative (émoussement affectif, retrait social, apragmatisme) ; (3) symptomatologie cognitive et de désorganisation (désorganisation conceptuelle, difficulté d'abstraction, maniérisme, trouble de l'attention) ; (4) symptomatologie anxieuse et dépressive (préoccupations somatiques, anxiété, culpabilité, dépression) ; (5) symptomatologie d'excitation et d'hostilité (excitation, hostilité, opposition, impulsivité) (Lehoux et al. 2009).

Il se pourrait donc que certaines différences cliniques entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant de l'association trouble du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété sociale soient « noyées » au sein d'une catégorie trop vaste et hétérogène.

La majorité des auteurs regrette l'absence d'outil d'évaluation approprié d'efficacité démontrée pour l'étude de caractéristiques cliniques. La quasi-totalité des études souffre d'un échantillon de sujets faible, résultant en un manque de puissance statistique. De même, les études sont transversales, ce qui rend impossible les conclusions de causalité. Quelques auteurs reconnaissent le défaut de ne pas avoir étudié la temporalité d'apparition des diagnostics, en considérant qu'il existe un grand nombre de preuves indiquant la présence d'anxiété sociale et de difficultés interpersonnelles dans la phase prémorbide des troubles du spectre de la schizophrénie. Des cas de

trouble anxiété sociale induite par la clozapine ont été décrits dans la littérature (S. Pallanti et al. 1999), ce qui rend possible la contribution iatrogène au taux plus élevé de prévalence et donc un biais de confusion. En effet, les auteurs rapportent chez 12 sujets l'induction de symptômes d'anxiété sociale par la clozapine, probablement via ses effets sérotoninergiques. Dans cette étude, 75% des sujets présentent une réponse favorable à l'ajout de fluoxétine, antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, définie par une réduction de plus de 35% de la LSAS.

En résumé	
Prévalence	Le trouble anxiété sociale, avec une prévalence de 14,9%, est le trouble anxieux le plus fréquemment retrouvé chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Un tiers des sujets présentant cette comorbidité ont un autre trouble anxieux.
Caractéristiques socio-démographiques	Les sujets de sexe féminin sont surreprésentés.
Caractéristiques cliniques	Les sujets ont d'avantage tendance à présenter une schizophrénie, une symptomatologie dépressive plus marquée, une symptomatologie cognitive et de désorganisation moindre, des antécédents de tentatives de suicide plus nombreux et sévères, une comorbidité majorée de troubles de l'usage de substances et un fonctionnement social moindre.
Caractéristiques thérapeutiques	Les sujets ont d'avantage tendance à avoir un traitement par olanzapine et clozapine. La TCC est efficace sur la diminution de la symptomatologie anxieuse et l'amélioration de la qualité de vie.

3. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association du TROUBLE PANIQUE ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

3.1. Contexte

3.1.1 Définition du trouble panique d'après le DSM-5

Une attaque de panique est une montée brusque de crainte ou de malaise intense qui atteint son acmé en quelques minutes, avec la survenue de symptômes physiques ou cognitifs. Le trouble panique se réfère à des attaques de panique récurrentes et inattendues (critère A). Au moins une des attaques de panique a été suivie par une période d'un mois ou plus de l'un ou des deux symptômes suivants : crainte persistante ou inquiétude d'autres attaques de panique ou de leur conséquences et changement de comportement significatif et inadapté en relation avec les attaques de paniques (critère B). La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale (critère C). La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (critère D).

Selon le modèle cognitivo-comportemental, la probabilité d'avoir une attaque de panique augmente avec l'hypervigilance, la focalisation interne, autant qu'avec la tendance du sujet à attribuer ses symptômes physiques à l'existence d'une menace extérieure.

3.1.2. Outils de mesure du trouble panique

Aucun outil de mesure spécifique n'est utilisé pour le trouble panique dans les articles étudiés.

3.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble panique

L'intérêt de l'étude de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique découle de plusieurs observations. Dans les années 1980, quelques rapports de cas ont fait état d'authentiques syndromes paniques chez des sujets souffrant de schizophrénie. A la suite de cela, des auteurs ont souhaité étudier la comorbidité entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique, avec l'idée que la présence d'un syndrome panique dans les troubles du spectre de la schizophrénie puisse amener à des stratégies pharmacothérapeutiques spécifiques. Certains auteurs ont même introduit le terme de « psychose panique » pour décrire les sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie et un trouble panique, qui pourraient présenter un profil distinct sur les plans symptomatologique, neuropsychologique et de la réponse au traitement (Kahn and Meyers 2000). Cependant, d'autres auteurs reconnaissent la difficulté d'évaluer le trouble panique dans les troubles du spectre de la schizophrénie en raison de plusieurs facteurs :

- la fiabilité incertaine du rapport par le sujet souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie de la fréquence et du degré de retentissement des attaques de panique du fait d'altérations cognitives, de troubles de la perception et de la pensée,
- le degré arbitraire des critères diagnostiques différents selon les classifications : DSM-III et DSM-III-R,
- la tendance à méconnaître la différence entre le trouble panique et le syndrome attaque de panique
- la possibilité d'induire des attaques de panique avec le traitement antipsychotique au long cours d'après certains rapports de cas (Turnbull and Bebbington 2001).

3.2. Objectif

L'objectif de cette revue de la littérature est d'explorer les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des sujets souffrant de manière comorbide de trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble panique.

3.3. Méthode

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé la base de données PubMed. Il existe un mot clef *Medical Subject Headings* (MeSH) pour le trouble panique et pour la schizophrénie, ainsi que pour les troubles psychotiques. Nous avons donc choisi d'utiliser les termes MeSH « Panic Disorder », « Schizophrenia » et « Psychotic Disorders », mais également les mêmes termes hors de la fonction MeSH afin de ne pas manquer les articles qui n'auraient pas apposé de mots clefs.

Les publications ont ainsi été recensées à partir des bases de données électroniques PubMed et, grâce à une équation de recherche incluant les MeSH suivants (MeSH+) : ("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh] AND "Panic Disorder"[Mesh]. La même équation de recherche a été utilisée dans la base de données Pubmed sans utiliser les MeSH (MeSH-). Pour être inclus, les articles devaient être publiés en langue anglaise ou française avant janvier 2016. Ont été exclus de l'étude les articles incluant des sujets présentant des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques dont l'analyse n'apparaissait pas séparément des sujets présentant une schizophrénie ou un trouble psychotique, ainsi que les articles ne précisant pas explicitement le qualificatif d'« attaque de panique » dans le sens de symptôme isolé ou de trouble panique.

3.4. Résultats

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 131 références d'articles et l'algorithme MeSH- 376 références d'articles. Au total, 8 articles ont été retenus après l'analyse de la pertinence du titre en premier lieu puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement et exclusivement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble panique.

Vingt-deux articles supplémentaires ont été retenus, car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisait spécifiquement les résultats portant sur association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble panique.

Une grande majorité des articles s'attache à déterminer la prévalence de l'association entre les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble panique et à décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques. Certains articles ont un sujet d'étude spécifique, plus ou moins précis.

Revue des études portant sur l'association entre Troubles du Spectre de la Schizophrénie et Trouble panique

Auteurs	Nb de sujets	Population	Outils utilisés	Résultats
(Bayle et al. 2001)	40	SZ	<i>DSM-III-R</i> , BPRS	Prévalence PD : 35% (VE) et 25% (VA)
(Heun and Maier 1995)	88	SZ, SZ + PD, début < 5 ans	<i>DSM-III-R</i> , SADS-LA	Facteurs de vulnérabilité communs SZ-PD
(Higuchi et al. 1999)	45	SZ, début > 5 ans	<i>SCID-III-R</i> , HDRS, PANSS, SAS	Prévalence PD : 20% - Sujets avec comorbidité PD : plus de dépression
(Labbate, Christopherson Young, and Arana 1999)	49	SZ+SZAff, sexe masculin	<i>SCID-IV</i>	Prévalence PD : 33% (VE) et 22% (VA)
(Rapp et al. 2012)	255	SZ+SZAff	<i>DIGS</i> , GAS, PANSS, WAIS-R, WCST, TMT, COWAT/FAS, BDAE, WMS-R	Prévalence PD : 15% - Sujets avec comorbidité PD : plus de dysthymie, plus d'insight, QI plus élevé, meilleure attention, meilleure rapidité de traitement d'information, meilleure fluence verbale
(Ulas et al. 2007)	49	SZ	<i>SCID-IV</i> , HDRS, PANSS, CGI, ESRS, BPARS	Prévalence PD : 14%
(Ulaş et al. 2010)	88	SZ	<i>SCID-IV</i> , WHOQOL-Bref, PANSS, CDSs	Prévalence PD : 11,4%
Gras : outil diagnostique de SZ – <i>Italique</i> : outil diagnostique de PD				
PEP : premier épisode psychotique – PD : trouble panique – Spectre SZ : schizophrénie + trouble délirant + trouble schizoaffectif + psychose non				

spécifiée – SZ : schizophrénie – SZAff : trouble schizoaffectif – TA : trouble anxieux – VA : vie actuelle – VE : vie entière

Outils : BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale – SADS-LA : Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – HDRS : Hamilton Depression Rating Scale – PANSS : Positive And Negative Symptom Scale – SCID : Structured Clinical Interview for DSM – SAS : Simpson-Angus Rating Scale : – DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Studies – GAS : Global Assessment of functioning Score – WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale – WCST : Wisconsin Card Sorting Test – TMT : Trail Making Test – COWAT : Controlled Oral Word Association Test – BDAE : Boston Diagnostic Aphasia Examination – WMS : Wechsler Memory Scale – CGI : Clinical Global Impression – ESRS : Extrapiramidal Symptom Rating Scale – BPARS : Bandelow Panic and Agoraphobia Rating Scale – WHOQOL : World Health Organization Quality Of Life – CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia

3.5. Discussion

3.5.1. Généralités

L'ensemble de ces articles ont été publiés après 1987, voire 1991 pour le premier traitant spécifiquement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble panique.

Une étude familiale sur la relation entre la schizophrénie et le trouble panique, incluant 59 sujets souffrant de schizophrénie, 29 sujets souffrant de manière comorbide de schizophrénie et de trouble panique, 54 sujets souffrant de trouble panique, 109 sujets témoins et 1068 apparentés, rapporte plusieurs informations. Tout d'abord, la fréquence du trouble panique « pur » est augmentée chez les apparentés de sujets souffrant de schizophrénie sans comorbidité avec le trouble panique et la fréquence du trouble panique est équivalente entre les apparentés de sujets souffrant de schizophrénie, ceux souffrant de trouble panique et ceux souffrant de la comorbidité entre les deux (Heun and Maier 1995). L'hypothèse d'une vulnérabilité familiale commune aux deux troubles serait en accord avec ce modèle de résultats. En supposant l'existence dans la schizophrénie d'un modèle représenté par des seuils sur un continuum de vulnérabilité multifactorielle (Gershon et al. 1982), le diagnostic de trouble panique chez les apparentés de sujets souffrant de schizophrénie pourrait être considéré comme l'expression atténuée de facteurs de vulnérabilité familiaux pour la schizophrénie. Il est cependant possible et plus probable de supposer que le trouble panique est hétérogène. Il est induit par des facteurs de vulnérabilité familiaux spécifiques au trouble panique pour une part et pour une autre par des facteurs de vulnérabilité familiaux à la schizophrénie.

3.5.2. Prévalence de l'association

Vingt-quatre articles ont évalué la prévalence de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble panique au moyen d'études prospectives ou rétrospectives et trois articles sont des méta-analyses. Une grande disparité des résultats est retrouvée : 0% pour la prévalence la plus faible (Aguocha et al. 2015), 39,1% pour la prévalence la plus élevée (Ciapparelli et al. 2007). La méta-analyse de Achim en 2011 reprend 23 études comprenant 1393 sujets et évalue la prévalence du trouble panique à 9,8% (A. M. Achim et al. 2011). Une étude de suivi sur 24 mois fait état d'une rémission des symptômes « panique », jusqu'à ne plus satisfaire les critères de trouble panique, chez tous les sujets présentant un trouble panique comorbide à un trouble du spectre de la schizophrénie en début d'étude ; les raisons de cette fluctuation apparaît difficile à comprendre pour les auteurs (Craig, Hwang, and Bromet 2002). Les mêmes auteurs rapportent un sous-diagnostic de trouble panique chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie puisqu'aucun des sujets présentant la comorbidité d'après leurs outils d'évaluation n'a de mention diagnostique dans son dossier médical.

3.5.3. Caractéristiques socio-démographiques

Quelques études se sont attachées à décrire les caractéristiques socio-démographiques des sujets et à rechercher d'éventuelles différences. Seule une étude trouve une tendance non significative à une augmentation de sujets de sexe masculin dans le groupe troubles du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble panique (Ulas et al. 2007).

3.5.4. Caractéristiques cliniques

De nombreuses études ont décrit les caractéristiques cliniques de ces sujets. Certains résultats apparaissent contradictoires, parfois inattendus voire contre-intuitifs. Ainsi, il apparaît dans une étude que le sous-type de diagnostic «schizophrénie paranoïde» serait d'avantage représenté par rapport à ceux de «schizophrénie indifférenciée» et «trouble schizoaffectif» chez les sujets souffrant de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique (Labbate, Christopherson Young, and Arana 1999). Une autre étude ne retrouve pas cette différence (Rapp et al. 2012).

Une publication rapporte que les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble panique comorbide ont un âge de début des symptômes psychotiques 4 ans plus précoce que les sujets sans trouble panique comorbide (Öngür, Lin, and Cohen 2009).

Il apparaît également que le groupe de sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble panique présente un Quotient Intellectuel (QI) verbal et total, mesuré par la Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised, plus élevé que le groupe de sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Rapp et al. 2012). Selon les mêmes auteurs, les sujets souffrant de la comorbidité trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique présente le profil suivant aux tests neuropsychologiques : plus grande attention, plus grande rapidité, meilleure fluence verbale. Ces résultats sont en faveur de la différenciation au sein des troubles du spectre de la schizophrénie des sujets souffrant de trouble panique en un sous-type «psychose panique» avec un profil cognitif particulier, à savoir une moindre détérioration cognitive et une moindre susceptibilité aux altérations intellectuelles et des fonctions exécutives. Il est possible que l'association de symptômes «panique» avec un profil neurocognitif plus favorable soit expliquée par un facteur neurobiologique sous-jacent. La voie dopaminergique est impliquée dans le circuit de la peur au niveau mésolimbique, et sa dysfonction pourrait amener aux symptômes du syndrome de panique. Parallèlement, les théories concernant la dopamine dans la schizophrénie sont celles d'un état hyperdopaminergique associé aux symptômes positifs et d'un état hypodopaminergique mésocortical et/ou striatal associé aux symptômes négatifs et cognitifs. Ainsi, le profil des sujets souffrant de schizophrénie associée à un trouble panique pourrait correspondre à un état hyperdopaminergique excessif généralisé, sans état hypodopaminergique

localisé, ce qui expliquerait une symptomatologie panique et psychotique positive sans la symptomatologie cognitive typique de la schizophrénie. D'avantage de travaux doivent cependant évaluer cette théorie.

On ne retrouve pas de différence de symptomatologie positive et/ou négative mesurée avec la PANSS entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble panique. Une étude retrouve une symptomatologie dépressive plus marquée chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble panique, mesurée par la HDRS (Higuchi et al. 1999) et une autre une symptomatologie dysthymique plus prononcée, mesurée par la PANSS (Rapp et al. 2012). Ces derniers auteurs rapportent cette mesure à celle d'un meilleur insight chez ces mêmes sujets et par là même une meilleure capacité de métacognition et de conscience, pouvant être à l'origine de dysphorie à propos des expériences psychotiques et du pronostic.

Sur le plan des comorbidités, les sujets souffrant de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique ne présentent pas plus de trouble de l'usage d'alcool ou de substances que les sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Labbate, Christopherson Young, and Arana 1999).

3.5.5. Caractéristiques thérapeutiques

Certaines études se sont intéressées à la prise en charge thérapeutique de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique. Une étude a notamment évalué la dose et la durée du traitement antipsychotique chez 45 sujets (Higuchi et al. 1999). Les auteurs n'ont pu mettre en évidence de différences entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble panique, seulement une tendance à une posologie d'antipsychotique plus élevée chez les sujets souffrant de la comorbidité, qui présentent alors d'avantage de symptômes extra-pyramidaux.

Quelques rapports de cas et études ouvertes décrivent un traitement efficace du trouble panique dans les troubles du spectre de la schizophrénie avec de l'alprazolam, du diazépam et de l'imipramine (Braga, Reynolds, and Siris 2013).

D'autres auteurs précisent que la moitié des 16 sujets de leur étude souffrant de l'association entre trouble du spectre de la schizophrénie et trouble panique n'a aucun traitement pour le syndrome panique (Labbate, Christopherson Young, and Arana 1999).

3.5.6. Limites des études

Certains auteurs questionnent la validité rétrospective de l'historique anamnestique d'attaques de panique chez des sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie du fait d'une

possible tendance à l'exagération de symptômes (Labbate, Christopherson Young, and Arana 1999), d'altérations cognitives ou de confusion avec les symptômes psychotiques (Rapp et al. 2012).

La quasi-totalité des études souffre d'un échantillon de sujets faible, résultant en un manque de puissance statistique. De même, les études sont transversales, ce qui rend impossible les conclusions de causalité.

En résumé	
Prévalence	Le trouble panique a une prévalence de 9,8% chez les sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie, avec une fluctuation importante dans le temps.
Caractéristiques socio-démographiques	Aucune particularité n'est retrouvée.
Caractéristiques cliniques	Les sujets ont d'avantage tendance à présenter une schizophrénie de sous-type paranoïde, un âge de début du trouble du spectre de la schizophrénie plus précoce, un quotient intellectuel plus élevé et un profil neuro-cognitif plus préservé et une symptomatologie dépressive plus marquée.
Caractéristiques thérapeutiques	Aucune particularité n'est retrouvée.

4. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association du TROUBLE STRESS POST-TRAUMATIQUE ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

4.1. Contexte

4.1.1. Définition du trouble stress post-traumatique d'après le DSM-5

La caractéristique essentielle du trouble stress post-traumatique est le développement de symptômes caractéristiques après l'exposition à un ou des événements traumatiques. Le sujet a éprouvé l'exposition à la mort effective ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles (critère A). Le sujet présente un ou plusieurs des symptômes de reviviscence envahissants suivants associés à l'évènement traumatique et ayant débuté après la survenue de l'évènement traumatique en cause : souvenirs répétitifs et involontaires, rêves répétitifs, réactions dissociatives, sentiment intense ou prolongé de détresse psychique, réactions physiologiques (critère B). Le sujet est dans l'évitement persistant des stimuli associés à l'évènement, à l'origine d'un sentiment de détresse : souvenirs, pensées, sentiments, activités, objets, situations ou personnes (critère C). Le sujet présente des altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à l'évènement traumatique : amnésie dissociative, croyances négatives, distorsions cognitives, état émotionnel négatif, réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes, sentiment de détachement d'autrui, incapacité d'éprouver des émotions positives (critère D). Le sujet présente des altérations marquées de l'éveil et de la réactivité associées à l'évènement traumatique : comportement irritable ou accès de colère, comportement irréfléchi ou autodestructeur, hypervigilance, réaction de sursaut exagéré, problème de concentration, perturbation du sommeil (critère E). La perturbation dure plus d'un mois (critère F). La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère G). La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale (critère H). On peut spécifier si le trouble stress post-traumatique est avec symptômes dissociatifs dans le cas où il existe en plus une dépersonnalisation ou une déréalisation. On peut également spécifier si le trouble stress post-traumatique est à expression retardée dans le cas où l'ensemble des critères diagnostiques n'est présent que 6 mois après l'évènement traumatique.

Le modèle cognitif considère le trouble stress post-traumatique comme une réaction normale à un événement traumatique. Le trouble stress post-traumatique persisterait dans le cas où l'individu compose avec le traumatisme d'une telle manière qu'il apparaisse comme une menace permanente. Ce sentiment de menace découle d'appréciations négatives excessives du traumatisme et/ou de ses séquelles, d'une part, et d'autre part d'une perturbation de la mémoire autobiographique caractérisée par une conceptualisation et une élaboration pauvres et un renforcement de la mémoire

associative et des perceptions. Ces distorsions cognitives négatives sont à l'origine d'émotions négatives et engagent l'individu dans des stratégies d'adaptation dysfonctionnelles ayant l'effet paradoxal de renforcer la symptomatologie post-traumatique (Ehlers and Clark 2000).

4.1.2. Outils de mesure du trouble stress post-traumatique

Plusieurs instruments d'évaluation sont utilisés dans le trouble stress post-traumatique. Parmi ceux-ci, sont retrouvés plusieurs outils d'hétéro-évaluation :

- La Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Scale modifiée (PTSD-S), version modifiée de la PTSD-S (Friedman et al. 1986), est un outil d'évaluation de 15 items provenant directement des critères du DSM-IV du trouble stress post-traumatique en excluant la satisfaction du critère A.
- Le PTSD-Interview (PTSD-I) (Watson et al. 1991) est un outil d'hétéro-évaluation permettant le diagnostic de trouble stress post-traumatique d'après les critères du DSM-III.
- La Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) (Blake et al. 1995) est une échelle structurée mesurant la fréquence et l'intensité des symptômes du trouble stress post-traumatique d'après le DSM-IV sur une période de 4 semaines utilisant à la fois des scores dichotomiques et continus.
- La Clinician-Administered PTSD Scale for Schizophrenia (CAPS-S) (Gearon, Bellack, and Tenhula 2004) est une version modifiée de la CAPS développée spécifiquement pour des sujets souffrant de schizophrénie et validée dans cette indication.

Sont retrouvés également des outils d'auto-évaluation :

- La Post-traumatic Stress Disorder Checklist (PCL) (Weathers et al. 1993) est une échelle d'auto-évaluation de 17 items pour laquelle un score seuil de 50 a été fixé pour le diagnostic de trouble stress post-traumatique.
- La Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS) (Edna B. Foa et al. 1997) est une échelle d'auto-évaluation de 49 items reprenant les critères du DSM-IV pour le diagnostic du trouble stress post-traumatique.
- Le Harvard Trauma Questionnaire (HTQ) (Mollica et al. 1992) est un outil d'auto-évaluation du traumatisme et du trouble stress post-traumatique utilisant les critères du DSM-IV à travers des échelles de réponses en 4 points.
- La PTSD Symptom Scale, Self Report (PSS-SR) (Edna B. Foa et al. 1993) est une échelle d'auto-évaluation en 4 points de l'intensité symptomatique expérimentée durant le dernier mois utilisant les 17 critères du DSM-IV pour le trouble stress post-traumatique.
- La Impact of Event Scale-Revised (IES-R) (Weiss 1996) est une échelle d'auto-évaluation mesurant l'hypervigilance, la reviviscence et l'évitement.
- Le Trauma History Questionnaire, Revised (THQ-R) (Hooper et al. 2011) est un auto-questionnaire de 24 items évaluant les évènements traumatiques et stressants au cours de la vie.

4.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique

La prévalence du trouble stress post-traumatique est importante dans la population générale mais il semblerait que les individus souffrant de troubles psychiatriques sévères, en particulier de troubles du spectre de la schizophrénie, soient encore plus vulnérables à l'exposition traumatique et par conséquent au trouble stress post-traumatique (Resnick, Bond, and Mueser 2003). Cependant, pour certains auteurs le critère A1 du DSM-IV est considéré comme trop restrictif, ne se focalisant que sur la menace à l'intégrité physique en ne reconnaissant pas l'impact psychologique d'événements comme l'expérience hallucinatoire ou délirante (Jackson et al. 2004). Le terme de « trouble stress post-traumatique post-psychotique » a été créé pour décrire un sous-type particulier de trouble stress post-traumatique résultant d'événements traumatiques associés à l'expérience psychotique (Shaw, McFarlane, and Bookless 1997) et celui de « psychose traumatique » pour décrire le sous-groupe d'individus vulnérables à la schizophrénie présentant un modèle cognitif de traitement de l'information marqué par une tendance élevée à la reviviscence intrusive d'événements tant stressants que neutres (Steel, Fowler, and Holmes 2005).

Certains symptômes post-traumatiques peuvent être difficiles à différencier des symptômes psychotiques positifs et négatifs. Ainsi l'hypervigilance post-traumatique peut être confondue avec l'agitation psychotique, les reviviscences traumatiques avec des idées délirantes, les flash-backs avec des hallucinations visuelles, l'évitement traumatique et l'émoussement de la réactivité générale avec des symptômes psychotiques négatifs (Meyer et al. 1999). Par ailleurs des hallucinations auditives sont parfois rapportées par une proportion non négligeable des sujets souffrant de trouble stress post-traumatique (Mueser and Butler 1987). Une théorie va jusqu'à soutenir que les symptômes négatifs de schizophrénie pourraient être des manifestations de trouble de stress post-traumatique, tant ils semblent fondamentalement similaires cliniquement et physiopathologiquement (Stampfer 1990). D'autres auteurs avancent l'hypothèse que les sujets présentant des symptômes négatifs « primaires », c'est-à-dire inhérents à la schizophrénie, sont protégés de l'apparition du trouble stress post-traumatique par l'émoussement émotionnel y compris lors d'événements négatifs voire traumatiques (G. P. Strauss et al. 2011).

Des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles dans les régions temporales et frontales ont été décrites à la fois dans la schizophrénie et le trouble stress-post traumatique (Duke et al. 2010).

La thérapie cognitive et comportementale a montré une efficacité thérapeutique dans le trouble stress post-traumatique, mais malgré quelques données théoriques et empiriques peu d'études ont évalué l'intérêt de ces techniques chez les sujets souffrant de manière comorbide d'un trouble du spectre de la schizophrénie.

4.2. Objectif

L'objectif de cette investigation est d'explorer les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des sujets souffrant de manière comorbide de trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble stress post-traumatique.

4.3. Méthode

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé la base de données PubMed. Il existe un mot clef *Medical Subject Headings* (MeSH) pour le trouble stress post-traumatique et pour la schizophrénie, ainsi que pour les troubles psychotiques. Nous avons donc choisi d'utiliser les termes MeSH « Stress Disorders, Post-Traumatic », « Schizophrenia » et « Psychotic Disorders », mais également les mêmes termes hors de la fonction MeSH afin de ne pas manquer les articles qui n'auraient pas apposé de mots clefs.

Les publications ont ainsi été recensées à partir des bases de données électroniques PubMed, grâce à une équation de recherche incluant les MeSH suivants (MeSH+) : (« Schizophrenia »[Mesh] OR « Psychotic Disorders »[Mesh]) AND « Stress Disorders, Post-Traumatic »[Mesh]. La même équation de recherche a été utilisée dans la base de données Pubmed sans utiliser les MeSH (MeSH-).

Pour être inclus, les articles devaient être publiés en langue anglaise ou française avant janvier 2016. Ont été exclus de l'étude les articles incluant des sujets présentant des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques dont l'analyse n'apparaissait pas séparément des sujets présentant une schizophrénie ou un trouble psychotique, ainsi que les articles ne précisant pas explicitement le qualificatif de stress post-traumatique dans le sens de symptôme isolé ou de trouble stress post-traumatique.

4.4. Résultats

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 484 références d'articles et l'algorithme MeSH- 585 références d'articles. Au total, 28 articles ont été retenus après l'analyse de la pertinence du titre dans un premier temps, puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement et exclusivement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique, dont une revue de la littérature reprenant 28 études (Berry et al. 2013). Seize articles supplémentaires ont été retenus, car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisaient spécifiquement les résultats portant sur association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique.

Une grande majorité des articles s'attache à déterminer la prévalence de l'association entre les

troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble stress post-traumatique et à décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques.

Revue des études portant sur l'association entre Troubles du Spectre de la Schizophrénie et Trouble de Stress Post-Traumatique

Auteurs	Nb de sujets	Population	Outils utilisés	Résultats
(Calhoun et al. 2006)	165	SZ+SZAff, ^{sexe} masculin vétéran de guerre	DSM-IV , <i>PCL</i> , BPRS, DALI, SF-12	Prévalence PTSD : 41% - Sujets avec comorbidité PTSD : moindre qualité de vie, plus d'usage de soins hospitaliers
(Calhoun et al. 2007)	Echantillon identique à l'étude précédente		DSM-IV , <i>PCL</i> , SAEQ, CTS, CES, BPRS, DALI	Prévalence PTSD : 47% - Sujets avec comorbidité PTSD : 14% de diagnostics PTSD référencés dans le dossier médical
(Christopher Frueh et al. 2009)	20	SZ+SZAff	MINI DSM-IV , <i>CAPS</i> , TAA, <i>PCL</i> , HARS, HDRS, CGI, NAI, SF-36, CPOSS	Sujets avec comorbidité PTSD : forte comorbidité dépression et troubles anxieux, efficacité TCC sur intensité/fréquence des symptômes PTSD, sur colère, sur santé psychique
(de Bont, van Minnen, and de Jongh 2013)	10	Spectre SZ	<i>SCID-IV</i> , <i>CAPS</i> , PSS-SR, PSYRATS, AHRS, DRS, O-LIFE, OQ-45.2, SFS	Sujets avec comorbidité PTSD : efficacité thérapie d'exposition prolongée et EMDR sur symptômes PTSD
(Duke et al. 2010)	47	SZ+SZAff	<i>SCID-IV</i> , <i>CAPS</i> , <i>PCL</i> , BPRS, CDS, SAPS, SANS, WAIS-III, TMT, WCST, COWAT, CVLT, BFLT-E, FOT, PPT	Sujets avec comorbidité PTSD : surreprésentation de femmes, plus d'idées délirantes, moins d'émoussement affectif, plus de dépression, pas de différence au niveau cognitif
(Fan et al. 2008)	87	SZ+SZAff, antécédent traumatique	<i>SCID-IV</i> , <i>HTQ</i> , PANSS, WAIS-III, WCST, Stroop test, CVLT, QLS, BASIS	Prévalence PTSD : 17% - Sujets avec comorbidité PTSD : score plus élevé PANSS total/ positive/ psychopathologie générale, détérioration cognitive/attention/mémoire de travail, moindre qualité de vie
(Gearon et al. 2003)	54	SZ+SZAff+TUS, ^{sexe} féminin	<i>SCID-IV</i> , <i>CAPS</i> , TLEQ	Prévalence PTSD : 46% - Traumatismes les plus prévalents : abus dans l'enfance, abus sexuel adulte, revictimisation, agression à main armée
(Gearon, Bellack, and Tenhula)	19	SZ+SZAff+TUS, ^{sexe} féminin	<i>SCID-IV</i> , <i>CAPS</i> , TLES, IES,	Prévalence PTSD : 42% - Fiabilité de la <i>CAPS</i>

2004)			PANSS	
(Goodman et al. 2007)	28	SZ chronique	<i>DSM-IV</i> , SAS, CGI PANSS, BDI, AIMS, PDS, WAIS-R, Rey, MMSE, FTT, TMT, RAVLT	Sujets avec comorbidité PTSD : moindre performance cognitive vitesse de traitement de l'information, balayage visuel, mémoire
(Jackson et al. 2004)	35	Spectre SZ, FEP	CIM-10 , <i>PTSD-S</i> , PANSS, IES, HADS, HEQ, RSQ, PAS	Prévalence PTSD : 31% - Sujets avec comorbidité PTSD : plus d'anxiété
(Jones and Steel 2014)	23	SZ+SZAff	Dossier médical , <i>PCL</i> , PANSS, PSYRATS, DAM	Prévalence PTSD : 43,5% - Sujets avec comorbidité PTSD : plus de reviviscences intrusives neutres
(Lommen and Restifo 2009)	33	SZ+SZAff	Dossier médical , <i>PSS-SR</i> , THQ-R, PTCI	Prévalence PTSD : 9,1-39,4%
(Meyer et al. 1999)	46	Spectre SZ	DSM-IV , <i>CAPS</i> , PANSS, IES-R	Prévalence PP-PTSD : 11% - Corrélation score PANSS et prévalence PTSD
(Peleikis et al. 2013)	292	Spectre SZ	SCID-IV , <i>MINI</i> , PANSS, GAF-F, CDSS, CVLT, LMWMS, DSF, DSB, WAIS-III, DKEFS, LCI, WASI	Prévalence PTSD : 7% - Sujets avec comorbidité PTSD : plus de dépression, pas de différence au niveau cognitif
(Picken and Tarrrier 2011)	110	Spectre SZ + TUS	SCID-IV , <i>PDS</i> , PANSS, CDS, CAPS-S	Prévalence PTSD : 28% - Sujets avec comorbidité PTSD : score plus élevé PANSS total/ positive/psychopathologie générale, plus de dépression
(Priebe, Bröker, and Gunkel 1998)	105	SZ	DSM-III-R , <i>PTSD-I</i> , BPRS, PSE	Prévalence PTSD : 51% - Pas de différence de soins sans consentement
(Resnick, Bond, and Mueser 2003)	47	SZ+SZAff	SCID-IV , <i>CAPS</i> , PANSS, THQ-R	Prévalence PTSD : 12,8%
(Sin et al. 2010)	57	Spectre SZ	SCID-IV , <i>CAPS</i> , PANSS, BAI, BDI	Prévalence PTSD : 17,5%
(Steel et al. 2011)	Même	échantillon que (Picken and Tarrrier 2011)	SCID-IV , <i>PDS</i> , PANSS, PSYRATS,	Sujets avec comorbidité PTSD : hallucinations auditives entraînant degré et intensité de détresse plus importante

(J. L. Strauss et al. 2006)	Même	échantillon que (Calhoun et al. 2006)	DSM-IV, PCL, DALI, DMHS	Prévalence PTSD : 48%
(G. P. Strauss et al. 2011)	70	SZ	SCID-IV, CAPS, SDS, SANS, SAPS, BPRS, AIMS	Prévalence PTSD : VA=21,4% /VE=44,3% - Sujets avec comorbidité PTSD : moindre émoi affectif
(Tarrrier and Picken 2011)	Même	échantillon que (Picken and Tarrrier 2011)	SCID-IV, PDS, PANSS, CDS, BHS, BSS	Sujets avec comorbidité PTSD : majoration risque suicidaire
(M. H. Turner et al. 2013)	50	Spectre SZ	Dossier médical, IES-R, BDI-II, ISS, OAS, ESS	Prévalence PTSD : 14%
(Vogel et al. 2006)	87	SZ+SZAff	DSM-IV, PDS, SCL-90, FDS	Prévalence PTSD : 16,1%
(White and Gumley 2009)	27	SZ	DSM-IV, CAPS-S, PANSS, HADS, IES-R, FoRSe, IUS, IVI, BAPS-SF	Prévalence PP-PTSD : 37% - Sujets avec comorbidité PP-PTSD : plus de symptômes négatifs/anxieux/post-traumatiques, plus de crainte de rechute et d'intolérance à l'incertitude

Gras : outil diagnostique de SZ – *Italique* : outil diagnostique de PTSD

PTSD : trouble stress post-traumatique – PP-PTSD : trouble stress post-traumatique post-psychotique – Spectre SZ : schizophrénie + trouble délirant + trouble schizoaffectif + psychose non spécifiée – SZ : schizophrénie – SZAff : trouble schizoaffectif – TA : trouble anxieux – TUS : trouble de l'usage de substances – VA : vie actuelle – VE : vie entière

Outils : PCL : PTSD CheckList – BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale – DALI : Dartmouth Assessment of Lifestyle Instrument – SF-12 : Short Form-12 health survey – SAEQ : Sexual Abuse Exposure Questionnaire – CTS : Conflict Tactics Scales – CES : Combat Exposure Scale – MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview – CAPS : Clinician-Administered PTSD Scale – TAA : Trauma Assessment for Adults – HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale – HDRS : Hamilton Depression Rating Scale – CGI : Clinical Global Impression – NAI : Novaco Anger Inventory – SF-36 : medical outcome study 36-item Short Form health survey – CPOSS : Charleston Psychiatric Outpatient Satisfaction Scale – SCID : Structured Clinical Interview for DSM – PSS-SR : Posttraumatic Stress Symptom Scale Self-Report – PSYRATS : Psychotic Symptoms RAting Scale – AHRS : PSYRATS Auditory Hallucination Rating Scale – DRS : PSYRATS Delusion Rating Scale – O-LIFE : Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences – OQ-45.2 : Outcome Questionnaire – SFS : Social Functioning Scale – CDS : Calgary Depression Scale – SAPS : Schedules for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS : Schedules for the Assessment of Negative Symptoms – WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale – TMT : Trail Making Test – WCST : Wisconsin Card Sorting Test – COWAT : Controlled Oral Word Association Test – CVLT : California Verbal Learning Test – BFLT-E : Biber Figure Learning Test-Extended – FOT : Finger Oscillation Test – PPT : Purdue Pegboard Test – HTQ : Harvard Trauma Questionnaire – PANSS : Positive And Negative Symptom Scale – QLS : Quality of Life Scale – BASIS : Behavior And Symptom Identification Scale – TLEQ : Traumatic Life Events Questionnaire – IES : Impact of Events Scale – SAS : Simpson-Angus Rating Scale : – BDI : Beck Depression Inventory – AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale – PDS : Posttraumatic Diagnostic Scale – Rey : Figure de Rey – MMSE : Mini-Mental State Examination – FTT : Finger Tapping Test – RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test – PTSD-S : PTSD-Scale – HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale – HEQ : Hospital Experiences Questionnaire – RSQ : Recovery Style Questionnaire – PAS : Pre-morbid Adjustment Scale – DAM : Deliberate Autobiographical Memory – THQ-R : Trauma History Questionnaire Revised – PTCI : Post Traumatic Cognitions Inventory – GAF-F : Global Assessment of Functioning, split version – CDSS : Calgary Depression Scale for

Schizophrenia – LMWMS : Logical Memory from the WMS – DSF : Digit Span Forwards – DSB : Digit Span Backwards – DKEFS : Delis-Kaplan Executive Function System – LCI : Letter-Colour Inhibition test – WASI : Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – CAPS-S : CAPS for use with Schizophrenia – PTSD-I : PTSD-Interview – PSE : Present State Examination – BAI : Beck Anxiety Inventory : – DMHS : Duke Mental Health Study inventory – SDS : Schedule for the Deficit Syndrome – BHS : Beck Hopelessness Scale – BSS : Beck Suicide Scale – ISS : Internalised Shame Scale – OAS : Other as Shamer Scale – ESS : Experience of Shame Scale – SCL-90 : Symptom Checklist – FDS : dissociative experience scale – FoRSe : Fear of Recurrence Scale – IUS : Intolerance of Uncertainty Scale – IVI : Interpretation of Voices Inventory – BAPS-SF : Beliefs about Paranoia Scale-Short Form

4.5. Discussion

4.5.1. Généralités

L'ensemble de ces articles ont été publiés après 1995 et même 1998 pour le premier traitant spécifiquement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique. Plusieurs hypothèses pourraient rendre compte de la relation entre les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble de stress post-traumatique. Les expériences traumatiques à l'origine du trouble stress post-traumatique sont nombreuses : guerre, agression physique et sexuelle, enlèvement, prise d'otage, terrorisme, catastrophe naturelle, accidents de la route, torture. Certains auteurs suggèrent que le fait de souffrir de troubles du spectre de la schizophrénie pourrait en soi augmenter le risque de vivre des événements traumatiques pouvant entraîner un trouble stress post-traumatique (Priebe, Bröker, and Gunkel 1998). En effet, les expériences traumatiques dans les troubles du spectre de la schizophrénie peuvent être causées par les symptômes psychotiques, notamment lors du premier épisode (idées délirantes, hallucinations) et les mesures thérapeutiques (soins sans consentement, traitement imposé, isolement, contention, unité fermée). Ainsi ces événements pourraient satisfaire le critère A du trouble stress post-traumatique défini par le DSM. Même s'il existe une controverse quant à la précision et la validité des rapports de traumatismes par les sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie du fait de troubles de la perception, de la pensée et du comportement, il apparaît que les outils d'évaluation sont fiables (Picken and Tarrier 2011). Inversement, d'autres auteurs suggèrent que le trouble du spectre de la schizophrénie pourrait émerger en réaction à un traumatisme (Morrison, Frame, and Larkin 2003). Cette hypothèse se base sur la grande fréquence d'abus sexuels dans l'enfance et d'autres traumatismes chez les sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie et sur l'influence délétère des événements de vie négatifs et des conditions environnementales adversives sur les symptômes psychotiques. Certaines particularités symptomatiques comme l'anesthésie dissociative secondaire au traumatisme et les biais d'attribution pourraient rendre des individus vulnérables aux troubles du spectre de la schizophrénie. Par ailleurs, quelques auteurs évoquent la possibilité d'un lien de causalité entre la nature du traumatisme et le contenu des symptômes psychotiques positifs. Enfin, il est possible que les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble stress post-traumatique soient des entités cliniques similaires faisant partie d'un spectre de réponses à un événement traumatique (Morrison, Frame, and Larkin 2003).

4.5.2. Prévalence de l'association

Trente articles ont évalué la prévalence de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique au moyen d'études prospectives ou rétrospectives et deux articles sont des méta-analyses. Une grande disparité des résultats est retrouvée : 0% pour la

prévalence la plus faible et 51% pour la prévalence la plus élevée.

La méta-analyse de Achim et al. (2011) reprend 20 études regroupant un total de 1388 sujets et évalue la prévalence du trouble stress post-traumatique à 12,4% (A. M. Achim et al. 2011). Il apparaît une différence statistiquement significative de prévalence selon que l'étude autorise ou non les traumatismes en lien avec les troubles du spectre de la schizophrénie, dans le sens où la prévalence est plus élevée dans le dernier cas. Une étude incluant 33 sujets met en évidence la variabilité de la prévalence du trouble stress post-traumatique selon la méthodologie utilisée, y compris avec le même outil diagnostique, en l'occurrence l'échelle PSS-SR. En effet, en excluant le critère A1 de « menace objective » du DSM-IV pour inclure tout événement traumatique et en utilisant un score seuil plus bas pour satisfaire le critère diagnostique, la prévalence du trouble stress post-traumatique est de 39,4%. Dans le cas de l'utilisation d'un score seuil plus conservateur la prévalence est de 21,2%. Par contre, l'inclusion du critère A1 tout en utilisant un score seuil bas amène la prévalence à 18,2% et même 9,1% dans le cas d'un score seuil plus conservateur (Lommen and Restifo 2009).

De nombreuses études rapportent de forts taux d'antécédents traumatiques chez les sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie. Par exemple, dans une étude incluant 47 sujets, 74% rapportent au moins un événement traumatique répondant au critère A du DSM et une moyenne d'événements traumatiques par sujet de 3,19, alors que 12,8% souffrent de trouble stress post-traumatique (Resnick, Bond, and Mueser 2003). Une autre étude incluant 33 sujets met en évidence que 97% d'entre eux ont subi au moins un traumatisme, 81,8% au moins deux et 60,6% au moins trois traumatismes. A titre de comparaison, dans une étude incluant une population spécifique de 54 sujets de sexe féminin souffrant de trouble de l'usage de substances, donc encore plus particulièrement à risque traumatique, 96% rapportent au moins un événement traumatique et une moyenne d'événements traumatiques par sujet de 8,1, avec 46% souffrant de trouble stress post-traumatique (Gearon et al. 2003). Des résultats similaires sont retrouvés dans une autre étude incluant une population également particulièrement à risque traumatique de 165 sujets de sexe masculin vétérans de guerre : 96% rapportent au moins un événement traumatique et 47% souffrent de trouble stress post-traumatique (Calhoun et al. 2007). Cette étude met en évidence le sous-diagnostic du trouble stress post-traumatique chez les sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie puisque seuls 14% de ceux qui présentent effectivement un trouble stress post-traumatique ont un diagnostic référencé dans leur dossier médical. Comparativement aux sujets présentant un trouble stress post-traumatique non référencé dans leur dossier médical, ceux-ci sont d'avantage mariés, ont d'avantage servi en zone de guerre et présentent une symptomatologie post-traumatique mesurée par la PCL plus sévère.

4.5.3. Caractéristiques socio-démographiques

Quelques études se sont attachées à décrire les caractéristiques socio-démographiques des sujets et à rechercher d'éventuelles différences. La plupart des études ne retrouve aucune différence entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique. Quelques auteurs retrouvent néanmoins des différences chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble stress post-traumatique, avec un taux d'activité professionnelle plus faible (Priebe, Bröker, and Gunkel 1998), une surreprésentation de sujets de sexe féminin (Duke et al. 2010; G. P. Strauss et al. 2011), un taux de mariage plus élevé, un taux de sujets blancs moindre et un taux d'invalidité liée au service militaire plus élevé (Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014).

4.5.4. Caractéristiques cliniques

De nombreuses études ont décrit les caractéristiques cliniques de ces sujets. Plusieurs études s'attachent à déterminer la nature de l'évènement traumatique, avec des résultats divers. Une étude rapporte que les traumatismes répondant au critère A du DSM sont dans 38,3% des cas des évènements survenus à la fois durant l'enfance et à l'âge adulte, dans 34% des cas des évènements survenus uniquement à l'âge adulte et dans 4,3% des cas des évènements survenus uniquement dans l'enfance (Resnick, Bond, and Mueser 2003). La nature des traumatismes est détaillée par d'autres auteurs par ordre décroissant : décès soudain et inattendu d'un proche, menace de l'intégrité physique, harcèlement, accident de la voie publique, témoin de blessures graves ou décès d'autrui ; les sujets de sexe féminin subissent d'avantage d'agression sexuelle à l'âge adulte. Il apparaît que seuls 69,7% des traumatismes subis sont référencés dans les dossiers médicaux (Lommen and Restifo 2009). Une autre étude concernant 46 sujets retrouve la distribution suivante de traumatismes post-psychotiques, à l'origine ou non d'un trouble de stress post-traumatique. 69% d'entre eux sont liés à la schizophrénie, 24% à l'hospitalisation et 7% à d'autres causes (Meyer et al. 1999). L'étude incluant 54 sujets de sexe féminin souffrant de trouble de l'usage de substances, déjà citée en amont, présente encore des résultats différents. On retrouve parmi les sujets exposés à des traumatismes 61% d'abus sexuels et 48% d'abus physiques dans l'enfance, 59% d'abus sexuels et 82% d'abus physiques à l'âge adulte, 67% de double victimisation enfance-âge adulte, 78% d'expérience de mort d'un proche et 65% d'expérience de violence familiale dans l'enfance pour les plus fréquents. Seules les expositions à des traumatismes d'abus dans l'enfance, d'abus sexuels à l'âge adulte, de re-victimisation et d'agression à main armée sont significativement associées au trouble stress post-traumatique (Gearon et al. 2003). Dans une étude chez 165 sujets vétérans de guerre, le risque de développement de trouble stress post-traumatique est majoré dans le cas d'antécédent d'agression physique durant l'enfance et au cours de l'année passée et d'exposition à

une zone de combat, mais pas dans le cas d'agression sexuelle (Calhoun et al. 2007).

Des auteurs retrouvent une différence significative de sous-type de schizophrénie, avec davantage de schizophrénie désorganisée dans le groupe « schizophrénie » et davantage de trouble schizoaffectif dans le groupe « trouble du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique » (Duke et al. 2010). Des auteurs ont montré que l'intensité et la durée de la symptomatologie psychotique mesurée par la PANSS était un facteur de risque de développement de trouble stress post-traumatique (Meyer et al. 1999). D'autres auteurs ont montré que le groupe de sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble stress post-traumatique, y compris ceux avec une comorbidité supplémentaire de trouble de l'usage de substances, présentait une symptomatologie psychotique plus marquée, mesurée par le score total de la PANSS et les sous-échelles positive et psychopathologie générale. En revanche, il n'y a pas de différence concernant la sous-échelle négative (Fan et al. 2008; Picken and Tarrier 2011). Certains retrouvent simplement une symptomatologie psychotique positive plus marquée chez ces mêmes sujets (Jones and Steel 2014). L'étude plus particulière de la dimension de l'hallucination auditive par l'échelle Psychotic Symptom Rating Scale (PSYRATS) chez des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec double comorbidité trouble stress post-traumatique et trouble de l'usage de substances fait état d'un degré et d'une intensité de détresse réactionnelle plus importants mais d'aucune différence de prévalence par rapport aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Steel et al. 2011). Une étude utilisant des outils d'évaluation différents (SAPS et SANS) fait également état d'une symptomatologie positive plus marquée pour les sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique comorbide mais uniquement concernant la sous-catégorie « idées délirantes » (Duke et al. 2010). Par ailleurs, une symptomatologie négative d'une intensité significativement moindre dans le domaine de l'émoussement affectif est retrouvée, comme dans une autre étude (G. P. Strauss et al. 2011). Pour expliquer la sous-représentation de sujets présentant un syndrome négatif prééminent parmi le groupe trouble du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique, ces derniers auteurs émettent les hypothèses suivantes : défaut de réponse émotionnelle à une expérience traumatique, altération de la détection des informations émotionnelles, moindre exposition sociale, altération neurocognitive préservant de tout syndrome de reviviscence. Malgré tous ces résultats, la majorité des études ne retrouvent pas de différence de symptomatologie psychotique entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique comorbides.

Il apparaît que la symptomatologie post-traumatique mesurée par la PTSD-Interview est significativement corrélée à la symptomatologie anxieuse et dépressive mesurée par la BPRS et la Present State Examination (Priebe, Bröker, and Gunkel 1998). Une autre étude utilisant l'Hospital

Anxiety and Depression Scale (HADS) montre que les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble stress post-traumatique présentent une symptomatologie anxieuse majorée mais pas de différence de symptomatologie dépressive comparativement aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Jackson et al. 2004). D'autres auteurs retrouvent une symptomatologie dépressive significativement plus marquée chez les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique, avec la Calgary Depression Scale (CDS) (Duke et al. 2010), y compris ceux avec une comorbidité supplémentaire de trouble de l'usage de substance (Picken and Tarrier 2011) et avec la CDS for Schizophrenia (CDSS) (Peleikis et al. 2013). Un diagnostic catégoriel de dépression d'après la CIM est plus fréquemment retrouvé parmi les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique comorbide dans une population particulière de vétérans de guerre (Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014).

Différents auteurs retrouvent d'avantage d'idéations suicidaires chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique comparativement aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie, dans des populations spécifiques de vétérans de guerre ou de sujets avec comorbidité supplémentaire de trouble de l'usage de substances (J. L. Strauss et al. 2006; Tarrier and Picken 2011). Contrairement aux premiers auteurs cités, Tarrier and Picken utilisent des outils d'évaluation spécifiques, à savoir la Beck Hopelessness Scale (BHS) et la Beck Suicide Scale (BSS), et ajoutent que les variables prédictives de risque suicidaire sont la dépression, le désespoir, le nombre d'évènements traumatiques et la sévérité des symptômes post-traumatiques. Des analyses complémentaires indiquent que l'association entre trouble stress post-traumatique et comportement suicidaire est médiée par le désespoir, précisant de fait que ce n'est pas l'expérience traumatique en elle-même qui est liée au risque suicidaire. Toutefois, les auteurs émettent l'hypothèse que cette expérience de traumatisme puisse affecter l'architecture cognitive et, par le fait de biais de traitement de l'information et d'évaluation d'un avenir vu comme étant négatif et menaçant, augmenter le risque suicidaire.

Les auteurs ayant étudié les performances cognitives retrouvent chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique des altérations plus importantes dans les domaines de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention et de la mémoire comparativement aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Goodman et al. 2007; Fan et al. 2008). D'autres auteurs ne retrouvent aucune altération cognitive après contrôle des co-variables telles que le sexe, les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie et les symptômes post-traumatiques (Duke et al. 2010; Peleikis et al. 2013). Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que certains types particuliers de

traumatisme puissent contribuer à une atteinte cognitive plus marquée et que l'âge au moment du traumatisme puisse influencer son impact. Par ailleurs, des auteurs retrouvent chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique d'avantage de reviviscences intrusives neutres, non associées aux symptômes psychotiques (Jones and Steel 2014). Ce sous-groupe d'individus aurait un modèle de traitement de l'information particulier le rendant plus sensible à l'impact d'un événement de vie stressant et plus à risque de développer un trouble stress post-traumatique. On pourrait cependant estimer que cette vulnérabilité n'est pas prémorbide mais éventuellement secondaire à des traumatismes plus nombreux et plus sévères au cours de la vie.

Par ailleurs, le fait de souffrir d'un trouble du spectre de la schizophrénie comorbide à un trouble stress post-traumatique est associé à un recours majoré aux services de soins hospitaliers psychiatriques (Calhoun et al. 2006; Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014). Des auteurs ont étudié l'association entre la prévalence du trouble stress post-traumatique et les mesures de soins sans consentement avec l'hypothèse que celles-ci, possiblement à l'origine d'expériences traumatiques, pouvaient provoquer un trouble stress post-traumatique. Or il n'existe pas de différence concernant l'antécédent de soins sans consentement entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble stress post-traumatique (Priebe, Bröker, and Gunkel 1998). Ces auteurs expliquent cette absence de différence par la non-objectivité des données recueillies auprès des sujets : désaccord entre l'équipe de soin et le sujet sur la réalité du consentement, décalage concernant le statut légal de l'hospitalisation, biais de mémoire, risque de déni et d'évitement. D'autres études ne montrent aucune corrélation entre le nombre de mesures coercitives et le score de traumatisme mesuré par l'IES-R (Meyer et al. 1999; Jackson et al. 2004).

Des auteurs ayant étudié le cas particulier du « trouble stress post-traumatique post-psychotique » retrouvent chez les sujets qui en souffrent par rapport à ceux souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie une symptomatologie psychotique négative mesurée par la PANSS plus marquée ainsi qu'une symptomatologie dépressive et anxieuse mesurée par la HADS et post-traumatique mesurée par l'IES-R plus importantes. Ces mêmes sujets présentent davantage de pensées intrusives et de crainte de rechute mesurée par la Fear of Recurrence Scale (FoRSe) et davantage d'intolérance à l'incertitude mesurée par l'Intolerance of Uncertainty Scale (IUS) ; toutefois, ces derniers résultats pourraient être biaisés par la symptomatologie dépressive et anxieuse (White and Gumley 2009).

Concernant le retentissement fonctionnel, une étude concernant des vétérans de guerre retrouve une dégradation de la qualité de vie mesurée par la Medical Outcomes Study 12-Items Short-Form health Survey (SF-12) chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la

schizophrénie avec trouble stress post-traumatique (Calhoun et al. 2006). D'autres auteurs rapportent également une qualité de vie moindre chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble stress post-traumatique mais uniquement avec une échelle d'auto-évaluation, la Behavior And Symptom Identification Scale (BASIS) et non avec une échelle d'hétéro-évaluation, la Heinrich's Quality of Life Scale (QLS). Or les auteurs rappellent l'influence de l'anxiété et de la dépression dans l'auto-évaluation de la qualité de vie et l'importance de la symptomatologie négative dans son évaluation par un tiers (Fan et al. 2008).

Sur le plan des comorbidités, il n'y a pas de différence concernant les antécédents de trouble de l'usage de substance entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble stress post-traumatique d'après une étude en population civile (Fan et al. 2008) mais une fréquence plus élevée chez ces derniers dans une population de vétérans de guerre. Les auteurs retrouvent également davantage de trouble de la personnalité parmi ces sujets (Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014). Dans une étude incluant 20 sujets souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif avec trouble stress post-traumatique, les auteurs retrouvent une comorbidité importante avec d'autres troubles d'après la MINI : 70% d'épisode dépressif, 65% de trouble panique, 30% d'agoraphobie, 25% de trouble anxiété sociale, 20% de trouble anxiété généralisée et 15% de trouble obsessionnel-compulsif (Christopher Frueh et al. 2009).

4.5.5. Caractéristiques thérapeutiques

Certaines études se sont intéressées à la prise en charge thérapeutique de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble stress post-traumatique. En effet, les symptômes post-traumatiques peuvent nuire à l'observance au traitement et peuvent s'inscrire dans le cadre d'un évitement secondaire à des traumatismes liés à l'expérience psychotique ou aux mesures thérapeutiques (Shaw, McFarlane, and Bookless 1997).

Concernant la nature du traitement antipsychotique, il n'y a pas de différence entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble stress post-traumatique (Fan et al. 2008). Des auteurs ont développé une technique de thérapie cognitive et comportementale spécifiquement pour la population de sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble stress post-traumatique, décrite dans une étude incluant 20 sujets (Christopher Frueh et al. 2009). Le programme thérapeutique, comportant 22 séances réparties sur une période de 11 semaines, consiste en des sessions de psychoéducation, de gestion de l'anxiété, d'entraînement aux aptitudes sociales, de gestion de la colère et d'exposition. Les résultats montrent une efficacité immédiatement après la dernière séance et à 3 mois, marquée par une amélioration significative dans plusieurs domaines :

fréquence et intensité des symptômes post-traumatiques, degré de colère et santé psychique. Ainsi, à 3 mois, 10 sujets sur 13 ne remplissent plus les critères diagnostiques de trouble stress post-traumatique et sont considérés comme répondeurs au traitement (diminution d'au moins 15 points à l'échelle CAPS). Par ailleurs, les sujets apparaissent satisfaits du programme, d'après la Charleston Psychiatric Outpatient Satisfaction Scale (CPOSS) et aucun effet indésirable n'est constaté.

D'autres auteurs ont étudié des techniques de thérapie d'exposition prolongée et d'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) chez 10 sujets souffrant de schizophrénie et de trouble stress post-traumatique (de Bont, van Minnen, and de Jongh 2013). Le programme de la thérapie d'exposition prolongée, d'après le manuel thérapeutique (Foa, Hembree, and Rothbaum 2007), consiste en des séances de psychoéducation, d'identification et de hiérarchisation du traumatisme, d'exposition imaginaire prolongée puis in vivo, avec des travaux au domicile. L'objectif principal de cette technique est l'« extinction de la peur ». Le programme de l'EMDR, d'après le manuel thérapeutique (Shapiro 2001), consiste en des séances de psychoéducation, de focalisation sur des souvenirs traumatiques et concentration sur des aspects spécifiques (images, cognitions, émotions, réponses physiques) puis sur une distraction sensorielle en associant une expérience positive. L'objectif principal de cette technique est la résolution des réponses anxieuses et négatives aux souvenirs traumatiques et le développement de croyances positives sur soi-même. Chaque programme comprend 12 séances au maximum. Les résultats montrent une efficacité de ces deux programmes dès la phase thérapeutique et jusqu'à 3 mois pour la réduction de la sévérité des symptômes post-traumatiques mesurée par la PSS-SR. Ainsi, à 3 mois, 7 sujets sur 8 ne remplissent plus les critères diagnostiques de trouble stress post-traumatique d'après la CAPS. La comparaison entre les deux programmes ne révèle aucune différence en termes d'efficacité ou de tolérance.

4.5.6. Limites des études

La plupart des auteurs regrettent le faible échantillon de sujets inclus dans les études ainsi que le biais de sélection, parfois évident notamment dans l'étude incluant 54 sujets de sexe féminin d'origine afro-américaine souffrant de trouble de l'usage de substances (en particulier de cocaïne) (Gearon et al. 2003), ou encore l'étude incluant des vétérans de guerre (Calhoun et al. 2006) ou des sujets avec comorbidité supplémentaire de trouble de l'usage de substances (Picken and Tarrier 2011), empêchant toute généralisation.

On peut se poser la question de la validité de certains outils diagnostiques du trouble de stress post-traumatique utilisés chez des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie, bien que certains auteurs signalent avoir adapté la CAPS en rendant plus concrète la description symptomatique et en donnant des exemples plus précis (Gearon et al. 2003). Les mêmes auteurs dans une autre étude évaluent la CAPS comme à la fois fiable et valide ; toutefois, leur population

très spécifique de sujets de sexe féminin ayant un trouble de l'usage de substance ne permet pas de généralisation (Gearon, Bellack, and Tenhula 2004).

L'étude des mesures coercitives comme potentiellement traumatisantes inclut uniquement les valeurs objectives (soins sans consentement, traitement imposé, isolement, contention, unité fermée) mais ne prend pas en compte les expériences subjectives comme le comportement et l'attitude de l'équipe de soins ou des autres patients de l'unité, pouvant également être perçus comme traumatisantes (Meyer et al. 1999).

En résumé	
Prévalence	Le trouble stress post-traumatique a une prévalence de 12,4% chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie ; cette prévalence est plus élevée dans le cas où on autorise que le traumatisme soit en lien avec le trouble du spectre de la schizophrénie.
Caractéristiques socio-démographiques	Les sujets de sexe féminin sont surreprésentés et les sujets ont d'avantage tendance à être mariés et sans activité professionnelle.
Caractéristiques cliniques	Les sujets ont d'avantage tendance à présenter un trouble schizoaffectif, une symptomatologie schizophrénique positive et dépressive majorée, une idéation suicidaire plus fréquente, des performances cognitives moindres et un retentissement fonctionnel péjoratif.
Caractéristiques thérapeutiques	La TCC, la thérapie d'exposition prolongée et l'EMDR sont efficaces dans la réduction de la symptomatologie post-traumatique.

5. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association du TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

5.1. Contexte

5.1.1. Définition du trouble obsessionnel-compulsif d'après le DSM-5

Les symptômes caractéristiques du trouble obsessionnel-compulsif sont la présence d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées, pulsions ou images répétitives et persistantes, ressenties comme intrusives et inopportunes et entraînant une anxiété ou une détresse importante. Le sujet fait des efforts pour les ignorer, réprimer ou neutraliser. Les compulsions sont des comportements ou actes mentaux répétitifs que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles inflexibles. Elles sont destinées à neutraliser ou à diminuer l'anxiété ou le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés, cependant sans relation réaliste ou manifestation excessive (critère A). Les obsessions ou compulsions sont à l'origine d'une perte de temps considérable ou d'une détresse cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère B). Les symptômes obsessionnels-compulsifs ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance ni à une autre affection médicale (critère C). La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble mental (critère D). On peut spécifier le degré de prise de conscience ou insight des croyances concernant le trouble obsessionnel-compulsif. On peut également spécifier si le trouble obsessionnel-compulsif est en relation avec des tics dans le cas où on retrouve la présence de tics actuellement ou dans les antécédents du sujet.

5.1.2. Outils de mesure du trouble obsessionnel-compulsif

L'instrument d'évaluation le plus largement utilisé dans le trouble obsessionnel-compulsif est la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) (W. K. Goodman et al. 1989). Il s'agit d'une échelle d'hétéro-évaluation comprenant 10 items mesurant la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs.

5.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif

L'intérêt pour l'étude de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif découle de plusieurs observations. De nombreux rapports de cas ont décrit des symptômes obsessionnel-compulsifs chez des sujets souffrant de schizophrénie, y compris avant l'avènement de la pharmacothérapie antipsychotique, en conséquence de laquelle quelques auteurs

attribuent une partie de la prévalence de cette symptomatologie. Au début du XXème siècle, Bleuler énonce que la « névrose obsessionnelle-compulsive » devrait être considérée comme une « schizophrénie masquée » (Bleuler 1911). La théorie psychanalytique a pu apprécier ces symptômes obsessionnel-compulsifs comme une défense contre la décompensation psychotique et par là même un possible indicateur de bon pronostic (Dowling, Pato, and Pato 1995).

La prévalence de la comorbidité entre trouble obsessionnel-compulsif et troubles du spectre de la schizophrénie apparaît comme plus fréquente que ce que l'on pourrait attendre de leur prévalence respective dans la population générale (Philip Tibbo and Warneke 1999). Il peut être difficile de discriminer chez les sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie et présentant un trouble de la pensée, des idées délirantes, des obsessions, des ruminations et des préoccupations (Eisen et al. 1997). La plupart des auteurs estiment que seules les idées persistantes, répétitives, intrusives, entraînant une détresse et non en rapport avec les thèmes des idées délirantes sont des obsessions dans la schizophrénie, mais certains considèrent que la distinction n'est pas suffisamment claire pour être d'utilité diagnostique (Kozak and Foa 1994). Par contre, la compulsion doit être considérée et recherchée puisque 90% des sujets souffrant de trouble obsessionnel-compulsif présentent des compulsions, rituels répétitifs orientés vers un but cliniquement distincts du maniérisme schizophrénique et probablement plus simples à mettre en évidence que les obsessions (E. B. Foa et al. 1995). Cependant, la dimension d'insight complique encore l'appréciation puisqu'un insight pauvre amène certains individus à ne pas reconnaître leurs symptômes obsessionnel-compulsifs comme excessifs ou déraisonnables (Levine et al. 1998).

5.2. Objectif

L'objectif de cette investigation est d'explorer les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des sujets souffrant de manière comorbide d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif.

5.3. Méthode

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé la base de données PubMed. Il existe un mot clef *Medical Subject Headings* (MeSH) pour le trouble obsessionnel-compulsif et pour la schizophrénie, ainsi que pour les troubles psychotiques. Les publications ont ainsi été recensées grâce à une équation de recherche incluant les MeSH suivants (MeSH+) : (« Schizophrenia »[Mesh] OR « Psychotic Disorders »[Mesh]) AND « Obsessive-Compulsive Disorder »[Mesh]. La même équation de recherche a été utilisée dans la base de donnée Pubmed sans utiliser les MeSH (MeSH-).

Pour être inclus, les articles devaient être publiés en langue anglaise ou française avant janvier

2016. Ont été exclus de l'étude les articles incluant des sujets présentant des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques dont l'analyse n'apparaissait pas séparément des sujets présentant une schizophrénie ou un trouble psychotique, ainsi que les articles ne précisant pas explicitement le qualificatif obsessionnel-compulsif dans le sens de symptôme isolé ou de trouble obsessionnel-compulsif.

5.4. Résultats

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 857 références d'articles et l'algorithme MeSH- 1386 références d'articles. Au total, 57 articles ont été retenus après l'analyse de la pertinence du titre en premier lieu, puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement et exclusivement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif. Vingt-quatre articles supplémentaires ont été retenus, car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisaient spécifiquement les résultats portant sur association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif.

Une grande majorité des articles s'attache à déterminer la prévalence de l'association entre la troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble obsessionnel-compulsif et à décrire les caractéristiques socio-démographiques et cliniques. Certains articles ont un sujet d'étude spécifique, plus ou moins précis.

Revue des études portant sur l'association entre Troubles du Spectre de la Schizophrénie et Trouble Obsessionnel-Compulsif

Auteurs	Nb de sujets	Population	Outils utilisés	Résultats
(Bleich-Cohen et al. 2014)	33	SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, SAPS, SANS, N-back task, IRMf	Sujets avec comorbidité OCD : différence d'activité cérébrale
(Byerly et al. 2005)	100	SZ+SZAff	<i>DSM-IV</i> , FOCl, Y-BOCS, PANSS, SOFAS	Prévalence OCD : 23%
(de Haan et al. 2005)	113	Spectre SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, PANSS, MADRS	Prévalence OCD : 15% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de dépression
(de Haan et al. 2013)	186	Spectre SZ + âge 15-28 ans	<i>SCID-IVTR</i> , PAS, PANSS, MADRS, Y-BOCS, LCS	Prévalence OCD : 7,3-11,8% - Sujets avec comorbidité OCD : moindre fonctionnement pré-morbide, moindre sévérité dépression, moindre fonctionnement social, moindre usage de tabac
(Devi et al. 2015)	200	SZ	<i>SCID-IVTR</i> , Y-BOCS, CGI, BABS, PANSS, FIGS, GAF, WHOQOL-BREF	Prévalence OCD : 18,5% - Sujets avec comorbidité OCD : âge de début SZ plus précoce, moindre symptomatologie positive, meilleur qualité de vie environnementale
(Devulapalli, Welge, and Nasrallah 2008)	148	SZ+OCD	Méta-analyse de 8 études – Renseignement de la temporalité d'apparition des troubles	Première apparition d'un trouble : OCD (48%), SZ (30,4%), concomitante (21,6%)
(Docherty et al. 2012)	204	SZ+SZAff	<i>SCID-IV</i> , BPRS, GAF, SISS, mesure cranio-faciale, TDI, oculométrie	Sujets avec comorbidité OCD : taux plus élevé de dysfonction du suivi oculaire
(Eisen et al. 1997)	77	SZ+SZAff	<i>SCID-IIIR</i>	Prévalence OCD : 7,8% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de SZAff
(Faragian, Kurs, and Poyurovsky 2008)	44	SZ + âge < 19 ans	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, BABS, SUMD, CGI, SAPS, SANS	Mauvais insight OCD chez 13,7% des sujets
(Faragian et al. 2012)	246	SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, SAPS, SANS, CGI	Sujets avec comorbidité OCD : âge de début SZ plus précoce, symptomatologie OCD plus précoce que SZ

(Focseneanu et al. 2015)	43	SZ + âge < 26 ans	<i>SCID-IV</i> , NES	Sujets avec comorbidité OCD : plus d'altération de séquence motrice complexe
(Fontenelle et al. 2012)	58	SZ	<i>SCID-IV</i> , WAIS-R, BPRS, SANS, QLS, HDRS, HARS	Prévalence OCD : 22,4% - FDR d'OCD : troubles dépressifs, sévérité de la dépression, antécédents familiaux de troubles anxieux
(Frías, Palma, Farriols, Becerra, et al. 2014)	67	SZ+SZAff	<i>SCID-IV</i> , PANSS, Y-BOCS, BDI, WAIS-III, TMT, VFT, CGI, DAI	Sujets avec comorbidité OCD : pas de différence neuropsychologique
(Frías, Palma, Farriols, Salvador, et al. 2014)	Echantillon identique à l'étude précédente		<i>SCID-IV</i> , PANSS, SUMD, Y-BOCS, BABS, CGI, QLS, BDI	Différence de contenu des obsessions
(Juven-Wetzler et al. 2014)	45	SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, PANSS, CGI, GAF	Ziprasidone améliore les symptômes obsessionnels-compulsifs sur le plan de la sévérité
(Kayahan et al. 2005)	100	SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, PANSS, CDRSS	Prévalence OCD : 30%
(Krüger et al. 2000)	76	SZ	<i>SCID-IIIR</i> , Y-BOCS, BPRS, SAPS, SANS, HAS, SARS, AIMS, CRS	Prévalence OCD : 15,8% - Sujets avec comorbidité OCD : plus d'akathisie/mouvements anormaux/catatonie/symptômes extra-pyramidaux, moindre délire/hallucination, plus de bizarrerie, moindre exposition TAP, plus de TAP atypique/inhibiteur de la recapture de la sérotonine/benzodiazépine
(Mukhopadhaya et al. 2009)	57	SZ+SZAff + traitement clozapine	DSM-IV , <i>MINI</i> , CGI, AIMS, SAS, SDS, Y-BOCS	Prévalence OCD : 24% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de mouvements anormaux/symptômes extra-pyramidaux
(Nechmad et al. 2003)	50	SZ+SZAff	<i>SCID-IV</i> , SAPS, SANS, Y-BOCS, GAF	Prévalence OCD : 26% - Sujets avec comorbidité OCD : plus d'émoussement affectif, corrélation SANS et Y-BOCS
(Niehaus et al. 2008)	509	SZ	<i>DIGS</i> , SAPS, SANS	Prévalence OCD : 0,5%
(Ohta, Kokai, and Morita 2003)	71	SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, PANSS, AIMS, BAS, SARS	Prévalence OCD : 18,3% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de mouvements anormaux/symptômes extra-pyramidaux
(Öngür and Goff 2005)	118	SZ+SZAff	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS	Prévalence OCD : 8,8%

(Owashi et al. 2010)	92	SZ	DSM-IV, MINI, Y-BOCS, BPRS, DIEPSS, GAF, SES	Prévalence OCD : 14,1% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de préoccupations somatiques/culpabilité/dépression/émoussement affectif
(Patel et al. 2010)	28	SZ + traitement clozapine	DSM-IV, MINI, Y-BOCS, CGI, SDS, MADRS, AIMS, SAS, NES, YGTSS, MCQ-30, NART, CANTAB, IEDSST, SOC, CGT, AGN	Prévalence OCD : 43% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de sévérité de tics, posologie plus élevée de clozapine, difficultés attentionnelles, manque de flexibilité cognitive
(Poyurovsky, Fuchs, and Weizman 1999)	50	Spectre SZ + TAP<12 semaines	SCID-IV, SAPS, SANS, CGI, HDRS, Y-BOCS	Prévalence OCD : 14% - Sujets avec comorbidité OCD : moindre trouble de la pensée/émoussement affectif
(Poyurovsky et al. 2001)	68	SZ	SCID-IV, Y-BOCS, SANS, SAPS, CGI, HDRS, BAS, AIMS, SBS	Prévalence OCD : 23,5% - Sujets avec comorbidité OCD : plus de handicap social
(Poyurovsky et al. 2005)	117	SZ	SCID-IV, Y-BOCS, FH-RDC	Sujets avec comorbidité OCD : apparentés plus à risque de SZ+OCD/OCD/ TGP OC
(Poyurovsky, Bergman, and Weizman 2006)	50	SZ+SZAff + âge > 63 ans	SCID-IV, CGI, SAPS, SANS, HDRS, MMSE, Y-BOCS	Prévalence OCD : 16%
(Poyurovsky et al. 2006)	200	SZ	SCID-IV, Y-BOCS, SAPS, SANS, CGI	Sujets avec comorbidité OCD : plus de comorbidités dysmorphophobie et tics chroniques
(Poyurovsky, Faragian, Kleinman-Balush, et al. 2007)	57	SZ+OCD	SCID-IV, Y-BOCS, BABS, SUMD, CGI, SAPS, SANS	Mauvais insight OCD chez 15,8% des sujets, corrélation insight OCD et conscience globale de SZ
(Poyurovsky, Faragian, Pashinian, et al. 2007)	110	SZ	SCID-IV, Y-BOCS, AIMS, SAS, NES, SANS, SAPS, CGI	Sujets avec comorbidité OCD : pas de différence de signes neurologiques discrets
(Poyurovsky et al. 2008)	44	SZ + âge < 19 ans	SCID-IV, Y-BOCS, SAPS, SANS, CGI	Sujets avec comorbidité OCD : âge de début SZ plus précoce, plus de médicament IRS, plus de comorbidités de troubles du spectre OCD

(Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008)	100	SZ	<i>SCID-IV</i> , PANSS, Y-BOCS, HDRS, CGI, GAF, IDEAS	Sujets avec comorbidité OCD : meilleur niveau éducatif, plus d'habitat urbain, plus de sous-type paranoïde, plus de comorbidités TA et TGP, plus de dépression, moindre handicap, corrélation Y-BOCS et PANSS
(Levent Sevincok et al. 2004)	53	SZ	<i>DSM-IV</i> , Y-BOCS, BAS, AIMS, SARS, NES, SANS, SAPS, CGI	Sujets avec comorbidité OCD : tendance moindre signes neurologiques discrets
(Levent Sevincok, Akoglu, and Arslantas 2006)	16	SZ+OCD	<i>SCID-IV</i> , SAPS, SANS, CGI, Y-BOCS, NES, BAS, AIMS, SARS	Nombre/intensité des compulsions moindre et thématiques différentes par rapport à OCD pur
(L Sevincok, Akoglu, and Kokcu 2007)	57	SZ	<i>SCID-IV</i> , SANS, SAPS, Y-BOCS, CDSS, BAS, AIMS, SARS	Sujets avec comorbidité OCD : plus d'antécédents d'idées suicidaires et tentatives de suicide
(Swets et al. 2014)	3978	Spectre SZ	Méta-analyse de 43 études – Utilisation de critères standardisés	Prévalence OCD : 13,6% - Variables d'hétérogénéité de prévalence : DIGS, origine africaine sub-saharienne, début récent de la schizophrénie, Y-BOCS et critères diagnostiques du DSM-IV
(P. Tibbo et al. 2000)	52	SZ	<i>SCID-IV</i> , Y-BOCS, PANSS, GAF, ESRS	Prévalence OCD : 25% - Sujets avec comorbidité OCD : moindre symptomatologie négative, apparition SZ plus tardive, meilleur fonctionnement
(Tsai and Rosenheck 2013)	1446	SZ	<i>SCID-IV</i>	Prévalence OCD : 5%
(Tumkaya et al. 2009)	46	SZ	<i>SCID-IV</i> , SAPS, SANS, Y-BOCS, CDS, HDRS, OVIS, test neuropsychologiques.	Aucune différence neuropsychologique
(Uçok et al. 2006)	73	SZ	<i>SCID-IIIR</i> , Y-BOCS, CGI, GAF	Prévalence OCD : 9,6%
(Üçok et al. 2011)	184	SZ	<i>SCID-IV</i> , PANSS, Y-BOCS, GAF	Prévalence OCD : 17% - Sujets avec comorbidité OCD : âge de début SZ plus précoce, plus de comorbidité psychiatrique

Gras : outil diagnostique de SZ – *Italique* : outil diagnostique de OCD

FDR : facteur de risque – IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine – PEP : premier épisode psychotique – OCD : trouble obsessionnel-compulsif – Spectre SZ : schizophrénie + trouble délirant + trouble schizoaffectif + psychose non spécifiée – SZ : schizophrénie – SZAff : trouble schizoaffectif – TA : trouble anxieux – TAP : traitement anti-psychotique – TGP OC : trouble de la personnalité obsessionnelle-compulsive – VA : vie

actuelle – VE : vie entière

Outils : SCID : Structured Clinical Interview for DSM – Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale – SAPS : Schedules for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS : Schedules for the Assessment of Negative Symptoms – IRM : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle – FOCI : Florida Obsessive Compulsive Inventory – PANSS : Positive And Negative Symptom Scale – SOFAS : Social and Occupational Functioning Assessment Scale – MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – PAS : Pre-morbid Adjustment Scale – LCS : World Health Organization Life Chart Schedule – CGI : Clinical Global Impression – BABS : Brown Assessment of Beliefs Scale – FIGS : Family Interview for Genetic Studies – GAF : Global Assessment of Functioning – WHOQOL : World Health Organization Quality Of Life – BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale – SISS : Structured Interview for Schizotypal Symptoms – TDI : Thought Disorder Index – SUMD : Scale to assess Unawareness of Mental Disorder – NES : Neurological Evaluation Scale – WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale – QLS : Quality of Life Scale – HDRS : Hamilton Depression Rating Scale – HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale – BDI : Beck Depression Inventory – TMT : Trail Making Test – VFT : Verbal Fluency Test – DAI : Drug Attitude Inventory – CDRSS : Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia – HAS : Hillside Akathisia Scale – SAS : Simpson-Angus Rating Scale : – AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale – CRS : Catatonia Rating Scale – MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview – SAS : Simpson-Angus Rating Scale : – SDS : Schedule for the Deficit Syndrome – DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Studies – BAS : Barnes' rating scale for drug-induced akathisia – DIEPSS : Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale – SES : Socio-Economic Status – YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale – MCQ-30 : Meta-cognition Questionnaire – NART : National Adult Reading Test – CANTAB : Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery – IEDSST : Intra-extra dimensional set-shift task – SOC : Stockings Of Cambridge – CGT : Cambridge Gamble Task – AGN : Affective Go-NoGo – SBS : Social Behaviour Schedule – FH-RDC : Family History Research Diagnostic Criteria – MMSE : Mini-Mental State Examination – IDEAS : Indian Disability Evaluation and Assessment Scale – ESRS : Extrapyramidal Symptom Rating Scale – OVIS : Over Valued Ideas Scale

5.5. Discussion

5.5.1. Généralités

L'ensemble de ces articles ont été publiés après 1987 et même 1997 pour le premier traitant spécifiquement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif. Les auteurs proposent les différentes hypothèses tentant d'expliquer cette association :

- le trouble obsessionnel-compulsif pourrait être un syndrome faisant partie du spectre de la schizophrénie,
- le traitement du trouble du spectre de la schizophrénie pourrait « démasquer » le trouble obsessionnel-compulsif,
- le traitement du trouble du spectre de la schizophrénie pourrait être responsable du trouble obsessionnel-compulsif,
- un facteur non identifié prédisposerait à la fois aux troubles du spectre de la schizophrénie et au trouble obsessionnel-compulsif (Mukhopadhaya et al. 2009).

De plus, il est suggéré que les troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble obsessionnel-compulsif pourraient non seulement se recouper de manière transversale mais aussi s'influencer mutuellement de manière longitudinale, en termes de décompensation et de pronostic (Van Dael et al. 2011). Il apparaît difficile d'établir si, à l'avenir, le trouble du spectre de la schizophrénie associé au trouble obsessionnel-compulsif émergera en tant que trouble distinct, sous-type de schizophrénie, association comorbide ou extrémité sévère du spectre obsessionnel-compulsif.

5.5.2. Prévalence de l'association

Quarante-six articles ont évalué la prévalence de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif au moyen d'études prospectives ou rétrospectives et trois articles sont des méta-analyses. Une grande disparité des résultats est retrouvée : 1,6% pour la prévalence la plus faible et 59,2% pour la prévalence la plus élevée.

La quasi-totalité des études présentent des populations issues de pays développés sur les plans économiques et sociaux. Une publication fait état chez 509 sujets souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie originaires de la communauté xhosa en Afrique du Sud d'une prévalence du trouble obsessionnel-compulsif extrêmement faible à 0,5% (Niehaus et al. 2008). Les auteurs rappellent qu'une prévalence de trouble obsessionnel-compulsif du même ordre est retrouvée dans la population générale du pays. Les explications possibles données à ces résultats sont multiples : absence de traitement antipsychotique atypique et donc de trouble obsessionnel-compulsif « iatrogène », problème de traduction et d'adaptation culturelle des outils diagnostiques, variations

ethniques.

Dans une étude effectuée chez une population particulière de 59 sujets traités par clozapine, on rapporte une prévalence de comorbidité de trouble obsessionnel-compulsif de 24% (Mukhopadhaya et al. 2009).

La méta-analyse de Achim en 2011 reprend 34 études comprenant 3007 sujets et évalue la prévalence du trouble obsessionnel-compulsif à 12,1% (A. M. Achim et al. 2011). Une méta-analyse ultérieure reprend 37 études et évalue la prévalence à 13,6% après ajustement, avec une hétérogénéité hautement significative expliquée en grande partie par 5 variables : utilisation de l'outil d'évaluation DIGS, origine africaine sub-saharienne et début récent du trouble du spectre de la schizophrénie dans le cas de faible prévalence, utilisation de l'outil d'évaluation Y-BOCS et des critères diagnostiques du DSM-IV dans le cas de forte prévalence (Swets et al. 2014).

5.5.3. Caractéristiques socio-démographiques

Quelques études se sont attachées à décrire les caractéristiques socio-démographiques des sujets et à rechercher d'éventuelles différences. La plupart des études ne retrouve aucune différence entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif. En revanche, par rapport au groupe souffrant uniquement de trouble obsessionnel-compulsif, le groupe souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif présente davantage de sujets célibataires de sexe masculin (Özdemir et al. 2003). Quelques auteurs retrouvent néanmoins des différences chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble obsessionnel-compulsif : un statut socio-économique parental plus bas (P. Tibbo et al. 2000), un niveau éducatif plus élevé et un environnement de vie urbain (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008; Focseneanu et al. 2015).

5.5.4. Caractéristiques cliniques

De nombreuses études ont décrit les caractéristiques cliniques des sujets. Certains résultats apparaissent contradictoires, parfois inattendus voire contre-intuitifs.

Une publication a étudié les différences entre le groupe souffrant uniquement de trouble obsessionnel-compulsif et celui souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif. Il n'y en a aucune concernant la qualité de la symptomatologie obsessionnelle-compulsive, l'intensité de la symptomatologie anxieuse et dépressive, les antécédents et la symptomatologie suicidaires, le retentissement fonctionnel, la comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques (Özdemir et al. 2003). Une autre publication retrouve par contre une différence concernant la symptomatologie compulsive dans le sens où les sujets souffrant d'un

trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif présent, d'après la Y-BOCS, moins de compulsions, de moindre sévérité et de thématique différente par rapport aux sujets souffrant de trouble obsessionnel-compulsif (Levent Sevincok, Akoglu, and Arslantas 2006).

Les symptômes obsessionnels-compulsifs les plus fréquemment retrouvés sont les obsessions agressives, de contamination, sexuelles et somatiques et les compulsions de lavage, de comptage, d'ordre, de vérification et d'accumulation (Poyurovsky, Weizman, and Weizman 2004). Dans d'autres études de la même équipe, plus de 90% des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif présentent à la fois des obsessions et des compulsions (Poyurovsky et al. 2001; Poyurovsky, Faragian, Kleinman-Balush, et al. 2007; Faragian et al. 2009). Cette dernière publication rapporte un modèle de 5 dimensions symptomatiques similaire à celui du trouble obsessionnel-compulsif non comorbide : 1) agressive, sexuelle, religieuse/ comptage, 2) symétrie / ordre, accumulation 3) contamination / lavage, 4) somatique / répétition, 5) accumulation / vérification. D'après la première publication ayant étudié la temporalité d'apparition des troubles, parmi les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif, les symptômes obsessionnels-compulsifs ont débuté dans l'enfance, avant l'apparition du trouble du spectre de la schizophrénie, dans 83% des cas ; dans les 17% des cas restants, ils ont débuté simultanément à ceux du trouble du spectre de la schizophrénie (Krüger et al. 2000). Pour autant, il semble délicat d'envisager le trouble obsessionnel-compulsif dans l'enfance comme un précurseur d'un trouble du spectre de la schizophrénie à l'âge adulte. Dans une publication indiquant des ratios similaires, les sujets ayant développé le trouble obsessionnel-compulsif avant le trouble du spectre de la schizophrénie présentent davantage de compulsions d'après la Y-BOCS et une symptomatologie schizophrénique moindre, notamment négative, d'après les scores total et négatif de la PANSS, par rapport aux sujets ayant développé le trouble obsessionnel-compulsif après le trouble du spectre de la schizophrénie (Ohta, Kokai, and Morita 2003). Une méta-analyse, qui reprend 8 études regroupant 148 sujets, expose des résultats plus contrastés, non statistiquement significatifs : l'apparition du trouble obsessionnel-compulsif précède celle du trouble du spectre de la schizophrénie dans 48% des cas, l'inverse est rapporté dans 30,4% des cas et une apparition concomitante dans 21,6% des cas (Devulapalli, Welge, and Nasrallah 2008). Postérieurement, une publication retrouve un âge de début des premiers symptômes obsessionnels-compulsifs significativement plus précoce que les symptômes schizophréniques (Faragian et al. 2012). Les auteurs précisent ce résultat en considérant le genre : dans le cas de sujets masculins, le résultat reste significatif contrairement aux sujets féminins ; par ailleurs, chez les sujets masculins, l'âge de début du trouble du spectre de la schizophrénie et du trouble obsessionnel-compulsif est significativement plus précoce par rapport aux sujets féminins. Les mêmes résultats sont retrouvés dans le sous-groupe de sujets « premier

épisode schizophrénique ».

Des auteurs retrouvent une apparition plus tardive du trouble du spectre de la schizophrénie, définie par la première hospitalisation, chez les sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide (P. Tibbo et al. 2000). Au contraire, trois autres publications font état d'un âge de début plus précoce du trouble du spectre de la schizophrénie chez ces sujets ; alors que pour la première et la troisième études la méthodologie n'est pas clairement indiquée, la deuxième détermine l'âge de début des troubles comme l'occurrence des premiers symptômes (Üçok et al. 2011; Faragian et al. 2012; Devi et al. 2015). Pour Faragian et al., cela donne à penser que chez une proportion substantielle de ces sujets, les symptômes obsessionnels-compulsifs sont indépendants et ne sont pas une conséquence du trouble du spectre de la schizophrénie ; malgré tout, un sous-groupe de sujets pourraient développer des symptômes obsessionnels-compulsifs « secondaires » aux traitement antipsychotiques ou à des causes inconnues.

Les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif ont un fonctionnement pré-morbide de moindre qualité d'après la Premorbid Adjustment Scale (PAS) par rapport aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (de Haan et al. 2013).

Dans un article incluant des sujets souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif, les auteurs retrouvent une prévalence significativement plus élevée de trouble obsessionnel-compulsif chez ceux souffrant de trouble schizoaffectif (Eisen et al. 1997). D'autres auteurs retrouvent chez les sujets souffrant de l'association schizophrénie – trouble obsessionnel-compulsif une différence significative de sous-type de schizophrénie avec une forme paranoïde plus fréquente par rapport aux sujets souffrant uniquement de schizophrénie (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008).

Une publication rapporte que les sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif ont un score d'intensité de symptômes psychiatriques mesuré par la BPRS significativement plus élevé par rapport aux sujets présentant uniquement un trouble du spectre de la schizophrénie, en particulier dans les domaines de l'anxiété, de la culpabilité, du maniérisme ; il est à noter par contre un score significativement moindre dans le domaine de la méfiance (Krüger et al. 2000). Dans une autre étude, les domaines marqués par une sévérité majorée sont les préoccupations somatiques, la culpabilité, la dépression et l'éroussement affectif (Owashi et al. 2010). Des auteurs font état chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide d'une symptomatologie de moindre intensité sur les plans du trouble de la pensée et de l'éroussement affectif, mesurée respectivement par la SAPS et la SANS (Poyurovsky, Fuchs, and Weizman 1999). Au contraire, dans une population particulière d'adolescents, il est fait état d'une symptomatologie d'éroussement affectif

plus marquée mesurée par la SANS dans le groupe « trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif » (Nechmad et al. 2003). Dans cette étude, on constate également une corrélation entre les symptômes négatifs de schizophrénie mesurés par la SANS et les symptômes obsessionnels-compulsifs mesurés par la Y-BOCS. D'autres auteurs retrouvent d'autres résultats avec la SAPS chez ces sujets, à savoir une symptomatologie délirante et hallucinatoire moindre et une symptomatologie de bizarrerie comportementale majorée (Krüger et al. 2000). Avec un outil d'évaluation différent, la PANSS, il est fait état chez certains sujets d'une sévérité moindre dans le domaine de la symptomatologie négative (P. Tibbo et al. 2000) et de la symptomatologie positive (Devi et al. 2015). Plusieurs autres publications utilisant la PANSS ne retrouvent pas de différence de sévérité de symptomatologie schizophrénique entre les sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie uniquement et ceux souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif. Par contre, dans une étude incluant des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et présentant des symptômes obsessionnels-compulsifs ne remplissant pas les critères du trouble obsessionnel-compulsif, on retrouve une symptomatologie schizophrénique négative de moindre intensité (de Haan et al. 2005).

L'absence habituelle de corrélation entre les symptômes obsessionnels-compulsifs mesurés par la Y-BOCS et les symptômes de schizophrénie mesurés par la SAPS et la SANS pourrait indiquer que les symptômes obsessionnels-compulsifs chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif sont en marge des symptômes centraux de la schizophrénie, d'où la possibilité de distinguer un sous-type de schizophrénie (Poyurovsky et al. 2001; de Haan et al. 2005). Il faut néanmoins noter qu'une publication fait état d'une corrélation positive entre les symptômes obsessionnels-compulsifs mesurés par la Y-BOCS et les symptômes schizophréniques mesurés par la PANSS (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008).

L'intensité de symptomatologie dépressive mesurée par la MADRS a été montrée plus marquée chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif (de Haan et al. 2005). Cette différence s'amende lors d'une deuxième évaluation après 6 semaines de traitement, dont la nature n'est pas précisée. Dans une autre étude des mêmes auteurs, la différence d'intensité dépressive est encore significative lors de la visite de suivi à 3 ans (de Haan et al. 2013). Un résultat similaire a été retrouvé avec un outil d'évaluation différent, la HDRS et la sous-échelle « dépression » de la PANSS (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008). On précise cependant qu'une telle différence n'est pas retrouvée en ce qui concerne le trouble dépressif, que ce soit en « vie actuelle » ou en « vie entière ».

Concernant la suicidalité, les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif décrivent davantage d'antécédents d'idées suicidaires et de tentatives de suicide que les sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie

(L Sevincok, Akoglu, and Kokcu 2007). Par ailleurs, parmi les sujets ayant un antécédent de tentative de suicide, on retrouve un nombre significativement plus élevé d'association comorbide trouble du spectre de la schizophrénie – trouble obsessionnel-compulsif et la sévérité des compulsions mesurée par la Y-BOCS serait un prédicteur significatif de tentative de suicide.

Les antécédents d'hospitalisations seraient moindres chez les sujets présentant un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008).

Dans une étude se focalisant sur les symptômes moteurs, les auteurs retrouvent chez les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide davantage d'akathisie (mesurée par l'échelle Hillside Akathisia Scale), de mouvements anormaux (mesurée par l'échelle Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)), de syndrome catatonique (mesuré par l'échelle Catatonia Rating Scale) et une tendance non significative à davantage de symptômes extra-pyramidaux (mesurés par l'échelle Simpson-Angus Rating Scale (SARS)); ces résultats restent significatifs même après le contrôle de l'effet des traitements antipsychotiques (Krüger et al. 2000). Une autre publication retrouve des résultats légèrement différents : davantage de mouvements anormaux d'après la AIMS et de symptômes extra-pyramidaux d'après la SARS mais aucune différence d'akathisie d'après une échelle différente, la Barnes' rating scale for drug-induced akathisia (BAS) (Ohta, Kokai, and Morita 2003). Des résultats identiques (davantage de mouvements anormaux d'après la AIMS et de symptômes extra-pyramidaux d'après la SARS) sont décrits dans l'étude d'une population spécifique de sujets ayant un traitement par clozapine (Mukhopadhyaya et al. 2009). Il semble donc que ces sujets soient particulièrement vulnérables à développer autant symptômes moteurs idiopathiques que iatrogènes.

Des études se sont intéressées aux signes neurologiques discrets (SND), symptômes neurologiques mineurs reflétant une dysfonction, non localisateurs de structures cérébrales spécifiques, dans les domaines de la coordination motrice, l'intégration sensorielle et du traitement de tâches motrices complexes. Ces SND sont plus fréquents chez les sujets souffrant de schizophrénie et chez ceux souffrant de trouble obsessionnel-compulsif que dans la population générale et représentent un marqueur trait stable au cours du temps. Les SND apparaissent, dans une tendance statistique non significative, plus fréquents et/ou sévères parmi le groupe de sujets présentant une schizophrénie sans trouble obsessionnel-compulsif comorbide (Levent Sevincok et al. 2004). Cette tendance, contraire aux attentes, n'est pas confirmée par une autre publication, qui ne retrouve aucune différence entre les sujets souffrant de schizophrénie avec ou sans trouble obsessionnel-compulsif comorbide (Poyurovsky, Faragian, Pashinian, et al. 2007) et s'inverse même dans une autre publication puisque les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide ont tendance à présenter des SND plus fréquents et/ou sévères

d'après la Neurological Evaluation Scale (NES), avec une significativité statistique dans une sous-échelle « séquence motrice complexe » (Focseneanu et al. 2015). Certains auteurs émettent les hypothèses que le « déficit neurologique mineur » induit par la schizophrénie pourrait empêcher la détection de tout déficit supplémentaire comorbide, en l'occurrence celui du trouble obsessionnel-compulsif. L'association schizophrénie – trouble obsessionnel-compulsif, plutôt que de représenter deux troubles et de montrer une altération neurologique combinée, semblerait davantage être un trouble faisant partie du spectre de la schizophrénie, au moins dans la perspective du déficit neurologique.

Des publications ayant étudié indépendamment chaque trouble retrouvent un chevauchement notable des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles (Bottas, Cooke, and Richter 2005). Dans une publication, des auteurs ont retrouvé, via l'étude des potentiels évoqués cognitifs chez les sujets souffrant de schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif, un profil neurophysiologique distinct de ceux souffrant uniquement de schizophrénie ou de trouble obsessionnel-compulsif, sans autre précision (Stefano Pallanti et al. 2009). Une altération de la fonction fronto-striatale chez ces sujets par rapport aux sujets souffrant de schizophrénie, marquée par des difficultés attentionnelles et un manque de flexibilité cognitive est également retrouvée (Patel et al. 2010). Cependant, aucune différence dans les tests neuropsychologiques entre les sujets souffrant de schizophrénie et ceux souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif sur les plans de la mémoire verbale et visuelle, des fonctions exécutives et de l'attention n'a pu être mis en évidence (Tumkaya et al. 2009; Frías, Palma, Fariols, Becerra, et al. 2014). Malgré des performances similaires lors d'une tâche neurocognitive (la N-back task), une publication montre qu'une technique particulière d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la Searchlight Based Feature Extraction (SBFE), permet de distinguer efficacement, d'après l'activité cérébrale, le groupe de sujets présentant une schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide et le groupe de sujets présentant uniquement une schizophrénie (Bleich-Cohen et al. 2014). Par ailleurs, l'hyperactivation du sillon intra-pariétal droit est corrélé à une sévérité moindre de la symptomatologie négative chez les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif, conformément à des observations anciennes suggérant un effet « protecteur » des symptômes obsessionnels-compulsifs sur certains des symptômes schizophréniques dans la phase initiale du trouble. Par ailleurs, des auteurs ayant recherché d'éventuelles différences à l'oculométrie entre les sujets souffrant de schizophrénie et ceux souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif font état de davantage de dysfonction qualitative dans le suivi oculaire chez les sujets présentant la comorbidité (Docherty et al. 2012).

Dans une étude incluant 57 sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif, les auteurs retrouvent une mauvaise conscience de leurs symptômes obsessionnels-

compulsifs chez 15,8% d'entre eux d'après la Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS), sans corrélation avec la sévérité des symptômes obsessionnel-compulsifs mesurés par la Y-BOCS ; cette prévalence de mauvaise conscience du trouble est similaire à celle retrouvée chez les sujets souffrant uniquement de trouble obsessionnel-compulsif (Poyurovsky, Faragian, Kleinman-Balush, et al. 2007). Ce taux est à mettre en parallèle avec celui de mauvaise conscience de la symptomatologie schizophrénique délirante chez 38,6% des sujets. Il n'y a pas de corrélation entre la conscience des idées délirantes et la conscience des obsessions et compulsions mais ces dernières sont corrélées positivement à la conscience globale de la schizophrénie ; d'autres auteurs ajoutent que la conscience des obsessions et compulsions est corrélée négativement à la sévérité de la symptomatologie négative (Devi et al. 2015). Dans une autre publication auprès d'une population d'adolescents, le taux de mauvaise conscience des symptômes obsessionnels-compulsifs est remarquablement similaire (13,7%) d'après la même échelle, la BABS (Faragian, Kurs, and Poyurovsky 2008). Par contre, d'autres auteurs retrouvent une meilleure conscience des symptômes obsessionnels-compulsifs chez les sujets présentant uniquement un trouble obsessionnel-compulsif comparativement aux sujets présentant une schizophrénie de manière comorbide (Frías, Palma, Farriols, Salvador, et al. 2014).

Sur le plan du retentissement, il semble que les sujets souffrant de trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide aient un meilleur niveau de fonctionnement, mesuré par l'échelle Global Assessment of Functioning (GAF) (P. Tibbo et al. 2000) et une meilleure qualité de vie environnementale d'après une sous-échelle de la World Health Organization Quality Of Life (WHOQOL-BREF) (Devi et al. 2015). Les auteurs reconnaissent ce résultat comme contre-intuitif et difficile à expliquer, puisqu'on s'attend à davantage de difficultés dans le cas de troubles comorbides, mais évoquent la possibilité d'une corrélation avec la symptomatologie négative moindre chez ces sujets dans ces études, symptomatologie négative qu'on considère directement liée au fonctionnement dans la schizophrénie. Une publication postérieure fait état d'un niveau de handicap moindre chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif d'après l'échelle Indian Disability Evaluation and Assessment Scale (IDEAS) (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008). D'autres auteurs retrouvent par contre chez ces sujets un handicap sur le plan du comportement social, mesuré par la Social Behaviour Schedule (SBS), dans les domaines de l'hostilité, des attaques de panique et des phobies (Poyurovsky et al. 2001) et un mauvais fonctionnement social défini par un habitat résidentiel et l'absence d'emploi ou d'étude (de Haan et al. 2013). Cette altération n'est pas retrouvée par une autre échelle, la Clinical Global Impression (CGI), dont la méthode d'évaluation, par les cliniciens, est différente de celle de la SBS, par le personnel soignant, qui pourrait apprécier la sévérité autrement.

Dans une étude d'agrégation familiale, des auteurs recherchent d'éventuelles différences de prévalence de comorbidités psychiatriques entre un groupe d'apparentés de sujets souffrant de schizophrénie (groupe SZ), un groupe d'apparentés de sujets souffrant de schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif (groupe SZ+OCD) et un groupe témoin (Poyurovsky et al. 2005). Dans l'étude, les troubles du spectre de la schizophrénie comprennent la schizophrénie, le trouble schizoaffectif, les autres troubles psychotiques non affectifs, les troubles de la personnalité schizotypique et paranoïaque, tandis que les troubles du spectre obsessionnel-compulsif comprennent le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble de la personnalité obsessionnelle-compulsive. Il n'existe aucune différence en terme de comorbidités de schizophrénie ou de trouble du spectre de la schizophrénie entre les groupes SZ et SZ+OCD mais ces deux groupes présentent un risque de comorbidités plus important que le groupe témoin. Le groupe SZ+OCD a un risque significativement plus élevé par rapport au groupe SZ de présenter une schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide, que les auteurs appellent « trouble schizo-obsessif ». Le groupe SZ+OCD a également un risque plus élevé par rapport au groupe SZ de présenter un trouble de la personnalité obsessionnelle-compulsive et une tendance non significative à présenter un trouble obsessionnel-compulsif. Il n'existe pas de différence de comorbidités d'épisode dépressif caractérisé, de trouble bipolaire et trouble de l'usage de substances entre les trois groupes d'apparentés. Dans une autre étude des mêmes auteurs (Poyurovsky et al. 2006), ces derniers incluent dans le spectre obsessionnel-compulsif les troubles somatoformes (dysmorphophobie et hypocondrie), les tics chroniques et les troubles du comportement alimentaire. Ils retrouvent davantage de comorbidités de dysmorphophobie et de tics chroniques chez les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide par rapport aux sujets souffrant uniquement de schizophrénie mais aucune différence par rapport aux sujets souffrant uniquement de trouble obsessionnel-compulsif. Tous leurs résultats sont en faveur d'une élévation spécifique du risque de troubles du spectre obsessionnel-compulsif et de « trouble schizo-obsessif » chez les apparentés de sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif plutôt qu'un risque psychopathologique généralisé.

Les comorbidités psychiatriques chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif ont été étudiées. On retrouve davantage de troubles anxieux et de troubles de la personnalité par rapport aux sujets souffrant uniquement d'un trouble du spectre de la schizophrénie (Rajkumar, Reddy, and Kandavel 2008). D'autres auteurs retrouvent un résultat de majoration de comorbidités combinées (Üçok et al. 2011) ou d'usage de tabac moindre (de Haan et al. 2013). Dans une publication reprenant la cohorte Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) incluant 7076 personnes de la population générale pour un suivi de 3 ans, les auteurs mettent en évidence qu'un diagnostic de trouble obsessionnel-

compulsif en début d'étude (t0) est à l'origine d'un risque significativement plus élevé de schizophrénie 3 ans plus tard (t2), tandis qu'aucun sujet ayant un diagnostic de schizophrénie à t0 n'a développé un trouble obsessionnel-compulsif à t2, bien que ceux-ci aient un risque significatif de présenter des symptômes obsessionnels-compulsifs à t2. Par ailleurs, les sujets présentant des symptômes psychotiques à t0 sont significativement à risque de développer un trouble obsessionnel-compulsif à t2 (Van Dael et al. 2011). Une publication ultérieure, reprenant un registre de cohorte de population danoise concernant plus de trois millions de personnes, précise que l'antécédent de trouble obsessionnel-compulsif augmente le taux d'incidence de schizophrénie de 4,99 après ajustement, avec un effet stable dans le temps au-delà de la première année et un risque significativement plus élevé que pour d'autres troubles débutant dans l'enfance comme les troubles du spectre autistique, le trouble déficit de l'attention / hyperactivité ou la boulimie (Meier et al. 2014). L'antécédent de trouble obsessionnel-compulsif augmente également le taux d'incidence des troubles du spectre de la schizophrénie (définis par les codes diagnostiques F20-29 et F60.0-1 de la Classification Internationale des Maladies) de 5,18 après ajustement, également avec un effet stable dans le temps et plus marqué que pour d'autres troubles débutant dans l'enfance. Les auteurs ajoutent que l'antécédent parental de trouble obsessionnel-compulsif augmente chez le sujet le taux d'incidence de schizophrénie de 4,31 et de troubles du spectre de schizophrénie de 3,1 avec un risque significativement plus élevé que pour tout autre pathologie psychiatrique parentale excepté les troubles du spectre de la schizophrénie. Dans une étude de 312 sujets âgés de moins de 25 ans à très haut risque de psychose, les auteurs montrent qu'un diagnostic de trouble obsessionnel-compulsif en début d'étude (t0) ne prédit pas une l'apparition d'une schizophrénie à la visite de suivi 7 ans plus tard (t2). Cependant, 2 sujets parmi les 6 ayant un trouble obsessionnel-compulsif persistant de début précoce ont développé une schizophrénie au moment de la visite de suivi (Fontenelle et al. 2011). Dans une publication ultérieure reprenant la même cohorte, les auteurs retrouvent chez les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide à t2 par rapport à ceux souffrant uniquement schizophrénie certaines particularités à t0 : davantage de troubles dépressifs, de sévérité de symptomatologie dépressive (mesurée par la HDRS) et d'antécédents familiaux de troubles anxieux. A t2, on retrouve d'autres particularités : davantage de sévérité de symptomatologie dépressive et anxieuse (mesurée par la HARS) et de troubles anxieux comorbides (Fontenelle et al. 2012). Les auteurs suggèrent que la transition schizophrénique est un facteur de risque majeur de trouble obsessionnel-compulsif parmi les sujets à très haut risque de psychose.

Dans une étude incluant une population spécifique de 50 sujets âgés de plus de 63 ans, il est intéressant de noter que les auteurs ne retrouvent aucune différence entre les sujets souffrant de schizophrénie et ceux souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide,

tant sur les plans sociodémographique que de la symptomatologie schizophrénique, dépressive et cognitive, du traitement médicamenteux, du fonctionnement (Poyurovsky, Bergman, and Weizman 2006).

Quelques auteurs de la même équipe de recherche ont étudié une autre population spécifique de sujets âgés de moins 18 ans (Poyurovsky et al. 2008). Il apparaît, chez les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide, que dans 76,2% des cas le diagnostic de trouble obsessionnel-compulsif précède ou arrive simultanément à celui de schizophrénie. On retrouve chez eux, comparativement aux sujets souffrant uniquement de schizophrénie, un âge de diagnostic de schizophrénie plus précoce, davantage de traitements médicamenteux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et davantage de comorbidités de troubles du spectre obsessionnel-compulsif. Par contre, aucune différence n'est mise en évidence sur les plans de la symptomatologie schizophrénique ou dépressive et du fonctionnement. Ces résultats pourraient servir l'hypothèse d'une origine neuro-développementale plus marquée du « trouble schizo-obsessif » d'après les auteurs.

5.5.5. Caractéristiques thérapeutiques

Certaines études se sont intéressées à la prise en charge thérapeutique de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble obsessionnel-compulsif.

Des rapports de cas font état d'une efficacité des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'électroconvulsivothérapie sur les symptômes obsessionnels-compulsifs dans la schizophrénie (Braga, Reynolds, and Siris 2013). Ces auteurs décrivent dans la littérature l'apparition de novo de symptômes obsessionnels-compulsifs avec un traitement antipsychotique de deuxième génération, cliniquement impossible à distinguer des symptômes obsessionnels-compulsifs primaires, qu'on pense dus à l'antagonisme sérotoninergique.

Les sujets souffrant de schizophrénie et de trouble obsessionnel-compulsif ont une exposition totale au traitement antipsychotique moindre (mesurée en équivalent chlorpromazine), davantage de traitement antipsychotique atypique, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et benzodiazépine (Krüger et al. 2000). La notion d'une prévalence plus élevée de traitement inhibiteur de la recapture de la sérotonine est retrouvée dans la plupart des publications qui ont étudié cette donnée, y compris dans une population particulière de sujets ayant un traitement par clozapine (Mukhopadhaya et al. 2009). Dans une étude ultérieure de cette même équipe concernant la même population, il est mis en évidence que les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif comorbide ont une posologie significativement plus élevée de traitement antipsychotique, en l'occurrence la clozapine (Patel et al. 2010).

Cependant, une étude incluant 57 sujets souffrant de schizophrénie, dont 24 présentent

également un trouble obsessionnel-compulsif, rapporte qu'aucun d'entre eux n'a reçu d'antidépresseur au cours de sa vie (L Sevincok, Akoglu, and Kokcu 2007) et dans une autre étude incluant 59 sujets souffrant de schizophrénie traités par clozapine, le trouble obsessionnel-compulsif comorbide n'est pas diagnostiqué chez la moitié de ceux qui en présentent effectivement un (Mukhopadhaya et al. 2009); cela pose question sur le repérage des comorbidités dans la schizophrénie et leur traitement. Il faut néanmoins reconnaître dans certains cas le taux élevé de sujets traités par antidépresseur pour leur trouble obsessionnel-compulsif dans certaines publications (93% par exemple pour (Frías, Palma, Farriols, Becerra, et al. 2014)).

L'adjonction de traitements médicamenteux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine aux agents antipsychotiques semble efficace au cours des périodes de rémission de la schizophrénie mais pourrait être délétère durant les phases d'exacerbation; cependant, on manque de données fiables (Poyurovsky et al. 2008).

Par contre, alors que les antipsychotiques dits « atypiques » ou « de deuxième génération » devraient théoriquement convenir parfaitement aux sujets présentant une schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif de par leur affinité dopaminergique et sérotonergique, il apparaît des résultats paradoxaux et contradictoires avec la plupart des molécules (Juven-Wetzler et al. 2014), y compris avec la clozapine. On retrouve en effet avec cette molécule l'apparition ou l'aggravation de symptômes obsessionnels-compulsifs, avec un effet-dose, chez des sujets souffrant de schizophrénie (Mukhopadhaya et al. 2009).

Une publication étudie l'effet d'un traitement antipsychotique, la ziprasidone (Juven-Wetzler et al. 2014). Les auteurs font état d'une diminution significative de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs d'après la Y-BOCS chez les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble obsessionnel-compulsif après 8 semaines de traitement, avec une distribution bimodale permettant de différencier deux groupes de sujets : ceux avec amélioration de plus de 25% de la Y-BOCS et ceux sans amélioration ou avec une détérioration de la Y-BOCS. Aucune amélioration n'est notée en matière de symptomatologie schizophrénique d'après la PANSS et de fonctionnement d'après le GAF. Les auteurs reconnaissent les limites de l'étude : période de suivi courte, étude ouverte.

5.5.6. Limites des études

La plupart des auteurs regrettent le faible échantillon de sujets inclus dans les études ainsi que le biais de sélection. Les disparités de prévalence observées pourraient être dues à des différences de caractéristiques des sujets et des troubles, de critères diagnostiques, de méthodes d'évaluation, de durée d'évolution du trouble et de iatrogénie d'antipsychotiques.

Comme pour les autres troubles anxieux, certains auteurs ont pu remettre en question les méthodes d'évaluation des symptômes anxieux et la majorité regrette l'absence d'outil d'évaluation

approprié d'efficacité démontrée pour l'étude de caractéristiques cliniques. De même, les études sont transversales, ce qui rend impossible les conclusions de causalité.

En résumé	
Prévalence	Le trouble obsessionnel-compulsif a une prévalence de 12,1% chez les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie.
Caractéristiques socio-démographiques	Les sujets célibataires de sexe masculin sont surreprésentés et les sujets ont d'avantage tendance à présenter un statut socio-économique parental moindre, un meilleur niveau éducatif et un environnement de vie plus urbain.
Caractéristiques cliniques	Les sujets ont d'avantage tendance à présenter un trouble schizoaffectif et un sous-type de schizophrénie paranoïde, un âge d'apparition du trouble du spectre de la schizophrénie plus précoce, un fonctionnement pré-morbide moindre, une symptomatologie dépressive majorée, des antécédents de tentatives de suicide plus fréquents, des symptômes moteurs anormaux et signes neurologiques discrets plus fréquents, un profil neurophysiologique et d'activité cérébral distinct et plus de comorbidités de troubles anxieux et troubles de la personnalité.
Caractéristiques thérapeutiques	Les sujets ont d'avantage tendance à présenter une exposition moindre totale aux antipsychotiques et plus d'antipsychotiques atypiques.

6. REVUE DE LA LITTÉRATURE portant sur l'association des AUTRES TROUBLES ANXIEUX ET des TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE

6.1. Contexte

Nous avons choisi de regrouper le trouble anxiété généralisée, le trouble agoraphobie et le trouble phobie spécifique au sein d'une même partie du fait d'une littérature très peu abondante sur ce sujet. Nous trouverons également dans cette partie les résultats des publications ayant étudié plusieurs troubles anxieux.

6.1.1 Définition des autres troubles anxieux d'après le DSM-5

- Trouble anxiété généralisée

La caractéristique essentielle du trouble anxiété généralisée est une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant plusieurs événements ou activités (critère A). Le sujet éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation (critère B). L'anxiété et les soucis sont associés aux symptômes suivants : agitation, fatigabilité, difficultés de concentration ou troubles mnésiques, irritabilité, tension musculaire, perturbation du sommeil (critère C). L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une détresse ou altération cliniquement significatives du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère D). La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale (critère E). La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (critère F).

- Trouble agoraphobie

La caractéristique essentielle de l'agoraphobie est une peur ou une anxiété marquée ou intense déclenchée par une exposition réelle ou anticipée à des situations variées : utiliser des transports en commun, être dans des endroits ouverts ou clos, dans une file d'attente ou une foule, seul à l'extérieur du domicile (critère A). Le sujet craint ou évite ces situations parce qu'il pourrait être difficile de s'en échapper ou de trouver du secours en cas de survenue de symptômes de panique ou d'autres symptômes incapacitants ou embarrassants (critère B). Les situations agoraphobogènes provoquent presque toujours une peur intense ou de l'anxiété (critère C). Les situations agoraphobogènes sont activement évitées, nécessitent la présence d'un accompagnant, ou sont subies avec une peur intense ou de l'anxiété (critère D). La peur ou l'anxiété sont disproportionnées par rapport au danger réel et compte tenu du contexte socioculturel (critère E). La peur, l'anxiété ou l'évitement sont persistants, typiquement plus de 6 mois (critère F). La peur, l'anxiété ou l'évitement causent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère G). Si une autre affection

médicale est présente, la peur, l'anxiété ou l'évitement sont clairement excessifs (critère H). La peur, l'anxiété ou l'évitement ne sont pas mieux expliqués par les symptômes d'un autre trouble mental (critère I). L'agoraphobie est diagnostiquée indépendamment de la présence d'un trouble panique.

- Trouble phobie spécifique

Une caractéristique clé de la phobie spécifique est que la peur ou l'anxiété est circonscrite à la présence d'une situation ou d'un objet particulier (critère A). L'objet ou la situation phobogène provoque presque toujours une peur ou une anxiété immédiate (critère B). L'objet ou la situation phobogène est activement évité(e) ou vécu(e) avec une peur ou une anxiété intense (critère C). La peur ou l'anxiété est disproportionnée par rapport au danger réel et au contexte socioculturel (critère D). La peur, l'anxiété ou l'évitement sont persistants, habituellement plus de 6 mois (critère E). La peur, l'anxiété ou l'évitement causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère F). Le trouble n'est pas mieux expliqué par les symptômes d'un autre trouble mental (critère G). Il est possible de spécifier le stimulus phobogène.

6.1.2. Outils de mesure des autres troubles anxieux

- Trouble anxiété généralisée

La DSM Generalized Anxiety Disorder Severity Scale (DGSS) (Stein 2005) est un outil d'hétéro-évaluation de la fréquence et de la sévérité des symptômes d'anxiété généralisée reprenant les critères du DSM.

Le Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) (T. J. Meyer et al. 1990) est un outil d'auto-évaluation du niveau d'inquiétude en 16 items.

- Trouble agoraphobie et trouble phobie spécifique

Le Fear and General Symptom Questionnaire (FGSQ) (Hallam and Hafner 1978) est un auto-questionnaire évaluant 75 peurs et symptômes psychologiques dans différentes sections.

6.1.3. Intérêt de l'étude de l'association troubles du spectre de la schizophrénie et autres troubles anxieux

La prévalence des troubles anxiété généralisée, agoraphobie et phobie spécifique dans les troubles du spectre de la schizophrénie apparaît plus importante que dans la population générale. Cependant ces différents troubles n'ont reçu qu'une attention minime comparativement aux troubles anxieux présentés précédemment. Pourtant, tout comme ces derniers, ils présentent certains symptômes pouvant être difficiles à différencier des symptômes psychotiques positifs et négatifs, sont par définition à l'origine d'une souffrance et/ou d'une altération du fonctionnement et

bénéficieraient d'une prise en charge thérapeutique ciblée.

6.2. Objectif

L'objectif de cette investigation est d'explorer les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques des sujets souffrant de manière comorbide d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble anxiété généralisée, trouble agoraphobie ou trouble phobie spécifique.

6.3. Méthode

Pour effectuer cette étude, nous avons utilisé la base de données PubMed. Il n'existe pas de mot clef *Medical Subject Headings* (MeSH) pour le trouble anxiété généralisée. Nous avons donc choisi d'utiliser le terme de « Generalized Anxiety », qui correspond à celui des classifications CIM-10 et DSM 5. Par contre, il existe un mot clef MeSH pour le trouble agoraphobie et pour le trouble phobie spécifique ; nous avons donc choisi d'utiliser les termes MeSH « Agoraphobia » et « Phobic disorders », mais également les mêmes termes hors de la fonction MeSH afin de ne pas manquer les articles qui n'auraient pas apposé de mots clefs.

Concernant la schizophrénie, il existe un mot clef « MeSH », ainsi que pour les troubles psychotiques. Nous avons donc choisi d'utiliser les termes MeSH « Schizophrenia » et « Psychotic Disorders », mais également les mêmes termes hors de la fonction MeSH pour les mêmes raisons que précédemment.

Les publications ont ainsi été recensées à partir des bases de données électroniques PubMed, grâce aux équations de recherche incluant les MeSH suivants (MeSH +) : ("Schizophrenia"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh]) AND ("Generalized Anxiety"), ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Psychotic Disorders" [Mesh]) AND "Agoraphobia"[Mesh] et ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Psychotic Disorders" [Mesh]) AND "Phobic Disorders"[Mesh]. Les mêmes équations de recherche ont été utilisées dans la base de donnée Pubmed sans utiliser les MeSH (MeSH -).

Pour être inclus, les articles devaient être publiés en langue anglaise ou française avant janvier 2016. Ont été exclus de l'étude les articles incluant des sujets présentant des troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques dont l'analyse n'apparaissait pas séparément des sujets présentant une schizophrénie ou un trouble psychotique, ainsi que les articles ne précisant pas explicitement les qualificatifs d'anxiété généralisée, agoraphobie et phobie dans le sens de symptôme isolé ou de trouble anxiété généralisée, trouble agoraphobie et trouble phobie spécifique.

6.4. Résultats

- Trouble anxiété généralisée

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 63 références d'articles et l'algorithme MeSH- 181 références d'articles. Au total, un article a été retenu après l'analyse de la pertinence du titre dans un premier temps, puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété généralisée. Dix-huit articles supplémentaires ont été retenus, car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisaient spécifiquement les résultats portant sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxiété généralisée.

- Trouble agoraphobie

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 32 références d'articles et l'algorithme MeSH- 93 références d'articles. Au total, aucun article n'a été retenu après l'analyse de la pertinence du titre dans un premier temps, puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement et exclusivement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble agoraphobie. Treize articles ont été retenus car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisaient spécifiquement les résultats portant sur association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble agoraphobie.

- Trouble phobie spécifique

L'algorithme MeSH+ a permis de retrouver 258 références d'articles et l'algorithme MeSH- 322 références d'articles. Au total, aucun article n'a été retenu après l'analyse de la pertinence du titre dans un premier temps, puis du résumé et enfin de l'article entier si besoin comme traitant spécifiquement et exclusivement de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble phobie spécifique. Quinze articles ont été retenus car ils portaient sur l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et troubles anxieux en général, mais précisaient spécifiquement les résultats portant sur association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble phobie spécifique.

Une grande majorité des articles s'attachaient uniquement à déterminer la prévalence de l'association entre la troubles du spectre de la schizophrénie et le trouble anxiété généralisée, le trouble agoraphobie ou le trouble phobie spécifique.

Revue des études portant sur l'association entre Troubles du Spectre de la Schizophrénie et Troubles anxieux (Anxiété Généralisée, Phobies spécifiques, Agoraphobie)				
Auteurs	Nb de sujets	Population	Outils utilisés	Résultats
(Achim et al. 2011)	4032	Spectre SZ	Méta-analyse de 52 études – Utilisation de critères standardisés	Prévalences TA : 38,3% - Ago : 5,4% - OCD : 12,1% - GAD : 10,9% - PD : 9,8% - PTSD : 12,4% - SAD : 14,9% - SP : 7,9%
(Aguocha et al. 2015)	367	SZ	SCAN, PANSS, WHODAS	Prévalences TA : 12,3% - GAD : 6,3% - OCD : 3,3% - PD : 0% - SP : 2,7%
(Bermazohn et al. 2000)	37	SZ	SCID-IV, Y-BOCS	Prévalences OCD : 29,7% - PD : 10,8%
(Birgenheir, Ganoczy, and Bowersox 2014)	87006	SZ + vétéran de guerre	CIM-9	Prévalences TA : 23,8% - Ago : 0,6% - GAD : 2,3% - OCD : 1,2% - PD : 1,1% - PTSD : 15,2% - SAD : 0,2%
(Bland, Newman, and Orn 1987)	20	SZ	DIS	Prévalences OCD : 59,2% - PD : 29,5% - SP : 63,4%
(Braga et al. 2005)	53	SZ	SCID-IV, BPRS, SDS	Prévalences TA : 41,5% - Ago : 1,9% - OCD : 15,1% - GAD : 9,4% - PD : 5,7% - PTSD : 3,8% - SAD : 17% - SP : 5,7%
(Ciapparelli et al. 2007)	23	SZ	SCID-IV, BPRS, CGI	Prévalences TA : 73,9% - OCD : 22% - PD : 39,1% - PTSD : 0% - SAD : 39,1% - SP : 0%
(Cosoff and Julian Hafner 1998)	60	SZ	SCID-IIIR, FGSQ, FQ, MOCI, PQ	Prévalences TA : 43% - Ago : 5% - OCD : 13,3% - GAD : 11,7% - PD : 5% - SAD : 16,7% - SP : 5%
(Craig, Hwang, and Bromet 2002)	225	SZ+SZAff + première hospitalisation < 6 mois	SCID-IIIR, GAF, BPRS, SAPS, SANS, HDRS	Prévalences OCD : 4,5% - PD : 3,9%

(Garvey et al. 1991)	18	SZ	DSM-III	Prévalences TA : 44% - GAD : 22% - PD : 17%
(Goodwin et al. 2003)	184	SZ	DIGS	Prévalences TA : 31,5% - Ago : 8,2% - OCD : 5,4% - SAD : 8,2% - SP : 13,6%
(Huppert and Smith 2005)	32	SZ+SZAff	Dossier médical, ADIS-IV, ASI, DASS, OCI, PSWQ, SIAS, SPS, BDI, IHS, PANSS, SAPS, SANS, QOLI,	Prévalences TA : 62,5% - OCD : 37,5% - GAD : 12,5% - PD : 18,8% - SAD : 37,5%
(Karatzias et al. 2007)	138	Spectre SZ	SCID-IV, PANSS, PBIQ, RSES, GAF	Prévalences TA : 33,2% - GAD : 3,6% - OCD : 4,3% - PD : 3,6% - PTSD : 0,7% - SAD : 14,5% - SP : 2,2%
(Nebioglu and Altindag 2009)	82	SZ	SCID-IV, PANSS, HARS, GAF	Prévalences TA : 67,1% - Ago : 2,4% - GAD : 8,5% - OCD : 39% - PD : 8,5% - PTSD : 7,3% - SAD : 13,4% - SP : 9,7%
(Öngür, Lin, and Cohen 2009)	80	SZ	SCID-IV	Prévalences TA : 16,3% - Ago : 6,7% - GAD : 0% - OCD : 5,3% - PD : 6,7% - PTSD : 2,6% - SAD : 1,3% - SP : 2,6%
(Ross, Heinlein, and Tregellas 2006)	83	SZ+SZAff + âge < 15 ans	Kiddie-SADS-PL	Prévalences TA : 55% - OCD : 20% - GAD : 19% - SP : 18%
(Seedat et al. 2007)	70	SZ	MINI, HARS, HADS, STAI, DGSS	Prévalences TA : 22,9% - GAD : 8,6% - OCD : 4,3% - PTSD : 4,3% - SAD : 5,7%
(Sim et al. 2006)	142	PEP	SCID-IV, PANSS, GAF, SUMD, WHOQOL,	Prévalences OCD : 6,3% - SAD : 5,6%
(Strakowski et al. 1995)	18	SZ	SCID-IIIR	Prévalences TA : 17% - OCD : 11% - PTSD : 22%
(Tibbo et al. 2003)	30	SZ	MINI, PANSS, GAF	Prévalences Ago : 26,7% - GAD : 26,7% - PD : 6,6% - SAD : 23,3% - PTSD : 0%

Gras : outil diagnostique de SZ – *Italique* : outil diagnostique de TA

Ago : trouble agoraphobie – GAD : trouble anxiété généralisée – OCD : trouble obsessionnel-compulsif – PD : trouble panique – PEP : premier

épisode psychotique – PTSD : trouble stress post-traumatique – SAD : trouble anxiété sociale – SP : trouble phobie spécifique – Spectre SZ : schizophrénie + trouble délirant + trouble schizoaffectif + psychose non spécifiée – SZ : schizophrénie – SZAff : trouble schizoaffectif – TA : trouble anxieux

Outils : SCAN : Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry – PANSS : Positive And Negative Symptom Scale – WHODAS : World Health Organization Disability Assessment Schedule – SCID : Structured Clinical Interview for DSM – Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale – DIS : Diagnostic Interview Schedule – BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale – SDS : Sheehan Disability Scale – CGI : Clinical Global Impression – FGSQ : Fear and General Symptom Questionnaire – FQ : Fear Questionnaire – MOCI : Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory – PQ : Patient's Questionnaire – GAF : Global Assessment of Functioning – SAPS : Schedules for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS : Schedules for the Assessment of Negative Symptoms – HDRS : Hamilton Depression Rating Scale – DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Studies – ADIS-IV : Anxiety Disorder Interview Schedule – DASS : Depression Anxiety and Stress Scales (DASS) – OCI : Obsessive Compulsive Inventory – PSWQ : Penn State Worry Questionnaire – SIAS : Social Interaction Anxiety Scale – SPS : Social Phobia Scale – BDI : Beck Depression Inventory – IHS : Inventory of Hostility and Suspiciousness – QOLI : Lehman Quality of Life Interview – PBIQ : Personal Beliefs about Illness Questionnaire – RSES : Rosenberg Self Esteem Scale – HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale – Kiddie-SADS-PL : Kiddie-sads-Present and Lifetime Version – MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview – HDRS : Hamilton Depression Rating Scale – STAI : State Trait Anxiety Inventory – DGSS : DSM-IV Generalised Anxiety Disorder Severity Scale – SUMD : Scale to assess Unawareness of Mental Disorder – WHOQOL : World Health Organization Quality Of Life

6.5. Discussion

6.5.1. Généralités

L'ensemble de ces articles ont été publiés après 1987 pour le trouble phobie spécifique, 1991 pour le trouble anxieté généralisée et 1998 pour le trouble agoraphobie.

6.5.2. Prévalence de l'association

Au moyen d'études prospectives ou rétrospectives, la prévalence de l'association entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble anxieté généralisée a été évalué par 13 articles, celle entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble agoraphobie par 10 articles et celle entre troubles du spectre de la schizophrénie et trouble phobie spécifique par 12 articles ; 2 articles sont des méta-analyses.

Une grande disparité des résultats est retrouvée allant d'une prévalence nulle à 26,7% pour la prévalence la plus élevée de trouble anxieté généralisée associé aux troubles du spectre de la schizophrénie, de 0,6% à 26,7% pour le trouble agoraphobie et d'une prévalence nulle à 63,4% pour le trouble phobie spécifique. Deux études ont retrouvé de forts taux de prévalence de trouble anxieté généralisée dans une population particulière de sujets mineurs présentant une schizophrénie à début précoce : 19% (Ross, Heinlein, and Tregellas 2006) et 45% (Mattai et al. 2006).

La méta-analyse de Achim et al. (2011) reprend 14 études regroupant un total de 939 sujets et évalue la prévalence du trouble anxieté généralisée à 10,9%, 12 études pour un total de 862 sujets avec une prévalence du trouble agoraphobie à 5,4% et 11 études pour un total de 925 sujets avec une prévalence du trouble phobie spécifique à 7,9% (A. M. Achim et al. 2011).

Ces auteurs ont par ailleurs mis en évidence un grand nombre de variables à l'origine de l'hétérogénéité dans la prévalence des différents troubles anxieux selon les études. Parmi les variables d'échantillon, on retrouve : l'échantillonnage systématique ou non, l'étendue du spectre de la schizophrénie, le statut hospitalier ou ambulatoire, la proportion de femmes, l'âge et l'ancienneté d'évolution de la schizophrénie. Parmi les variables relatives aux outils d'évaluation, on retrouve : l'emploi de l'outil d'évaluation SCID, l'adjonction d'outil d'évaluation spécifique du trouble anxieux, la version du DSM, la suspension des règles de hiérarchie diagnostique et la possibilité de considérer un évènement lié à la schizophrénie ou son traitement comme un traumatisme dans le cas du trouble stress post-traumatique.

6.5.3. Caractéristiques socio-démographiques

De rares études se sont attachées à décrire les caractéristiques socio-démographiques des sujets et à rechercher d'éventuelles différences. La plupart ne retrouve aucune différence entre les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et ceux souffrant d'un trouble du spectre

de la schizophrénie avec trouble anxiété généralisée, trouble agoraphobie ou trouble phobie spécifique.

Des auteurs retrouvent une surreprésentation de sujets de sexe féminin parmi les ceux souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie avec comorbidité trouble anxiété généralisée et également trouble phobie spécifique (Aguocha et al. 2015).

Aucun résultat particulier n'est retrouvé concernant le trouble agoraphobie.

6.5.4. Caractéristiques cliniques

Quelques études ont décrit les caractéristiques cliniques de ces sujets ; aucune ne concerne le trouble agoraphobie.

D'après une étude, les symptômes du trouble anxiété généralisée sont significativement corrélés à la sévérité des symptômes dépressifs d'après le Beck Depression Inventory (BDI) et à la qualité de vie sociale d'après la sous-échelle de la Lehman Quality of Life Interview (QOLI) mais pas aux symptômes psychotiques (Huppert and Smith 2005).

Une étude montre que les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie et de trouble phobie spécifique ne sont pas plus à risque de présenter une comorbidité de trouble de l'usage de substances (Goodwin et al. 2003).

Une publication au sujet très spécifique d'étude du sommeil chez des sujets présentant une schizophrénie à début précoce dans l'enfance ne fait état d'aucune différence de quantité de sommeil selon que les sujets aient un diagnostic comorbide de trouble anxiété généralisée ou non (Mattai et al. 2006).

6.5.5. Caractéristiques thérapeutiques

Une étude montre que les sujets souffrant de schizophrénie avec trouble anxiété généralisée associée ont une tendance non significative à avoir des doses plus élevées d'antipsychotiques par rapport aux sujets souffrant de schizophrénie uniquement, contrairement aux sujets souffrant d'une comorbidité schizophrénie – trouble phobie spécifique, qui ont des doses d'antipsychotiques significativement plus faibles que les sujets souffrant de schizophrénie uniquement (Aguocha et al. 2015).

6.5.6. Limites des études

De la même manière que pour les autres troubles anxieux, la plupart des auteurs regrettent le faible échantillon de sujets inclus dans les études ainsi que le biais de sélection. De même, les études sont transversales, ce qui rend impossible les conclusions de causalité. On peut se poser la question de la validité de certains outils d'évaluation des troubles anxiété généralisée, agoraphobie

et phobie spécifique.

Il faut ajouter l'absence d'étude centrée spécifiquement sur les troubles anxieté généralisée, agoraphobie et phobie spécifique.

CONCLUSION

La littérature est très hétérogène selon le trouble anxieux étudié : abondante pour les troubles obsessionnel-compulsif et stress post-traumatique, plus parcimonieuse pour les troubles anxiété sociale et panique et quasiment inexistante pour les troubles anxiété généralisée, phobie spécifique et agoraphobie.

La prévalence de ces différents troubles anxieux est plus importante parmi les troubles du spectre de la schizophrénie qu'au sein de la population générale, quel que soit le trouble anxieux considéré : de 5,4% pour le trouble agoraphobie à 14,9% pour la phobie spécifique ; 38,3% des sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie présentent au moins un trouble anxieux (A. M. Achim et al. 2011).

Les sujets présentant une comorbidité trouble du spectre de la schizophrénie – trouble anxieux affichent un profil clinique et parfois socio-démographique particulier, avec des caractéristiques spécifiques à chaque trouble anxieux : surreprésentation masculine, meilleur niveau éducatif, âge d'apparition plus précoce du trouble du spectre de la schizophrénie, symptomatologie dépressive majorée, signes neurologiques discrets plus fréquents et exposition moindre aux antipsychotiques pour le trouble obsessionnel-compulsif ; surreprésentation féminine, symptomatologie psychotique positive et dépressive majorée, performances cognitives moindres et retentissement péjoratif pour le trouble stress post-traumatique ; surreprésentation féminine, symptomatologie dépressive, cognitive et de désorganisation majorée et fonctionnement social moindre pour le trouble anxiété sociale ; âge d'apparition plus précoce du trouble du spectre de la schizophrénie, symptomatologie dépressive majorée et performances cognitives d'avantage préservées pour le trouble panique. En fait, il semblerait que les sujets souffrant d'une comorbidité trouble du spectre de la schizophrénie – trouble anxieux ne soient pas affectés par une psychopathologie globale plus sévère mais plutôt que chaque groupe soit affecté d'une manière différente et spécifique au sein d'une catégorie syndromique.

Malgré la forte prévalence de la comorbidité trouble du spectre de la schizophrénie – trouble anxieux, la littérature scientifique est pauvre concernant la prise en charge thérapeutique et la tendance est encore au traitement du trouble du spectre de la schizophrénie comme une entité simple et unitaire.

La comorbidité des troubles, apparaissant en psychiatrie comme la règle plutôt que l'exception, pose la question d'un changement de paradigme, avec une approche corrélacionnelle et une appréciation dimensionnelle de la symptomatologie anxieuse dans les troubles du spectre de la schizophrénie qui rendraient mieux compte de la réalité clinique multimorbide.

BIBLIOGRAPHIE

- Achim, Amélie M., Rosalie Ouellet, Marie-Audrey Lavoie, Chantal Vallières, Philip L. Jackson, and Marc-André Roy. 2013. "Impact of Social Anxiety on Social Cognition and Functioning in Patients with Recent-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders." *Schizophrenia Research* 145 (1-3): 75–81. doi:10.1016/j.schres.2013.01.012.
- Achim, A. M., M. Maziade, E. Raymond, D. Olivier, C. Merette, and M.-A. Roy. 2011. "How Prevalent Are Anxiety Disorders in Schizophrenia? A Meta-Analysis and Critical Review on a Significant Association." *Schizophrenia Bulletin* 37 (4): 811–21. doi:10.1093/schbul/sbp148.
- Addington, D., J. Addington, and B. Schissel. 1990. "A Depression Rating Scale for Schizophrenics." *Schizophrenia Research* 3 (4): 247–51.
- Aguocha, C, K Aguocha, R Uwakwe, and G Onyeama. 2015. "Co-Morbid Anxiety Disorders in Patients with Schizophrenia in a Tertiary Institution in South East Nigeria: Prevalence and Correlates." *African Health Sciences* 15 (1): 137. doi:10.4314/ahs.v15i1.19.
- Andreasen, N. C. 1984. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms/Scale for the Assessment of Positive Symptoms (manual)*. University of Iowa Press.
- Andreasen, N. C. 1995. "Symptoms, Signs, and Diagnosis of Schizophrenia." *Lancet (London, England)* 346 (8973): 477–81.
- Baylé, F.-J., O. Blanc, I. De Chazeron, J. Lesturgeon, C. Lançon, H. Caci, R.-P. Garay, and P.-M. Llorca. 2011. "[Pharmacological management of anxiety in patients suffering from schizophrenia]." *L'Encéphale* 37 Suppl 1 (May): S83–89. doi:10.1016/j.encep.2010.08.009.
- Bayle, F. J., M. O. Krebs, C. Epelbaum, D. Levy, and P. Hardy. 2001. "Clinical Features of Panic Attacks in Schizophrenia." *European Psychiatry* 16 (6): 349–53.
- Bermazohn, Paul C., Linda Porto, Phyllis B. Arlow, Simcha Pollack, Roslyn Stronger, and Samuel G Siris. 2000. "At Issue: Hierarchical Diagnosis in Chronic Schizophrenia: A Clinical Study of Co-Occurring Syndromes." *Schizophrenia Bulletin* 26 (3): 517.
- Berry, Katherine, Sarah Ford, Lorna Jellicoe-Jones, and Gillian Haddock. 2013. "PTSD Symptoms Associated with the Experiences of Psychosis and Hospitalisation: A Review of the Literature." *Clinical Psychology Review* 33 (4): 526–38. doi:10.1016/j.cpr.2013.01.011.
- Birchwood, Max, Peter Trower, Kat Brunet, Paul Gilbert, Zaffer Iqbal, and Chris Jackson. 2007. "Social Anxiety and the Shame of Psychosis: A Study in First Episode Psychosis." *Behaviour Research and Therapy* 45 (5): 1025–37. doi:10.1016/j.brat.2006.07.011.
- Birgenheir, Denis G., Dara Ganoczy, and Nicholas W. Bowersox. 2014. "Service Utilization among Veterans with Schizophrenia and a Comorbid Anxiety Disorder." *Psychiatric Services*. <http://ps.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ps.201300316>.
- Blake, D. D., F. W. Weathers, L. M. Nagy, D. G Kaloupek, F. D. Gusman, D. S. Charney, and T. M. Keane. 1995. "The Development of a Clinician-Administered PTSD Scale." *Journal of Traumatic Stress* 8 (1): 75–90.
- Bland, Roger C., S. C. Newman, and H. Orn. 1987. "Schizophrenia." *Acta Psychiatrica*

Scandinavica 75 (4): 383–91.

Bleich-Cohen, Maya, Shahar Jamsky, Haggai Sharon, Ronit Weizman, Nathan Intrator, Michael Poyurovsky, and Talma Hendler. 2014. “Machine Learning fMRI Classifier Delineates Subgroups of Schizophrenia Patients.” *Schizophrenia Research* 160 (1-3): 196–200. doi:10.1016/j.schres.2014.10.033.

Bleuler, Eugen. 1911. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Unveränd. Neuaufl. der Ausg. Leipzig, Wien, Deuticke, 1911. Bibliothek der Psychoanalyse. Gießen: Psychosozial-Verl.

Bottas, Alexandra, Robert G. Cooke, and Margaret A. Richter. 2005. “Comorbidity and Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder in Schizophrenia: Is There Evidence for a Schizo-Obsessive Subtype of Schizophrenia?” *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 30 (3): 187.

Boyd, J. H., J. D. Burke, E. Gruenberg, C. E. Holzer, D. S. Rae, L. K. George, M. Karno, R. Stoltzman, L. McEvoy, and G. Nestadt. 1984. “Exclusion Criteria of DSM-III. A Study of Co-Occurrence of Hierarchy-Free Syndromes.” *Archives of General Psychiatry* 41 (10): 983–89.

Braga, Raphael J., Mauro V. Mendlowicz, Rogério P. Marrocos, and Ivan L. Figueira. 2005. “Anxiety Disorders in Outpatients with Schizophrenia: Prevalence and Impact on the Subjective Quality of Life.” *Journal of Psychiatric Research* 39 (4): 409–14. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.09.003.

Braga, Raphael J., Graham P. Reynolds, and Samuel G. Siris. 2013. “Anxiety Comorbidity in Schizophrenia.” *Psychiatry Research* 210 (1): 1–7. doi:10.1016/j.psychres.2013.07.030.

Byerly, Matthew, Wayne Goodman, Wilfred Acholonu, Rhiannon Bugno, and A. John Rush. 2005. “Obsessive Compulsive Symptoms in Schizophrenia: Frequency and Clinical Features.” *Schizophrenia Research* 76 (2-3): 309–16. doi:10.1016/j.schres.2005.02.004.

Calhoun, Patrick S., Hayden B. Bosworth, Karen A. Stechuchak, Jennifer Strauss, and Marian I. Butterfield. 2006. “The Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Quality of Life and Health Service Utilization among Veterans Who Have Schizophrenia.” *Journal of Traumatic Stress* 19 (3): 393–97. doi:10.1002/jts.20114.

Calhoun, Patrick S., Karen M. Stechuchak, Jennifer Strauss, Hayden B. Bosworth, Christine E. Marx, and Marian I. Butterfield. 2007. “Interpersonal Trauma, War Zone Exposure, and Posttraumatic Stress Disorder among Veterans with Schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 91 (1-3): 210–16. doi:10.1016/j.schres.2006.12.011.

Christopher Frueh, B., Anouk L. Grubaugh, Karen J. Cusack, Matthew O. Kimble, Jon D. Elhai, and Rebecca G. Knapp. 2009. “Exposure-Based Cognitive-Behavioral Treatment of PTSD in Adults with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Pilot Study.” *Journal of Anxiety Disorders* 23 (5): 665–75. doi:10.1016/j.janxdis.2009.02.005.

Ciapparelli, Antonio, Rosemma Paggini, Donatella Marazziti, Claudia Carmassi, Maria Bianchi, Claudia Taponocco, Giorgio Consoli, Valentina Lombardi, Gabriele Massimetti, and Liliana Dell’osso. 2007. “Comorbidity with Axis I Anxiety Disorders in Remitted Psychotic Patients 1 Year after Hospitalization.” *CNS Spectrums* 12 (12): 913–19.

Cosoff, Susan J., and R. Julian Hafner. 1998. “The Prevalence of Comorbid Anxiety in

Schizophrenia, Schizoaffective Disorder and Bipolar Disorder.” *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 32 (1): 67–72.

Craig, Thomas, Michael Y. Hwang, and Evelyn J. Bromet. 2002. “Obsessive-Compulsive and Panic Symptoms in Patients with First-Admission Psychosis.” *American Journal of Psychiatry*. <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.4.592>.

Crocq, M.-A, J. D Guelfi, Patrice Boyer, C. B Pull, Marie-Claire Pull-Erpelding, and American Psychiatric Publishing. 2013. *DSM-5 Manuel Diagnostique et Statistique Des Troubles Mentaux*. <http://site.ebrary.com/lib/ulaval/Doc?id=11140751>.

Cutler, J. L., and S. G. Siris. 1991. “‘Panic-like’ Symptomatology in Schizophrenic and Schizoaffective Patients with Postpsychotic Depression: Observations and Implications.” *Comprehensive Psychiatry* 32 (6): 465–73.

Davidson, J. R., N. L. Potts, E. A. Richichi, S. M. Ford, K. R. Krishnan, R. D. Smith, and W. Wilson. 1991. “The Brief Social Phobia Scale.” *The Journal of Clinical Psychiatry* 52 Suppl (November): 48–51.

de Bont, Paul AJM, Agnes van Minnen, and Ad de Jongh. 2013. “Treating PTSD in Patients with Psychosis: A within-Group Controlled Feasibility Study Examining the Efficacy and Safety of Evidence-Based PE and EMDR Protocols.” *Behavior Therapy* 44 (4): 717–30.

de Haan, Lieuwe, Britt Hoogenboom, Nico Beuk, Therese van Amelsvoort, D. H. Linszen, and others. 2005. “Obsessive-Compulsive Symptoms and Positive, Negative, and Depressive Symptoms in Patients with Recent-Onset Schizophrenic Disorders.” *Canadian Journal of Psychiatry* 50 (9): 519–24.

de Haan, Lieuwe, Bouke Sterk, Luuk Wouters, and Don H. Linszen. 2013. “The 5-Year Course of Obsessive-Compulsive Symptoms and Obsessive-Compulsive Disorder in First-Episode Schizophrenia and Related Disorders.” *Schizophrenia Bulletin* 39 (1): 151–60.

Devi, Sugnyani, Naren P. Rao, Suresh Badamath, C.R. Chandrashekhar, and Y.C. Janardhan Reddy. 2015. “Prevalence and Clinical Correlates of Obsessive-compulsive Disorder in Schizophrenia.” *Comprehensive Psychiatry* 56 (January): 141–48. doi:10.1016/j.comppsy.2014.09.015.

Devulapalli, Kavi K., Jeffrey A. Welge, and Henry A. Nasrallah. 2008. “Temporal Sequence of Clinical Manifestation in Schizophrenia with Co-Morbid OCD: Review and Meta-Analysis.” *Psychiatry Research* 161 (1): 105–8. doi:10.1016/j.psychres.2008.01.013.

Docherty, Anna R., Michael J. Coleman, Xiawei Tu, Curtis K. Deutsch, Nancy R. Mendell, and Deborah L. Levy. 2012. “Comparison of Putative Intermediate Phenotypes in Schizophrenia Patients with and without Obsessive-Compulsive Disorder: Examining Evidence for the Schizo-Obsessive Subtype.” *Schizophrenia Research* 140 (1-3): 83–86. doi:10.1016/j.schres.2012.06.033.

Dowling, F. G., M. T. Pato, and C. N. Pato. 1995. “Comorbidity of Obsessive-Compulsive and Psychotic Symptoms: A Review.” *Harvard Review of Psychiatry* 3 (2): 75–83.

Duke, Lisa A., Daniel N. Allen, Sylvia A. Ross, Gregory P. Strauss, and Jason Schwartz. 2010. “Neurocognitive Function in Schizophrenia with Comorbid Posttraumatic Stress Disorder.” *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 32 (7): 737–51. doi:10.1080/13803390903512660.

- Ehlers, A., and D. M. Clark. 2000. "A Cognitive Model of Posttraumatic Stress Disorder." *Behaviour Research and Therapy* 38 (4): 319–45.
- Eisen, Jane L., Douglas A. Beer, Michele T. Pato, Terri A. Venditto, and Steven A. Rasmussen. 1997. "Obsessive-Compulsive Disorder in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder." *American Journal of Psychiatry* 154 (2): 271–73.
- Fan, Xiaoduo, David C. Henderson, Dana D. Nguyen, Corinne Cather, Oliver Freudenreich, A. Eden Evins, Christina P. Borba, and Donald C. Goff. 2008. "Posttraumatic Stress Disorder, Cognitive Function and Quality of Life in Patients with Schizophrenia." *Psychiatry Research* 159 (1-2): 140–46. doi:10.1016/j.psychres.2007.10.012.
- Faragian, Sarit, Camil Fuchs, Artashes Pashinian, Ronit Weizman, Abraham Weizman, and Michael Poyurovsky. 2012. "Age-of-Onset of Schizophrenic and Obsessive-Compulsive Symptoms in Patients with Schizo-Obsessive Disorder." *Psychiatry Research* 197 (1-2): 19–22. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.024.
- Faragian, Sarit, Rena Kurs, and Michael Poyurovsky. 2008. "Insight into Obsessive-Compulsive Symptoms and Awareness of Illness in Adolescent Schizophrenia Patients with and without OCD." *Child Psychiatry and Human Development* 39 (1): 39–48. doi:10.1007/s10578-007-0069-2.
- Faragian, Sarit, Artashes Pashinian, Camil Fuchs, and Michael Poyurovsky. 2009. "Obsessive-compulsive Symptom Dimensions in Schizophrenia Patients with Comorbid Obsessive-compulsive Disorder." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33 (6): 1009–12. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.05.008.
- First, M.B., R.L. Spitzer, M. Gibbon, and J.B. Williams. 1998. "Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders — Patient Edition (SCID-I/P V and SCID-I/NP Version 2.0)." American Psychiatric Publishing.
- Fish, F. 1984. *Schizophrenia, 3rd Ed.* Baltimore: Williams & Wilkins.
- Foa, E. B., M. J. Kozak, W. K. Goodman, E. Hollander, M. A. Jenike, and S. A. Rasmussen. 1995. "DSM-IV Field Trial: Obsessive-Compulsive Disorder." *The American Journal of Psychiatry* 152 (1): 90–96. doi:10.1176/ajp.152.1.90.
- Foa, Edna B., Laurie Cashman, Lisa H. Jaycox, and Kevin Perry. 1997. "The Validation of a Self-Report Measure of Posttraumatic Stress Disorder." Product Page. http://www.rand.org/pubs/external_publications/EP19971201.html.
- Foa, Edna B., Elizabeth Hembree, and Barbara Rothbaum. 2007. *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Therapist Guide: Emotional processing of traumatic experiences.* Oxford ; New York: OUP USA.
- Foa, Edna B., David S. Riggs, Constance V. Dancu, and Barbara O. Rothbaum. 1993. "Reliability and Validity of a Brief Instrument for Assessing Post-Traumatic Stress Disorder." *Journal of Traumatic Stress* 6 (4): 459–73. doi:10.1002/jts.2490060405.
- Focseneanu, B. E., I. Dobrescu, G. Marian, and V. Rusanu. 2015. "Neurological Soft Signs in Early Stage of Schizophrenia Associated with Obsessive-Compulsive Disorder." *Journal of Medicine and Life* 8 (Spec Issue): 74.

- Fontenelle, Leonardo F., Ashleigh Lin, Christos Pantelis, Stephen J. Wood, Barnaby Nelson, and Alison R. Yung. 2011. "A Longitudinal Study of Obsessive-Compulsive Disorder in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis." *Journal of Psychiatric Research* 45 (9): 1140–45. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.03.005.
- Fontenelle, Leonardo F., Ashleigh Lin, Christos Pantelis, Stephen J. Wood, Barnaby Nelson, and Alison R. Yung. 2012. "Markers of Vulnerability to Obsessive-Compulsive Disorder in an Ultra-High Risk Sample of Patients Who Developed Psychosis: OCD in Psychosis." *Early Intervention in Psychiatry* 6 (2): 201–6. doi:10.1111/j.1751-7893.2012.00357.x.
- Freeman, D., P. A. Garety, and E. Kuipers. 2001. "Persecutory Delusions: Developing the Understanding of Belief Maintenance and Emotional Distress." *Psychological Medicine* 31 (7): 1293–1306.
- Frías, Álvaro, Cárol Palma, Núria Farriols, Carolina Becerra, Ana Álvarez, and José Cañete. 2014. "Neuropsychological Profile and Treatment-Related Features among Patients with Comorbidity between Schizophrenia Spectrum Disorder and Obsessive-compulsive Disorder: Is There Evidence for a 'schizo-Obsessive' Subtype?" *Psychiatry Research* 220 (3): 846–54. doi:10.1016/j.psychres.2014.10.003.
- Frías, Álvaro, Cárol Palma, Núria Farriols, Ana Salvador, Judit Bonet, and Inma Bernáldez. 2014. "Psychopathology and Quality of Life among Patients with Comorbidity between Schizophrenia Spectrum Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: No Evidence for a 'schizo-Obsessive' Subtype." *Comprehensive Psychiatry* 55 (5): 1165–73. doi:10.1016/j.comppsy.2014.03.016.
- Friedman, M. J., C. K. Schneiderman, A. N. West, and J. A. Corson. 1986. "Measurement of Combat Exposure, Posttraumatic Stress Disorder, and Life Stress among Vietnam Combat Veterans." *The American Journal of Psychiatry* 143 (4): 537–39. doi:10.1176/ajp.143.4.537.
- Garvey, Michael, Russell Noyes, Dorothy Anderson, and Brian Cook. 1991. "Examination of Comorbid Anxiety in Psychiatric Inpatients." *Comprehensive Psychiatry* 32 (4): 277–82.
- Gearon, Jean S., Alan S. Bellack, and Wendy N. Tenhula. 2004. "Preliminary Reliability and Validity of the Clinician-Administered PTSD Scale for Schizophrenia." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 72 (1): 121–25. doi:10.1037/0022-006X.72.1.121.
- Gearon, Jean S., Stacey I. Kaltman, Clayton Brown, and Alan S. Bellack. 2003. "Traumatic Life Events and PTSD among Women with Substance Use Disorders and Schizophrenia." *Psychiatric Services*. <http://ps.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ps.54.4.523>.
- Gershon, E. S., J. Hamovit, J. J. Guroff, E. Dibble, J. F. Leckman, W. Sceery, S. D. Targum, J. I. Nurnberger, L. R. Goldin, and W. E. Bunney. 1982. "A Family Study of Schizoaffective, Bipolar I, Bipolar II, Unipolar, and Normal Control Proband." *Archives of General Psychiatry* 39 (10): 1157–67.
- Goodman, Craig, Boris Finkel, Mahmud Naser, Piter Andreyev, Yehoshua Segev, Rena Kurs, Yuval Melamed, and Avi Bleich. 2007. "Neurocognitive Deterioration in Elderly Chronic Schizophrenia Patients with and without PTSD." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 195 (5): 415–20.
- Goodman, W. K., L. H. Price, S. A. Rasmussen, C. Mazure, R. L. Fleischmann, C. L. Hill, G. R. Heninger, and D. S. Charney. 1989. "The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, Use, and Reliability." *Archives of General Psychiatry* 46 (11): 1006–11.

- Goodwin, Renee D., Xavier F. Amador, Dolores Malaspina, Scott A. Yale, Raymond R. Goetz, and Jack M. Gorman. 2003. "Anxiety and Substance Use Comorbidity among Inpatients with Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 61 (1): 89–95. doi:10.1016/S0920-9964(02)00292-X.
- Gumley, Andrew, Margaret O'grady, Kevin Power, and Matthias Schwannauer. 2004. "Negative Beliefs about Self and Illness: A Comparison of Individuals with Psychosis with or without Comorbid Social Anxiety Disorder." *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 38 (11-12): 960–64. doi:10.1111/j.1440-1614.2004.01487.x.
- Hallam, R. S., and R. J. Hafner. 1978. "Fears of Phobic Patients: Factor Analyses of Self-Report Data." *Behaviour Research and Therapy* 16 (1): 1–6.
- Halperin, S., P. Nathan, P. Drummond, and D. Castle. 2000. "A Cognitive-Behavioural, Group-Based Intervention for Social Anxiety in Schizophrenia." *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34 (5): 809–13.
- Hamilton, M. 1959. "The Assessment of Anxiety States by Rating." *The British Journal of Medical Psychology* 32 (1): 50–55.
- Hamilton, M. 1980. "Rating Depressive Patients." *The Journal of Clinical Psychiatry* 41 (12 Pt 2): 21–24.
- Heun, R., and W. Maier. 1995. "Relation of Schizophrenia and Panic Disorder: Evidence from a Controlled Family Study." *American Journal of Medical Genetics* 60 (2): 127–32.
- Higuchi, Hisashi, Mitsuhiro Kamata, Masaki Yoshimoto, Tetsuo Shimisu, and Yasuo Hishikawa. 1999. "Panic Attacks in Patients with Chronic Schizophrenia: A Complication of Long-Term Neuroleptic Treatment." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 53 (1): 91–94.
- Hooper, Lisa M., Patricia Stockton, Janice L. Krupnick, and Bonnie L. Green. 2011. "Development, Use, and Psychometric Properties of the Trauma History Questionnaire." *Journal of Loss and Trauma* 16 (3): 258–83. doi:10.1080/15325024.2011.572035.
- Huppert, Jonathan D., and Thomas E. Smith. 2005. "Anxiety and Schizophrenia: The Interaction of Subtypes of Anxiety and Psychotic Symptoms." *CNS Spectrums* 10 (9): 721–31.
- Jackson, Chris, Claire Knott, Amanda Skeate, and Max Birchwood. 2004. "The Trauma of First Episode Psychosis: The Role of Cognitive Mediation." *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 38 (5): 327–33. doi:10.1111/j.1440-1614.2004.01359.x.
- Jones, Vanessa, and Craig Steel. 2014. "Examining Vulnerability to Involuntary Memories in Schizophrenia Comorbid with Post-Traumatic Stress Disorder." *Schizophrenia Research* 152 (2-3): 487–89. doi:10.1016/j.schres.2013.11.034.
- Juven-Wetzler, Albeta, Leah Fostick, Shlomit Cwikel-Hamzany, Evgenya Balaban, and Joseph Zohar. 2014. "Treatment with Ziprasidone for Schizophrenia Patients with OCD." *European Neuropsychopharmacology* 24 (9): 1454–62. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.014.
- Kahn, Jeffrey P, and John R Meyers. 2000. "Treatment of Comorbid Panic Disorder and Schizophrenia: Evidence for a Panic Psychosis." *Psychiatric Annals* 30 (1): 29–33. doi:10.3928/0048-5713-20000101-08.

- Karatzias, Thanos, Andrew Gumley, Kevin Power, and Margaret O'Grady. 2007. "Illness Appraisals and Self-Esteem as Correlates of Anxiety and Affective Comorbid Disorders in Schizophrenia." *Comprehensive Psychiatry* 48 (4): 371–75. doi:10.1016/j.comppsy.2007.02.005.
- Kayahan, Bulent, Ozgur Ozturk, Baybars Veznedaroglu, and Defne Eraslan. 2005. "Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: Prevalance and Clinical Correlates." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 59 (3): 291–95.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, and L. A. Opler. 1987. "The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 13 (2): 261–76.
- Kessler, Ronald C., Howard Birnbaum, Olga Demler, Ian R.H. Falloon, Elizabeth Gagnon, Margaret Guyer, Mary J. Howes, et al. 2005. "The Prevalence and Correlates of Nonaffective Psychosis in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." *Biological Psychiatry* 58 (8): 668–76. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.034.
- Kingsep, Patrick, Paula Nathan, and David Castle. 2003. "Cognitive Behavioural Group Treatment for Social Anxiety in Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 63 (1-2): 121–29.
- Kozak, M. J., and E. B. Foa. 1994. "Obsessions, Overvalued Ideas, and Delusions in Obsessive-Compulsive Disorder." *Behaviour Research and Therapy* 32 (3): 343–53.
- Krüger, Stephanie, Peter Bräunig, Jürgen Höffler, Gerald Shugar, Ingrid Börner, and Julia Langkrär. 2000. "Prevalence of Obsessive-Compulsive Disorder in Schizophrenia and Significance of Motor Symptoms." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. <http://neuro.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.12.1.16>.
- Labbate, Lawrence A., P. Christopherson Young, and George W. Arana. 1999. "Panic Disorder in Schizophrenia." *Canadian Journal of Psychiatry* 44: 488–90.
- Lehoux, Catherine, Marie-Hélène Gobeil, Andrée-Anne Lefebvre, Michel Maziade, and Marc-André Roy. 2009. "The Five-Factor Structure of the PANSS: A Critical Review of Its Consistency Across Studies." *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 3 (2): 103–10. doi:10.3371/CSRP.3.2.5.
- Levine, J. B., S. A. Gruber, A. A. Baird, and D. Yurgelun-Todd. 1998. "Obsessive-Compulsive Disorder among Schizophrenic Patients: An Exploratory Study Using Functional Magnetic Resonance Imaging Data." *Comprehensive Psychiatry* 39 (5): 308–11.
- Liebowitz, M. R. 1987. "Social Phobia." *Modern Problems of Pharmacopsychiatry* 22: 141–73.
- Lommen, Miriam J. J., and Kathleen Restifo. 2009. "Trauma and Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder." *Community Mental Health Journal* 45 (6): 485–96. doi:10.1007/s10597-009-9248-x.
- Lowengrub, Katherine Moss, Rafael Stryjer, Moshe Birger, and Iulian Iancu. 2015. "Social Anxiety Disorder Comorbid with Schizophrenia: The Importance of Screening for This Under Recognized and Under Treated Condition." *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 52 (1): 40–45.
- Lysaker, Paul H., Philip T. Yanos, Jared Outcalt, and David Roe. 2010. "Association of Stigma, Self-Esteem, and Symptoms with Concurrent and Prospective Assessment of Social Anxiety in

- Schizophrenia.” *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 4 (1): 41–48. doi:10.3371/CSRP.4.1.3.
- Mattai, Anand A., Julia Tossell, Deanna K. Greenstein, Anjene Addington, Liv S. Clasen, Michele C. Gornick, Jeffrey Seal, et al. 2006. “Sleep Disturbances in Childhood-Onset Schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 86 (1-3): 123–29. doi:10.1016/j.schres.2006.04.020.
- Mattick, R. P., and J. C. Clarke. 1998. “Development and Validation of Measures of Social Phobia Scrutiny Fear and Social Interaction Anxiety.” *Behaviour Research and Therapy* 36 (4): 455–70.
- Mazeh, Doron, Ehud Bodner, Ronit Weizman, Yael Delayahu, Alexander Cholostoy, Tatiana Martin, and Yoram Barak. 2009. “Co-Morbid Social Phobia in Schizophrenia.” *The International Journal of Social Psychiatry* 55 (3): 198–202. doi:10.1177/0020764008093447.
- McReynolds, Paul. 1960. “Anxiety, Perception, and Schizophrenia.” In *The Etiology of Schizophrenia*, 248–92. Oxford, England: Basic Books.
- Mednick, S. A. 1958. “A Learning Theory Approach to Research in Schizophrenia.” *Psychological Bulletin* 55 (5): 316–27.
- Meier, Sandra M., Liselotte Petersen, Marianne G Pedersen, Mikkel C. B. Arendt, Philip R. Nielsen, Manuel Mattheisen, Ole Mors, and Preben B. Mortensen. 2014. “Obsessive-Compulsive Disorder as a Risk Factor for Schizophrenia: A Nationwide Study.” *JAMA Psychiatry* 71 (11): 1215. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1011.
- Meyer, H., T. Taiminen, T. Vuori, A. Aijälä, and H. Helenius. 1999. “Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Related to Psychosis and Acute Involuntary Hospitalization in Schizophrenic and Delusional Patients.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 187 (6): 343–52.
- Meyer, T. J., M. L. Miller, R. L. Metzger, and T. D. Borkovec. 1990. “Development and Validation of the Penn State Worry Questionnaire.” *Behaviour Research and Therapy* 28 (6): 487–95.
- Michail, Maria, and Max Birchwood. 2009. “Social Anxiety Disorder in First-Episode Psychosis: Incidence, Phenomenology and Relationship with Paranoia.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 195 (3): 234–41. doi:10.1192/bjp.bp.108.053124.
- Michail, Maria, and Max Birchwood. 2014. “Social Anxiety in First-Episode Psychosis: The Role of Childhood Trauma and Adult Attachment.” *Journal of Affective Disorders* 163 (July): 102–9. doi:10.1016/j.jad.2014.03.033.
- Mollica, R. F., Y. Caspi-Yavin, P. Bollini, T. Truong, S. Tor, and J. Lavelle. 1992. “The Harvard Trauma Questionnaire. Validating a Cross-Cultural Instrument for Measuring Torture, Trauma, and Posttraumatic Stress Disorder in Indochinese Refugees.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 180 (2): 111–16.
- Morrison, Anthony P., Lucy Frame, and Warren Larkin. 2003. “Relationships between Trauma and Psychosis: A Review and Integration.” *British Journal of Clinical Psychology* 42 (4): 331–53.
- Mueser, K. T., and R. W. Butler. 1987. “Auditory Hallucinations in Combat-Related Chronic Posttraumatic Stress Disorder.” *The American Journal of Psychiatry* 144 (3): 299–302. doi:10.1176/ajp.144.3.299.
- Mukhopadhyaya, K., R. Krishnaiah, T. Taye, A. Nigam, A. Bailey, T. Sivakumaran, and N. Fineberg.

2009. "Obsessive-Compulsive Disorder in UK Clozapine-Treated Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: A Cause for Clinical Concern." *Journal of Psychopharmacology* 23 (1): 6–13. doi:10.1177/0269881108089582.

Nebioglu, Melike, and Abdurrahman Altindag. 2009. "The Prevalence of Comorbid Anxiety Disorders in Outpatients with Schizophrenia." *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 13 (4): 312–17. doi:10.3109/13651500903094559.

Nechmad, Allon, Gideon Ratzoni, Michael Poyurovsky, Sorin Meged, Gideon Avidan, Camil Fuchs, Yuval Bloch, and Ronit Weizman. 2003. "Obsessive-Compulsive Disorder in Adolescent Schizophrenia Patients." *American Journal of Psychiatry*. <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.5.1002>.

Niehaus, Dana JH, Liezl Koen, Jacqueline Muller, Claudine Laurent, Dan J. Stein, Christine Lochner, Soraya Seedat, et al. 2008. "Obsessive Compulsive Disorder-Prevalence in Xosa-Speaking Schizophrenia Patients." *South African Medical Journal* 95 (2): 120.

Nurnberger, J. I., M. C. Blehar, C. A. Kaufmann, C. York-Cooler, S. G. Simpson, J. Harkavy-Friedman, J. B. Severe, D. Malaspina, and T. Reich. 1994. "Diagnostic Interview for Genetic Studies. Rationale, Unique Features, and Training. NIMH Genetics Initiative." *Archives of General Psychiatry* 51 (11): 849–59; discussion 863–64.

Ohta, Masayuki, Masahiro Kokai, and Yoshio Morita. 2003. "Features of Obsessive–compulsive Disorder in Patients Primarily Diagnosed with Schizophrenia." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 (1): 67–74.

Öngür, Dost, and Donald C. Goff. 2005. "Obsessive–compulsive Symptoms in Schizophrenia: Associated Clinical Features, Cognitive Function and Medication Status." *Schizophrenia Research* 75 (2-3): 349–62. doi:10.1016/j.schres.2004.08.012.

Öngür, Dost, Lewei Lin, and Bruce M. Cohen. 2009. "Clinical Characteristics Influencing Age at Onset in Psychotic Disorders." *Comprehensive Psychiatry* 50 (1): 13–19. doi:10.1016/j.comppsy.2008.06.002.

Overall, John E., and Donald R. Gorham. 1962. "The Brief Psychiatric Rating Scale." *Psychological Reports* 10 (3): 799–812. doi:10.2466/pr0.1962.10.3.799.

Owashi, Toshimi, Arimitsu Ota, Tempei Otsubo, Yuko Susa, and Kunitoshi Kamijima. 2010. "Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Symptoms in Japanese Inpatients with Chronic Schizophrenia – A Possible Schizophrenic Subtype." *Psychiatry Research* 179 (3): 241–46. doi:10.1016/j.psychres.2009.08.003.

Özdemir, Özey, Raşit Tükel, Nuray Türksoy, and Alp Üçok. 2003. "Clinical Characteristics in Obsessive-Compulsive Disorder with Schizophrenia." *Comprehensive Psychiatry* 44 (4): 311–16. doi:10.1016/S0010-440X(03)00093-2.

Pallanti, S., L. Quercioli, A. Rossi, and A. Pazzagli. 1999. "The Emergence of Social Phobia during Clozapine Treatment and Its Response to Fluoxetine Augmentation." *The Journal of Clinical Psychiatry* 60 (12): 819–23.

Pallanti, Stefano, Giovanni Castellini, Samuel R. Chamberlain, Leonardo Quercioli, Gaetano Zaccara, and Naomi A. Fineberg. 2009. "Cognitive Event-Related Potentials Differentiate

- Schizophrenia with Obsessive-Compulsive Disorder (schizo-OCD) from OCD and Schizophrenia without OC Symptoms.” *Psychiatry Research* 170 (1): 52–60. doi:10.1016/j.psychres.2008.11.002.
- Pallanti, Stefano, Leonardo Quercioli, and Eric Hollander. 2004. “Social Anxiety in Outpatients with Schizophrenia: A Relevant Cause of Disability.” *The American Journal of Psychiatry* 161 (1): 53–58. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.53.
- Patel, D. D., K. R. Laws, A. Padhi, J. M. Farrow, K. Mukhopadhaya, R. Krishnaiah, and N. A. Fineberg. 2010. “The Neuropsychology of the Schizo-Obsessive Subtype of Schizophrenia: A New Analysis.” *Psychological Medicine* 40 (06): 921–33. doi:10.1017/S0033291709991255.
- Peleikis, D. E., M. Varga, K. Sundet, S. Lorentzen, I. Agartz, and O. A. Andreassen. 2013. “Schizophrenia Patients with and without Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Have Different Mood Symptom Levels but Same Cognitive Functioning.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 127 (6): 455–63. doi:10.1111/acps.12041.
- Penn, D. L., D. A. Hope, W. Spaulding, and J. Kucera. 1994. “Social Anxiety in Schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 11 (3): 277–84.
- Picken, Alicia, and Nicholas Tarrier. 2011. “Trauma and Comorbid Posttraumatic Stress Disorder in Individuals with Schizophrenia and Substance Abuse.” *Comprehensive Psychiatry* 52 (5): 490–97. doi:10.1016/j.comppsy.2010.10.008.
- Poyurovsky, Michael, Josef Bergman, and Ronit Weizman. 2006. “Obsessive–compulsive Disorder in Elderly Schizophrenia Patients.” *Journal of Psychiatric Research* 40 (3): 189–91. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.03.009.
- Poyurovsky, Michael, Sarit Faragian, Vered Kleinman-Balush, Artashez Pashinian, Rena Kurs, and Camil Fuchs. 2007. “Awareness of Illness and Insight Into Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia Patients With Obsessive-Compulsive Disorder.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 195 (9): 765–68. doi:10.1097/NMD.0b013e318142ce67.
- Poyurovsky, Michael, Sarit Faragian, Artashes Pashinian, Aya Levi, Alexander Viosburd, Raphael Stryjer, Ronit Weizman, Camil Fuchs, and Abraham Weizman. 2007. “Neurological Soft Signs in Schizophrenia Patients with Obsessive-Compulsive Disorder.” *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 19 (2): 145–50. doi:10.1176/jnp.2007.19.2.145.
- Poyurovsky, Michael, Sarit Faragian, Adeeb Shabeta, and Anatoly Kosov. 2008. “Comparison of Clinical Characteristics, Co-Morbidity and Pharmacotherapy in Adolescent Schizophrenia Patients with and without Obsessive–compulsive Disorder.” *Psychiatry Research* 159 (1-2): 133–39. doi:10.1016/j.psychres.2007.06.010.
- Poyurovsky, Michael, Camil Fuchs, Sarit Faragian, Victoria Kriss, and others. 2006. “Preferential Aggregation of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders in Schizophrenia Patients with Obsessive-Compulsive Disorder.” *Canadian Journal of Psychiatry* 51 (12): 746.
- Poyurovsky, Michael, Camil Fuchs, and Abraham Weizman. 1999. “Obsessive-Compulsive Disorder in Patients with First-Episode Schizophrenia.” *American Journal of Psychiatry*. <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.156.12.1998>.
- Poyurovsky, Michael, Sophia Hramenkov, Victoria Isakov, Boris Rauchverger, Ilan Modai, Michael Schneidman, Camil Fuchs, and Abraham Weizman. 2001. “Obsessive–compulsive Disorder in

- Hospitalized Patients with Chronic Schizophrenia.” *Psychiatry Research* 102 (1): 49–57.
- Poyurovsky, Michael, Victoria Kriss, Gregory Weisman, Sarit Faragian, Michael Schneidman, Camil Fuchs, Abraham Weizman, and Ronit Weizman. 2005. “Familial Aggregation of Schizophrenia-Spectrum Disorders and Obsessive-Compulsive Associated Disorders in Schizophrenia Probands with and without OCD.” *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 133B (1): 31–36. doi:10.1002/ajmg.b.30148.
- Poyurovsky, Michael, Abraham Weizman, and Ronit Weizman. 2004. “Obsessive-Compulsive Disorder in Schizophrenia: Clinical Characteristics and Treatment.” *CNS Drugs* 18 (14): 989–1010.
- Priebe, S., M. Bröker, and S. Gunkel. 1998. “Involuntary Admission and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Schizophrenia Patients.” *Comprehensive Psychiatry* 39 (4): 220–24.
- Rajkumar, Ravi Philip, Y.C. Janardhan Reddy, and Thennarasu Kandavel. 2008. “Clinical Profile of ‘schizo-Obsessive’ Disorder: A Comparative Study.” *Comprehensive Psychiatry* 49 (3): 262–68. doi:10.1016/j.comppsy.2007.09.006.
- Rapp, Erica Kirsten, Mandi Lynn White-Ajmani, Daniel Antonius, Raymond Richard Goetz, Jill Martine Harkavy-Friedman, Adam Jonathan Savitz, Dolores Malaspina, and Jeffrey Paul Kahn. 2012. “Schizophrenia Comorbid with Panic Disorder: Evidence for Distinct Cognitive Profiles.” *Psychiatry Research* 197 (3): 206–11. doi:10.1016/j.psychres.2012.01.017.
- Resnick, Sandra G., Gary R. Bond, and Kim T. Mueser. 2003. “Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in People with Schizophrenia.” *Journal of Abnormal Psychology* 112 (3): 415–23. doi:10.1037/0021-843X.112.3.415.
- Ross, Randal G., Shari Heinlein, and Hope Tregellas. 2006. “High Rates of Comorbidity Are Found in Childhood-Onset Schizophrenia.” *Schizophrenia Research* 88 (1-3): 90–95. doi:10.1016/j.schres.2006.07.006.
- Seedat, Soraya, Vega Fritelli, Piet Oosthuizen, Robin A. Emsley, and Dan J. Stein. 2007. “Measuring Anxiety in Patients with Schizophrenia.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 195 (4): 320–24. doi:10.1097/01.nmd.0000253782.47140.ac.
- Sevincok, L, A Akoglu, and F Kokcu. 2007. “Suicidality in Schizophrenic Patients with and without Obsessive-Compulsive Disorder.” *Schizophrenia Research* 90 (1-3): 198–202. doi:10.1016/j.schres.2006.09.023.
- Sevincok, Levent, Aybars Akoglu, and Hülya Arslantas. 2006. “Schizo-Obsessive and Obsessive-Compulsive Disorder: Comparison of Clinical Characteristics and Neurological Soft Signs.” *Psychiatry Research* 145 (2-3): 241–48. doi:10.1016/j.psychres.2005.11.010.
- Sevincok, Levent, Aybars Akoglu, Beyza Topaloglu, and Hülya Arslantas. 2004. “Neurological Soft Signs in Schizophrenic Patients with Obsessive-compulsive Disorder.” *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 58 (3): 274–79.
- Shapiro, Francine. 2001. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): Basic Principles, Protocols, and Procedures, 2nd Edition*. 2 edition. New York: The Guilford Press.
- Shaw, K., A. McFarlane, and C. Bookless. 1997. “The Phenomenology of Traumatic Reactions to Psychotic Illness.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 185 (7): 434–41.

- Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker, and G. C. Dunbar. 1998. "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10." *The Journal of Clinical Psychiatry* 59 Suppl 20: 22–33;quiz 34–57.
- Sim, K, T Chua, Y Chan, R Mahendran, and S Chong. 2006. "Psychiatric Comorbidity in First Episode Schizophrenia: A 2 Year, Longitudinal Outcome Study☆." *Journal of Psychiatric Research* 40 (7): 656–63. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.06.008.
- Sin, Gwen-Li, Edimansyah Abidin, Jimmy Lee, Lye-Yin Poon, Swapna Verma, and Siow-Ann Chong. 2010. "Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder in First-Episode Psychosis: Prevalence of PTSD in FEP." *Early Intervention in Psychiatry* 4 (4): 299–304. doi:10.1111/j.1751-7893.2010.00199.x.
- Stampfer, H. G. 1990. "“Negative Symptoms’: A Cumulative Trauma Stress Disorder?" *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 24 (4): 516–28.
- Steel, Craig, David Fowler, and Emily A. Holmes. 2005. "Trauma-Related Intrusions and Psychosis: An Information Processing Account." *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 33 (02): 139–52. doi:10.1017/S1352465804001924.
- Steel, Craig, Gillian Haddock, Nicholas Tarrier, Alicia Picken, and Christine Barrowclough. 2011. "Auditory Hallucinations and Posttraumatic Stress Disorder Within Schizophrenia and Substance Abuse." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 199 (9): 709–11. doi:10.1097/NMD.0b013e318229d6e8.
- Stein, Dan J. 2005. "Generalized Anxiety Disorder: Rethinking Diagnosis and Rating." *CNS Spectrums* 10 (12): 930–34.
- Strakowski, S. M., P. E. Keck, S. L. McElroy, H. S. Lonczak, and S. A. West. 1995. "Chronology of Comorbid and Principal Syndromes in First-Episode Psychosis." *Comprehensive Psychiatry* 36 (2): 106–12.
- Strauss, G P., L. A. Duke, S. A. Ross, and D. N. Allen. 2011. "Posttraumatic Stress Disorder and Negative Symptoms of Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 37 (3): 603–10. doi:10.1093/schbul/sbp122.
- Strauss, J.L., P.S. Calhoun, C.E. Marx, K.M. Stechuchak, E.Z. Oddone, M.S. Swartz, and M.I. Butterfield. 2006. "Comorbid Posttraumatic Stress Disorder Is Associated with Suicidality in Male Veterans with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder." *Schizophrenia Research* 84 (1): 165–69. doi:10.1016/j.schres.2006.02.010.
- Sutliff, Stephanie, Marc-André Roy, and Amélie M. Achim. 2015. "Social Anxiety Disorder in Recent Onset Schizophrenia Spectrum Disorders: The Relation with Symptomatology, Anxiety, and Social Rank." *Psychiatry Research* 227 (1): 39–45. doi:10.1016/j.psychres.2015.02.017.
- Swets, Marije, Jack Dekker, Katelijne van Emmerik-van Oortmerssen, Geert E. Smid, Filip Smit, Lieuwe de Haan, and Robert A. Schoevers. 2014. "The Obsessive Compulsive Spectrum in Schizophrenia, a Meta-Analysis and Meta-Regression Exploring Prevalence Rates." *Schizophrenia Research* 152 (2-3): 458–68. doi:10.1016/j.schres.2013.10.033.
- Tarrier, Nicholas, and Alicia Picken. 2011. "Co-Morbid PTSD and Suicidality in Individuals with

- Schizophrenia and Substance and Alcohol Abuse.” *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 46 (11): 1079–86. doi:10.1007/s00127-010-0277-0.
- Tibbo, Philip, Jennifer Swainson, Pierre Chue, and Jean-Michel LeMelledo. 2003. “Prevalence and Relationship to Delusions and Hallucinations of Anxiety Disorders in Schizophrenia.” *Depression and Anxiety* 17 (2): 65–72. doi:10.1002/da.10083.
- Tibbo, Philip, and Lorne Warneke. 1999. “Obsessive-Compulsive Disorder in Schizophrenia: Epidemiologic and Biologic Overlap.” *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 24 (1): 15.
- Tibbo, P., M. Kroetsch, P. Chue, and L. Warneke. 2000. “Obsessive–compulsive Disorder in Schizophrenia.” *Journal of Psychiatric Research* 34 (2): 139–46.
- Tollefson, G. D., and T. M. Sanger. 1999. “Anxious-Depressive Symptoms in Schizophrenia: A New Treatment Target for Pharmacotherapy?” *Schizophrenia Research* 35 Suppl (March): S13–21.
- Tsai, Jack, and Robert A. Rosenheck. 2013. “Psychiatric Comorbidity among Adults with Schizophrenia: A Latent Class Analysis.” *Psychiatry Research* 210 (1): 16–20. doi:10.1016/j.psychres.2013.05.013.
- Tsuang, M. T., M. J. Lyons, and S. V. Faraone. 1990. “Heterogeneity of Schizophrenia. Conceptual Models and Analytic Strategies.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 156 (January): 17–26.
- Tumkaya, Selim, Filiz Karadag, Nalan K. Oguzhanoglu, Cigdem Tekkanat, Gulfizar Varma, Osman Ozdel, and Figen Ateşçi. 2009. “Schizophrenia with Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder with Poor Insight: A Neuropsychological Comparison.” *Psychiatry Research* 165 (1-2): 38–46. doi:10.1016/j.psychres.2007.07.031.
- Turnbull, G, and P. Bebbington. 2001. “Anxiety and the Schizophrenic Process: Clinical and Epidemiological Evidence.” *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 36 (5): 235–43.
- Turner, Michelle H., Mark Bernard, Max Birchwood, Chris Jackson, and Chris Jones. 2013. “The Contribution of Shame to Post-Psychotic Trauma.” *British Journal of Clinical Psychology* 52 (2): 162–82. doi:10.1111/bjc.12007.
- Turner, Samuel M., Deborah C. Beidel, Constance V. Dancu, and Melinda A. Stanley. 1989. “An Empirically Derived Inventory to Measure Social Fears and Anxiety: The Social Phobia and Anxiety Inventory.” *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1 (1): 35–40. doi:10.1037/1040-3590.1.1.35.
- Üçok, Alp, M. Emin Ceylan, Aysu Kıvrak Tihan, Sema Lapçin, Can Ger, and Raşit Tükel. 2011. “Obsessive Compulsive Disorder and Symptoms May Have Different Effects on Schizophrenia.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35 (2): 429–33. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.021.
- Uçok, A., R. Tükel, G. Ozgen, M. Saylan, and G. Uzuner. 2006. “[Frequency of obsessive compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia: importance for prognosis].” *L'Encéphale* 32 (1 Pt 1): 41–44.
- Ulas, Halis, Koksal Alptekin, Berna Binnur Akdede, Mevhibe Tumuklu, Yıldız Akvardar, Arzu Kitis, and Selma Polat. 2007. “Panic Symptoms in Schizophrenia: Comorbidity and Clinical

Correlates: Panic Symptoms and Schizophrenia.” *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61 (6): 678–80. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01724.x.

Ulaş, Halis, Selma Polat, Berna Binnur Akdede, and Köksal Alptekin. 2010. “Impact of Panic Attacks on Quality of Life among Patients with Schizophrenia.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34 (7): 1300–1305. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.07.014.

Van Dael, F., J. van Os, R. de Graaf, M. ten Have, L. Krabbendam, and I. Myin-Germeys. 2011. “Can Obsessions Drive You Mad? Longitudinal Evidence That Obsessive-Compulsive Symptoms Worsen the Outcome of Early Psychotic Experiences: Can Obsessions Drive You Mad?” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123 (2): 136–46. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01609.x.

Vogel, Matthias, Carsten Spitzer, Sven Barnow, Harald J. Freyberger, and Hans Jürgen Grabe. 2006. “The Role of Trauma and PTSD-Related Symptoms for Dissociation and Psychopathological Distress in Inpatients with Schizophrenia.” *Psychopathology* 39 (5): 236–42. doi:10.1159/000093924.

Voges, Marcia, and Jean Addington. 2005. “The Association between Social Anxiety and Social Functioning in First Episode Psychosis.” *Schizophrenia Research* 76 (2-3): 287–92. doi:10.1016/j.schres.2005.01.001.

Watson, C. G., M. P. Juba, V. Manifold, T. Kucala, and P. E. Anderson. 1991. “The PTSD Interview: Rationale, Description, Reliability, and Concurrent Validity of a DSM-III-Based Technique.” *Journal of Clinical Psychology* 47 (2): 179–88.

Weathers, F. W., B. T. Litz, D. S. Herman, J. A. Huska, and T. M. Keane. 1993. “The PTSD Checklist (PCL): Reliability, Validity, and Diagnostic Utility.”

Weiss, Daniel S. 1996. “The Impact of Event Scale: Revised.” In *Cross-Cultural Assessment of Psychological Trauma and PTSD*, edited by Professor John P. Wilson and Professor Catherine So-kum Tang, 219–38. International and Cultural Psychology Series. Springer US. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-70990-1_10.

White, Ross G., and Andrew I. Gumley. 2009. “Postpsychotic Posttraumatic Stress Disorder: Associations With Fear of Recurrence and Intolerance of Uncertainty.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 197 (11): 841–49. doi:10.1097/NMD.0b013e3181bea625.

Williams, Janet B. W., and Kenneth A. Kobak. 2008. “Development and Reliability of a Structured Interview Guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA).” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 192 (1): 52–58. doi:10.1192/bjp.bp.106.032532.

World Health Organization. 1999. “Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (version 2.1).”

LA COMORBIDITÉ ENTRE TROUBLES DU SPECTRE DE LA SCHIZOPHRÉNIE ET TROUBLES ANXIEUX, REVUE DE LA LITTÉRATURE

Résumé : La comorbidité psychiatrique est un concept complexe qui a fait l'objet de nombreuses réflexions depuis le début de la nosographie catégorielle. La schizophrénie est un trouble multidimensionnel. L'anxiété est un symptôme fréquemment retrouvé dans les troubles du spectre de schizophrénie et est considérée comme un indicateur prédictif de rechute. Les objectifs de ce travail sont d'étudier les troubles anxieux (trouble anxiété sociale, trouble panique, trouble stress post-traumatique, trouble obsessionnel-compulsif, trouble agoraphobie, trouble anxiété généralisée, trouble phobie spécifique) et leur prévalence dans les troubles du spectre de la schizophrénie et d'explorer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des sujets présentant cette comorbidité. Pour réaliser ce travail, nous avons mené une revue de la littérature. Les résultats montrent que la littérature est très hétérogène selon le trouble anxieux étudié. La prévalence des troubles anxieux est plus importante parmi les troubles du spectre de la schizophrénie qu'au sein de la population générale. Les sujets présentant cette comorbidité affichent un profil clinique particulier, avec des caractéristiques spécifiques à chaque trouble anxieux. La littérature est pauvre concernant la prise en charge thérapeutique. La comorbidité des troubles, considérable en psychiatrie, pose la question d'un changement de paradigme, avec une approche corrélationnelle et un modèle dimensionnel pour rendre compte de la réalité clinique multimorbide.

Mots clés : trouble du spectre de la schizophrénie, trouble anxieux, comorbidité, trouble obsessionnel-compulsif, trouble stress post-traumatique, trouble anxiété sociale, trouble panique

COMORBIDITY BETWEEN SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS AND ANXIETY DISORDERS, A REVIEW

Abstract : Psychiatric comorbidity is a complex and debatable issue since the beginning of categorical nosography. Schizophrenia is a multidimensional disorder. Anxiety is common in schizophrenia spectrum disorders and is a cause of relapse. The objectives of this paper are to explore the prevalence of anxiety disorders (social anxiety disorder, panic disorder, posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, agoraphobia, generalized anxiety disorder, simple phobia) among subjects with schizophrenia spectrum disorders and to study their sociodemographic, clinical and therapeutic characteristics. For that purpose, we conducted a review of the literature. The results show that literature is very heterogeneous from one anxiety disorder to another. The prevalence of anxiety disorders is higher in schizophrenia spectrum disorders than in general population. Subjects with this comorbidity have a specific clinical profile, depending on the anxiety disorder. There are relatively few papers on therapeutic management. The substantial comorbidity in psychiatry raises the relevance of a new correlational and dimensional approach to better reflect multimorbid clinical reality.

Keywords : schizophrenia spectrum disorders, anxiety disorders, comorbidity, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, social anxiety disorder, panic disorder

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX – UFR DES SCIENCES MÉDICALES