

Université de Montréal
Faculté des études supérieures – Médecine

'Évolution à long terme de la schizophrénie dans un centre urbain canadien'

par Amal Abdel-Baki

11615538

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en Sciences Biomédicales
Décembre 2004

© Amal Abdel-Baki, 2004



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

‘Évolution à long terme de la schizophrénie dans un centre urbain canadien’

présenté par : Amal Abdel-Baki

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

président-rapporteur : Pierre-Paul Rompré

directeur de recherche : Alain Lesage

codirecteur : Luc Nicole

membre du jury : Pierre Landry

Résumé et mots-clés

Titre : Évolution à long terme de la schizophrénie dans un centre urbain canadien

Contexte : Il n'y a pas d'étude nord-américaine récente sur l'évolution à long-terme d'une cohorte de 1^{er} épisode de schizophrénie.

Objectif : Cette étude décrit l'évolution à long terme (10 à 16 ans) d'une cohorte d'incidence de 1^{er} épisode de schizophrénie (n=142) dans un centre urbain canadien.

Méthode : Évaluation rétrospective du fonctionnement social et clinique à différents temps, en utilisant les notes d'évolution d'un hôpital de secteur à Montréal. L'information sur l'utilisation des services et les décès fut complétée à l'aide de bases de données provinciales.

Résultats : À 10 à 16 ans, 33% des sujets avaient cessé leur suivi aux Services Psychiatriques Spécialisés de leur secteur. Le nombre de jours d'hospitalisation diminue considérablement après la première année. Le fonctionnement occupationnel et marital est généralement stable au cours du suivi mais l'autonomie en terme d'hébergement se détériore. Le taux de suicide est plus bas que ceux rapporté dans la littérature et les suicides se répartissent également à travers le suivi.

Conclusion : Même si la majorité des patients qui continue le suivi par les Services Psychiatriques Spécialisés après 10-16 ans ont un fonctionnement social pauvre à modéré, les données sur l'utilisation des services et des hospitalisations de même que le taux de suicide des sujets qui ne sont plus suivis semblent indiquer une possible meilleure évolution dans ce groupe.

Mots-Clés : Psychiatrie, épidémiologie, troubles mentaux sévères, prédicteurs d'évolution, psychose, fonctionnement

Résumé et mots clés en anglais

Title: Long-term outcome of schizophrenia in a canadian urban centre

Background: There are no recent North American studies of long-term outcome of first-episode schizophrenia.

Aim: To describe the long-term outcome (10-16 years) of a first-episode schizophrenia incidence cohort (n=142) in a Canadian urban centre.

Method: Clinical and social functioning at different time points was assessed retrospectively using case notes of a sectorised catchment-area hospital in Montreal. Services utilisation and deaths information were recorded using provincial databases.

Results: 33% of subjects quit the 'Catchment Area Specialised Psychiatric Services'. Hospitalisation days decreased considerably after the first year. Marital and occupational status were generally stable over time; autonomy in living arrangements worsened. Suicide rate is lower than reported in previous studies and occurred equally over time.

Conclusion: Although the majority of patients still attending specialised services after 10-16 years showed poor to moderate social functioning, data on services utilisation and suicide rate indicated a possibly better outcome for those who exited these services.

Key words: Psychiatry, severe mental illness, epidemiology, psychosis, functioning, predictors of outcome

TABLE DES MATIÈRES

Résumé et mots-clés	III
Résumé et mots clés en anglais	IV
Table des matières	V
Liste des tableaux	IX
Liste des figures	X
Liste des sigles et abréviations	XI
Remerciements	XII
1.0 Introduction	1
2.0 Revue de littérature	3
2.1 Description de la schizophrénie	3
2.2 Enjeux de l'évaluation de l'évolution dans la schizophrénie	3
2.2.1 Les biais de sélection lors de la constitution de l'échantillon	4
2.2.1.1 La représentativité de tous les cas de la population	4
a) Tous les cas du secteur géographique devraient être inclus	4
b) Inclusion de patients avec une présentation sévère et chronique de la maladie seulement	4
c) Inclusion de patients ayant été hospitalisés seulement	5
d) Attrition précoce des sujets à bon pronostic ou mauvais pronostic	5
2.2.1.2 Étape de la maladie	6
a) Grande variabilité de la durée de la maladie entre les sujets au début de l'étude	6
b) Inclusion de cohortes mixtes	6
2.2.1.3 Variabilité des critères diagnostiques de la maladie	7
2.2.2 Dimensions d'évolution, mesures et instruments	7
2.2.2.1 Dimensions d'évolution mesurées	7
2.2.2.2 Mesures et instruments de mesure	8
2.2.3 Différentes définitions de bonne ou mauvaise évolution	9

2.2.4	Durée des études	9
2.3	L'évolution globale : à court et long terme	10
2.3.1	Évolution fonctionnelle et sociale	11
2.3.2	Rechutes, réhospitalisations et utilisation des services de santé mentale	11
2.3.3	Responsabilité parentale	12
2.3.4	Détérioration, amélioration ou stabilité?	12
2.4	Facteurs liés à l'évolution	13
2.4.1	Facteurs prédicteurs de l'évolution	13
2.4.1.1	Le sexe, l'âge au début des symptômes, le statut marital, le fonctionnement social et occupationnel prémorbide et la consommation de substances d'abus (drogues, alcool)	13
2.4.1.2	Antécédents familiaux du premier degré et début insidieux	15
2.4.1.3	Niveau d'éducation et environnement social	15
2.4.1.4	Pays industrialisés vs pays en développement	15
2.4.1.5	Type de prédicteurs et moment de la prédiction	16
2.4.2	Facteurs influençant l'évolution: Impact des traitements	16
2.4.2.1	Recommandations actuelles de traitement: lignes directrices	16
2.4.2.2	Modèles de traitement	17
2.4.2.3	Traitements pharmacologiques	17
2.4.2.4	Traitements psychosociaux	20
2.4.2.5	Conclusion sur l'influence des traitements sur l'évolution de la schizophrénie	21
2.5	Cadre conceptuel	21
3.0	Hypothèses de recherche	22
4.0	Méthode	23
4.1	Objectifs	23
4.2	Devis d'étude	23
4.3	Sélection des sujets	23
4.4	Cueillette des données et sources	24

4.4.1 Cueillette des données	24
4.4.1.1 Le dossier médical	24
4.4.1.2 Banques de données gouvernementales	25
4.4.2 Critique de la fiabilité des sources de données	26
4.4.2.1 Le Dossier médical	26
4.4.2.2 Données sur l'utilisation des services de consultations médicales	26
4.4.2.3 Données sur les décès	27
4.4.2.4 Données sur les hospitalisations	28
4.4.3 Variables étudiées	29
4.4.3.1 Variables d'évolution	29
4.4.3.2 Facteurs prédicteurs de l'évolution	30
4.4.3.3 Commentaires critiques sur la fiabilité et l'utilisation de certaines mesures	30
4.5 Analyses statistiques	31
4.5.1 Analyses descriptives	31
4.5.2 Représentativité de l'échantillon	32
4.5.3 Analyses de prédiction	32
4.5.3.1 Analyses univariées	33
4.5.3.2 Analyses multivariées	33
4.5.3.3 Résumé des tests utilisés pour l'analyse des facteurs prédicteurs	33
5.0 Considérations éthiques	35
6.0 Article:Long-term outcome of schizophrenia in an urban centre	36
Summary	36
Introduction	36
Method	37
Results	41
Discussion	55
Conclusion	62

References	63
7.0 Synthèse – Discussion	68
7.1 Contributions de l'étude	68
7.2 Forces et limites méthodologiques de l'étude	70
7.3 Implications des résultats	73
7.4 Contributions nouvelles aux connaissances	74
7.5 Implications pour la recherche: futures avenues	75
7.6 Implications possibles pour l'intervention thérapeutique visant les individus atteints de schizophrénie	76
8.0 Bibliographie	79
Annexe I Schéma explicatif du modèle vulnérabilité-stress pour la schizophrénie et des interventions suggérées en lien avec ce modèle	XIII
Annexe 2 Grille d'analyse des dossiers	XIV
Annexe 3 Commentaires sur la fiabilité de la mesure GAS dans la présente étude	XVIII
Annexe 4 Déclaration des coauteurs	XXII

Liste des tableaux

Tableau I. Variables d'évolution (variables dépendantes)	29
Tableau II. Facteurs prédicteurs de l'évolution (variables prédictrices)	30
Dans l'article	
Table I. Cumulated sources of information and number of subjects from each data source	40
Table II. Hospitalisation data	42
Table III. Proportion of subjects taking medication and doses of antipsychotics at the 3 follow-up time points	49
Table IV. Correlations between dimensions of psychosocial outcome	50
Table V. Multivariate analyses	53
Table VI. Long-term recent outcome studies of first-episode schizophrenia	57

Liste des figures

Figure 1. Sources de données 25

Dans l'article

Figure 1. Number of hospitalisations and number of hospitalisation days for every year of follow-up	43
Figure 2. Delay to first readmission after a first hospital admission for schizophrenia	44
Figure 3. Living arrangements at different time points	46
Figure 4. Occupational status at different time points	47
Figure 5. Delay to first readmission after a first hospital admission for schizophrenia for different age groups at admission	54

Liste des sigles et abréviations

CASPS: 'Catchment Area Specialised Psychiatric Services'

DSM-III-R: 'Diagnostic Statistical Manual – IIIrd edition – revised'

FHMC: Fichier de l'Hygiène Mentale du Canada

GAS / GAF: Global assesment scale / Global assessment of functioning

HLHL: Hôpital Louis-H. Lafontaine

ICD – 9 - 10 : International Classification of Diseases (9th –10th edition)

In- CASPS: Toujours suivi au 'Catchment Area Specialised Psychiatric Services'

Out- CASPS: Suivi cessé au 'Catchment Area Specialised Psychiatric Services'

ISOS: International Schizophrenia Outcome Study

ISQ: Institut de la Statistique du Québec

MED ECHO: Banque de donnée du gouvernement du Québec compilant toutes les hospitalisations

MW: Test de Mann-Whitney

OMS: Organisation Mondiale de la santé

RAMQ: Régie d'Assurance Maladie du Québec

T1 : admission

T2: temps correspondant à 2 ans d'évolution

T3: temps correspondant à 5 ans d'évolution

T4: temps correspondant à 10-16 ans d'évolution

WHO: World Health Organisation

Remerciements

Je tiens à remercier chacun des coauteurs de l'article (Dr Alain Lesage, Dr Luc Nicole, Mariève Cossette, Dr Pierre Lalonde) qui ont été un support formidable et m'ont généreusement beaucoup apporté par le biais de leurs réflexions, leur rigueur scientifique et leur expérience. J'ai beaucoup apprécié le travail d'équipe que représente un tel projet de recherche, et j'ai réalisé combien les collaborations sont précieuses dans le cadre de tels travaux. Ce fut pour moi une belle initiation à la recherche et cette expérience m'a donné les balises qui me permettront de continuer à investir en recherche au cours de ma carrière de psychiatre dans le domaine de la psychose.

1.0 Introduction

Nous ne disposons d'aucune étude nord-américaine récente sur l'évolution à long terme de la schizophrénie, une maladie mentale potentiellement sévère et persistante. Elle touche environ 1,3% de la population à vie (Regier, Boyd, Burke, *et al*, 1988) et l'incidence annuelle sur le territoire desservi par l'Hôpital Louis-H. Lafontaine (HLHL) a été établie à près de 8,6 pour 100 000 (nouvelles personnes hospitalisées pour schizophrénie par année) (Nicole, Lesage & Lalonde, 1992).

Au Canada, 8% de tous les lits d'hôpitaux sont occupés par des personnes atteintes de schizophrénie (Santé Canada 1995). En 1995-96, 15% des séjours hospitaliers en psychiatrie au Canada se rattachaient à la schizophrénie. Durant cette même année, au Québec, 124 individus par 100 000 habitants étaient hospitalisés pour la schizophrénie (prévalence de personnes hospitalisées) (Santé Canada 1995).

Malgré les coûts sociaux importants engendrés par cette maladie, aucune étude québécoise et une seule étude canadienne (Bland & Orn, 1978) porte sur l'évolution à long terme de la schizophrénie. A travers le monde, il y a peu d'études à long terme sur l'évolution de la schizophrénie. La prédiction de l'évolution au début de la maladie représente un défi intéressant et très pertinent du point de vue clinique (Carpenter & Strauss, 1991). Quelles sont les conséquences de la schizophrénie sur le fonctionnement? Les services offerts actuellement aident-ils à pallier à ces conséquences? Vu le peu d'études disponibles et leurs caractéristiques, il est difficile d'extrapoler les réponses à ces questions dans le contexte québécois.

La présente recherche vise à mieux nous orienter face à ces questions. Elle porte sur une cohorte de tous les sujets hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie (DSM-III-R) entre 1983-1987 sur le territoire de HLHL, identifiée par Nicole et al, 1992. L'étude de Nicole et al (1992), portait sur l'incidence de la schizophrénie, sur le ratio homme-femme et sur les hospitalisations à 2 ans. Aucune autre dimension de l'issue n'avait été étudiée.

Le présent mémoire, rapporte un projet débuté en 1999, pour lequel je me suis jointe à l'équipe qui avait travaillé, 10 ans plus tôt, sur le projet décrit au paragraphe précédent. Nous avons repris la même cohorte pour en étudier l'évolution fonctionnelle à court (2 ans), moyen (5 ans) et long terme (10-16 ans), ainsi que son profil d'utilisation des services psychiatriques (en tant qu'indice indirect de l'évolution clinique) et les prédicteurs de l'évolution fonctionnelle.

2.0 Revue de littérature

2.1 Description de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale grave. En général, les hommes sont atteints plus précocement avec un pic d'incidence entre 18 à 25 ans et les femmes vers 24 à 35 ans, quoique chez certains individus la maladie se manifeste plus tardivement (Lalonde 1999). Elle se manifeste donc généralement lors d'une période développementale cruciale pour le jeune adulte durant laquelle se consolide la personnalité, l'identité, les aptitudes relationnelles et vocationnelles de même que l'autonomie pouvant ainsi affecter l'adaptation psychosociale de l'individu comme citoyen adulte.

La schizophrénie se caractérise par une altération du contact avec la réalité, des délires ou hallucinations (symptômes positifs), de la désorganisation (ex. comportements erratiques, discours incohérents), des symptômes négatifs (ex. apathie, amotivation, retrait social, pauvreté de la pensée), des troubles cognitifs (ex. attention, mémoire de travail) et un déficit dans la régulation des affects (Lalonde 1999). Elle accroît considérablement le risque de suicide surtout chez les jeunes en début de maladie (Mortensen, 1995; Rodriguez, 2004). La conceptualisation contemporaine explique la maladie à partir du modèle vulnérabilité-stress (cf annexe I) qui réunit les facettes biologiques, psychologiques et sociales. Au niveau biologique : la maladie impliquerait principalement le système limbique et les lobes frontaux du cerveau de même que le système de neurotransmission dopaminergique. Le modèle vulnérabilité-stress (Zubin & Spring, 1977) stipule qu'un individu qui est biologiquement vulnérable (ex. génétique, développement du cerveau), lorsque soumis à des stressors biologiques (ex. drogues), ou psycho sociaux (financiers, familiaux, travail, études), risque de développer des symptômes psychotiques.

2.2 Enjeux de l'évaluation de l'évolution dans la schizophrénie

Plusieurs études ont été faites sur l'évolution de la schizophrénie. Même dans les études classiques de suivi long terme, on retrouve différentes sources de biais qui rendent, la généralisation et la comparaison des résultats difficiles puisque plusieurs aspects

méthodologiques varient entre les études (Hafner, 2000; Mason, Harrison, Glazebrook, *et al*, 1995; Vetter & Koller, 1998); par exemple :

- biais de sélection lors de la constitution de l'échantillon
- différentes dimensions d'évolution mesurées et instruments différents utilisés
- différentes définitions de bonne ou mauvaise évolution
- durée des études variable

Ces quatre types de biais sont décrits dans les sections suivantes.

2.2.1 Les biais de sélection lors de la constitution de l'échantillon

Les biais de sélection souvent présents concernent par exemple :

2.2.1.1 La représentativité de tous les cas de la population

a) Tous les cas du secteur géographique devraient être inclus

Tous les services de santé susceptibles d'offrir des soins de santé mentale à la population d'un secteur géographique donné doivent être inclus afin d'éviter une sous-population d'un secteur. Par exemple, recruter les patients d'un seul hôpital sur les 3 hôpitaux d'un secteur, ne sélectionnant ainsi que les habitants d'un quartier particulier du secteur (ex. plus ou moins nanti) ou encore n'inclure que les patients d'un hôpital privé (en excluant ceux de l'hôpital public voisin). Malgré ces précautions, quelques études, quoique représentant tous les sujets de leur secteur géographique peuvent avoir lieu dans des certains secteurs particuliers qui drainent des populations avec caractéristiques particulières (ex. centre-ville de grandes métropoles où pauvreté, itinérance, toxicomanie sont très prévalents).

b) Inclusion de patients avec une présentation sévère et chronique de la maladie seulement

Cette situation peut se produire lorsque l'échantillon est pris dans les institutions de soins longue durée ou les unités de réadaptation. Un exemple de ce genre de cohorte est l'étude de Harding *et al.*(1987)

c) Inclusion de patients ayant été hospitalisés seulement

La plupart des études d'évolution portent sur des cohortes de patients hospitalisés. Selon Geddes & Kendell (1995), 6,7% des patients traités pour schizophrénie n'ont jamais été hospitalisés. Leur évolution est aussi hétérogène que pour l'ensemble des patients atteints de schizophrénie mais leur maladie semble relativement plus stable, plus chronique avec moins d'épisodes aigus, un comportement moins perturbé et un taux de suicide moindre (3%). Vu la faible proportion qu'ils représentent leur exclusion des études ne devrait pas biaiser les études d'évolution faite sur des échantillons de première hospitalisation. D'autre part, Helgason (1990), démontre que près de 20% des patients traités pour schizophrénie n'ont jamais été hospitalisés. Leur statut occupationnel, leur niveau d'interactions sociales et leur santé mentale seraient meilleurs à 22 ans que ceux qui ont été hospitalisés. Par contre, leur taux de suicide était de 17% (4/27) vs 8% chez les patients hospitalisés et leur taux de mortalité 37% vs 16% respectivement. La juxtaposition des résultats de ces deux études démontre que l'évolution des sujets atteints de schizophrénie qui n'ont jamais été hospitalisés est aussi hétérogène.

d) Attrition précoce des sujets à bon pronostic ou mauvais pronostic

Selon l'organisation des services à l'endroit où les sujets sont recrutés et des sources de données utilisées pour l'étude, les sujets à bon ou mauvais pronostic peuvent être surreprésentés parmi les sujets perdus au suivi. Par exemple, si l'étude se fait dans un centre spécialisé pour les patients présentant des troubles sévères et persistants, les sujets à bon pronostic risquent d'être exclus rapidement de ce service ou de n'y avoir jamais été admis. Inversement, si le centre où le recrutement des patients a lieu n'a pas de composante de suivi intensif dans le milieu et que les ordonnances de traitement y sont peu utilisées, il est probable que les sujets atteints de schizophrénie à symptômes négatifs prédominants ou les itinérants échappent aux services. Or dans ces deux exemples, si la source de données du suivi n'est que les dossiers médicaux hospitaliers, l'attrition précoce des sujets à bon ou mauvais pronostic sera une source de biais importante.

2.2.1.2 Étape de la maladie

a) Grande variabilité de la durée de la maladie entre les sujets au début de l'étude

L'homogénéité du stade de la maladie lors du recrutement des patients est nécessaire afin de pouvoir déterminer les prédicteurs de l'évolution à partir du début de la maladie. Le fait d'étudier une population mixte (maladie récente et maladie plus chronique) aurait des effets confondants. Généralement, mis à part la période prodromique (où les symptômes sont atténués), on identifie 3 époques (Carpenter & Kirkpatrick, 1988):

- début de la maladie (1^{er} épisode),
- période d'exacerbations (rechutes ou psychose persistante vs rémissions)
- évolution à long terme.

Déterminer le début du premier épisode est difficile car certains patients présentent un début insidieux ou encore le contact avec les soins psychiatriques se fait tardivement. Un choix fréquent et pratique est d'utiliser la première hospitalisation, conséquence habituelle de la manifestation des symptômes psychotiques aigus et sévères (Flaum, Andreasen & Arndt, 1992). Par contre, cette première hospitalisation est souvent précédée d'une période de psychose aiguë non-traitée (moyenne 1.43 ans) (Hafner, 2003). La première hospitalisation ne correspond donc pas exactement au début du 1^{er} épisode, même si elle est souvent la meilleure approximation disponible.

b) Inclusion de cohortes mixtes (les sujets présentant des réadmissions multiples sont étudiés avec des patients présentant leur première admission)

Selon une revue des études à court terme faites en Amérique du Nord et en Europe (Ram, Bromet, Eaton, *et al*, 1992), la plupart des cohortes de sujets présentant un premier épisode psychotique, présentait une meilleure évolution lorsque comparées à des échantillons de patients ayant eu plusieurs hospitalisations. Donc un échantillon où l'on inclurait des patients 'multi-épisodes' avec des patients 'premiers épisodes' pourrait laisser croire à une moins bonne évolution qu'un échantillon représentatif de tous les cas de premiers épisodes de schizophrénie d'un secteur donné (ce qui donnerait une image plus fidèle de l'évolution de la maladie).

2.2.1.3 Variabilité des critères diagnostiques de la maladie

Les études européennes démontrent combien les résultats dépendent beaucoup plus des concepts diagnostiques que des méthodes utilisées pour définir et évaluer l'évolution. En fait, selon que les critères sont plus restrictifs (ex. DSM-III, Feighner (1972)) ou plus larges (DSM-I, DSM-II, Bleuler, classification Catego de Wing (1974)), les populations étudiées ne sont plus les mêmes et l'évolution est différente. Il en est de même si le diagnostic est déterminé de façon transversale (Schizophrénie aigue CIM-9, Research diagnostic criteria) plutôt que longitudinale (schizophrénie DSM-III) (Angst, 1988; Strauss & Carpenter, 1977). Tel que décrit dans la discussion de l'article, Hopper et Wanderling (2000) ont aussi démontré dans l'étude ISOS, que les critères diagnostiques avaient un impact important sur la proportion de sujets en rémission. Finalement, Bland a publié deux études portant sur la même cohorte de départ. Selon les critères utilisés la taille de l'échantillon passait du simple au double. C'est-à-dire que lorsque les critères diagnostics DSM-II et CIM-8 étaient utilisés pour sélectionner l'échantillon, l'échantillon sélectionné était de 92 sujets; lorsque des critères diagnostics plus stricts étaient utilisés (Feighner, Robins, Guze, *et al*, 1972; Schneider, 1950), l'échantillon était réduit à 43 sujets.

2.2.2 Dimensions d'évolution, mesures et instruments

2.2.2.1 Dimensions d'évolution mesurées

L'évolution de la schizophrénie est un processus complexe et son évaluation implique de considérer plusieurs dimensions du fonctionnement humain qui sont pour le moins faiblement reliées (semi-indépendantes). Parmi les dimensions les plus souvent rapportées dans la littérature (Carpenter & Strauss, 1991; Flaum, Andreasen & Arndt, 1992; Collins 1993), on note:

- le travail
- le fonctionnement global
- l'adaptation sociale (contacts sociaux, activités de loisirs)
- le fonctionnement cognitif
- les symptômes (type et sévérité)
- le délai de rémission du 1^{er} épisode

- délai de rechute (avant le 2^e épisode)
- les hospitalisations (nombre et durée)
- qualité de vie

L'item le moins corrélé aux autres variables de fonctionnement (relations sociales, emploi, etc.) est l'hospitalisation. Ainsi la proportion de temps passé à l'hôpital, ne reflète qu'en partie le fonctionnement global. Par contre, comme cette donnée est facile à utiliser, elle est souvent la seule utilisée dans les études ce qui projette une image partielle de l'évolution (p.ex. un patient peut être hospitalisé très rarement mais mener une existence isolée sans être capable de subvenir seul à ses propres besoins)(Strauss & Carpenter, 1977). Il est d'autant plus pertinent d'évaluer l'évolution selon différentes dimensions puisque différents aspects de l'évolution sont associés avec différents prédicteurs (Moller, Schmid-Bode & von Zerssen, 1986).

On doit également tenter de dissocier les variables prédictrices des variables qui représentent l'évolution (ex. le statut marital avant la 1^{re} hospitalisation est une variable prédictrice et le statut marital subséquent peut être considéré comme variable d'évolution) (Angst, 1988; Strauss & Carpenter, 1977) .

2.2.2.2 Mesures et instruments de mesure

Évidemment, les données factuelles simples (ex. sexe, date de naissance) sont beaucoup plus faciles à recueillir de façon plus reproductible que celles qui impliquent un jugement de la part du cotateur à partir de multiples informations (ex. GAS). Dans ce cas, la mesure dépend de la complexité de l'instrument de mesure, de la formation du cotateur à l'utilisation de cet instrument, de son expérience et de la clarté des sources d'information disponibles.

De plus, il faut que les instruments soient fiables, validés et que les résultats soient reproductibles. Pour ce faire, les juges doivent être entraînés à utiliser l'instrument de mesure et lorsque approprié, la fiabilité interjuges doit être vérifiée afin de s'assurer de la validité des résultats obtenus par des juges différents.

Aussi, l'utilisation de différents instruments de mesure entre les études pour la même dimension rend la comparaison entre les études plus complexe. Il en est de même pour les prédicteurs de l'évolution étudiés qui peuvent différer d'une étude à l'autre. Lorsque des analyses multivariées sont utilisées, si les prédicteurs considérés sont différents, l'importance de certains prédicteurs de l'évolution par rapport à d'autres peut différer de façon marquée entre les études.

2.2.3 Différentes définitions de bonne ou mauvaise évolution

La troisième grande source de biais est la définition de bonne ou mauvaise évolution lors de l'analyse des données, qui varie énormément entre les différentes études. Certaines études considèrent une seule dimension ou mesure pour ce faire (ex. GAS (Huguelet, Zabala, Cruciani, *et al*, 1995)), d'autres combinent plusieurs dimensions pour déterminer si l'évolution est favorable ou non (ex. création d'une 'cote moyenne' intégrant des mesures de plusieurs dimensions différentes (Breier, Schreiber, Dyer, *et al*, 1991)) Finalement quelques études classent les sujets en bonne ou mauvaise évolution (différentes catégories) sans vraiment préciser la définition exacte de ces catégories (ex. Rémission vs résiduel mineur vs non-favorable) (Ciompi, 1980) . Dans ce contexte, la comparaison entre les études est très difficile.

2.2.4 Durée des études

Déjà en 1974, Bleuler, observait que l'évolution de la maladie atteignait un plateau après 5 ans et que la proportion des patients qui s'étaient améliorés (vs non améliorés) était la même à 5, 20, 25 ou 30 ans tant au niveau des sphères de la symptomatologie, du statut occupationnel ou de taux d'hospitalisation.

Des corrélations faites entre les données d'évolution à 2 et 5 ans suggèrent que les études d'une durée de 2 ans peuvent être considérées comme des substituts adéquats d'études à moyen terme puisque le fonctionnement à 2, 5 et même 11 ans est similaire. Par contre il est difficile de savoir si ces résultats peuvent être extrapolés pour des périodes à plus long terme (15-20ans)(Strauss & Carpenter, 1977) .

Même si ces études semblent démontrer que les études à court terme seraient de bons indicateurs de l'évolution à long terme, d'autres études semblent indiquer qu'une certaine proportion de sujets (22 à 68%) présentent une rémission tardive (après plus de 25-30 ans), même si leur évolution à court et moyen terme laissait présager un futur plus pessimiste (Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b; Hopper & Wanderling, 2000). Il est donc pertinent de continuer à faire des études à long et très long terme afin de mieux comprendre l'évolution tardive de la schizophrénie.

2.3 L'évolution globale : à court et long terme

Tout en tenant compte des différents biais, les résultats des études disponibles peuvent être considérés. Selon l'étude de M. Bleuler (1974) (ayant débuté avant l'ère des antipsychotiques, soit en 1942), après 20 ans d'évolution, 66% des patients étaient en rémission ou significativement améliorés, 59% n'avaient pas de handicap social mais 10% des patients présentaient une évolution chronique et une atteinte sévère. Plusieurs études confirment ses résultats (Ciompi, 1980; Huber, Gross, Schuttler, *et al*, 1980; McGlashan, 1984).

Carpenter et Strauss (1991) ont confirmé combien l'évolution des individus atteints de schizophrénie en début de maladie est hétérogène. Hegarty et coll. (1994), ont démontré dans une méta-analyse des études d'évolution de 1895 à 1991 (320 études, 51 800 sujets) une augmentation de la proportion de patients qui s'amélioraient après 6 ans de suivi dans la deuxième moitié du siècle (48,5%) par rapport à la première moitié (35,4%), ce que les auteurs attribuent à l'amélioration probable des traitements, dont les antipsychotiques introduits au début des années 1950. En moyenne le taux d'amélioration est de 40%. Par contre, cette méta-analyse démontre également qu'à partir des années 1980, le taux d'amélioration s'était apparemment amoindri. Ceci semble dû à des limites méthodologiques et reflète probablement l'utilisation de critères diagnostiques plus étroits (biais de sélection décrit plus haut). En effet, lorsque les études utilisent des critères diagnostiques plus larges, le taux d'amélioration atteint (46,5%); lorsque les critères sont plus serrés le taux d'amélioration est de (27,4%) alors

que lorsque les critères ne sont pas définis, il est de 41%. (Davidson & McGlashan, 1997; Hegarty, Baldessarini, Tohen, *et al*, 1994).

2.3.1 Évolution fonctionnelle et sociale

Le tableau 6 de l'article résume les principaux résultats des études d'évolution sociale et fonctionnelle à long terme des individus atteints de schizophrénie. Seules les études qui rencontrent les critères de rigueur méthodologique décrits par Hafner (2000) ont été incluses (voir section 2.5).

En terme d'autonomie à l'hébergement, 21-26% des sujets vivent seuls de façon autonome à long terme; la proportion est similaire à l'admission. 37-54% étaient célibataires à long terme, alors que la proportion de célibataire était plus importante à l'admission. Par contre, les résultats sont très hétérogènes en terme de fonctionnement occupationnel : 20-88% des individus occupent un emploi à long terme.

2.3.2 Rechutes, réhospitalisations et utilisation des services de santé mentale

Le tableau 6 de l'article démontre que dans la plupart des études retenues, une minorité significative (10-36%) des individus atteints de schizophrénie ne sont admis qu'à une reprise et que 8%-20% sont hospitalisés à long terme. Par contre, à long terme, 52 – 93% consultent encore un professionnel pour des raisons de santé mentale.

Une autre revue des études à court terme faites en Amérique du Nord et en Europe (Ram, Bromet, Eaton, *et al*, 1992) démontre qu'un tiers des patients admis pour un premier épisode n'avaient pas fait de rechutes à 2 ans. Par ailleurs, Eaton et coll. (1992) ont révisé des dossiers d'hospitalisations dans 4 centres à travers le monde industrialisé sur 20 ans. 50 à 80% des patients (selon le centre) ont été réhospitalisés et les taux de réhospitalisations diminuaient après 2 à 3 ans. Le regroupement de la majorité des hospitalisations durant les deux premières années, de même que la diminution des hospitalisations avec le temps suggèrent une amélioration progressive plutôt qu'une détérioration (Davidson & McGlashan, 1997).

2.3.3 Responsabilité parentale

Peu d'études se sont penchées sur la responsabilité parentale. Dans l'étude de Bland (1976) huit hommes ont eu 21 enfants et huit femmes ont eu 12 enfants. Ces patients faisaient tous partie du groupe en rémission ou du groupe dont le déficit était léger et périodique. La majorité avaient une relation conjugale stable et leur productivité était soit bonne ou moyenne. Les enfants semblaient bien soignés quoique aucune mesure spécifique n'ait été prise et il n'y avait pas d'évidence d'un excès de naissance d'enfants non-désirés.

2.3.4 Détérioration, amélioration ou stabilité?

Quelques études européennes suggèrent que l'évolution à long terme, quoique précaire, serait meilleure que nous le laissons suspecter les premières études portant sur des populations de patients hospitalisés à long terme ou atteints d'une forme plus sévère de la maladie. Le processus de détérioration observé chez une proportion non négligeable de patients, apparaît habituellement tôt dans la maladie et même dans la phase prépsychotique (prodrome). La détérioration progressive au long cours est un phénomène peu fréquent, certainement moins que l'amélioration graduelle ou la stabilisation du fonctionnement global au long cours (Bleule, 1974; Carpenter & Strauss, 1991; Ciompi, 1980; Davidson & McGlashan, 1997; Eaton, Bilker, Haro, *et al*, 1992; Eaton, Mortensen, Herrman, *et al*, 1992; Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987a; Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b; Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Helgason, 1990; Huber, Gross & Schuttler, 1975; Mason, Harrison, Glazebrook, *et al*, 1995).

Carpenter et al. (1991) démontrent une similarité des résultats pour toutes les dimensions d'évolution entre 2, 5 et 11 ans, n'ayant aucune évidence de détérioration progressive. Malgré que le dysfonctionnement social est un phénomène persistant, quelques évidences démontrent une réduction progressive des déficits, pour le moins à long-terme et le dysfonctionnement évolue distinctement par rapport aux symptômes (Carpenter & Strauss, 1991; Carpinello & Carta, 2002; Wiersma, Wanderling, Dragomirecka, *et al*, 2000).

L'étude longitudinale du Vermont (Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987a; Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b), malgré qu'elle porte sur des patients admis pour réadaptation (dont la maladie plus sévère était déjà traitée depuis plusieurs années et dont le fonctionnement était plus atteint), démontre une évolution favorable sur plusieurs décennies après réadaptation prolongée (22 à 62 ans, moyenne 32 ans après la première hospitalisation). A la fin du suivi, 34% des patients étaient en rémission, 34% très améliorés et 66 à 80 % se sont améliorés dans toutes les sphères du fonctionnement. Soixante pour cent avaient un GAS >61 et aucun n'avait un GAS < 30 (l'échelle GAS est à l'annexe 3).

2.4 Facteurs liés à l'évolution

2.4.1 Facteurs prédictifs de l'évolution

Plusieurs études sur l'évolution de la schizophrénie à long terme démontrent qu'elle est influencée négativement par certains facteurs. Dans leur article synthétisant les recherches publiées entre 1965 et 2001 sur l'évolution psychosociale, Carpiniello et al (2002) rapportent que le sexe masculin, un plus jeune âge au début de la maladie, de même qu'un moins bon fonctionnement social et occupationnel prémorbide sont associés dans la majorité des études avec un mauvais fonctionnement à long terme. L'étude de l'OMS (Hopper & Wanderling, 2000) démontre quant à elle que l'évolution est meilleure dans les pays en développement par rapport aux pays industrialisés. A ces prédictifs, Wing (1989) en ajoutent d'autres qui sont décrits de façon consistante dans la littérature : faible niveau d'éducation, pauvre niveau socio-économique, antécédents familiaux du premier degré de schizophrénie, début plus insidieux (vs aigu), célibat, consommation de substances d'abus (drogues, alcool).

Revoyons ces facteurs prédictifs de l'évolution.

2.4.1.1 Le sexe, l'âge au début des symptômes, le statut marital, le fonctionnement social et occupationnel prémorbide et la consommation de substances d'abus (drogues, alcool).

Des études prospectives à moyen terme ont démontré que les symptômes de la maladie et l'invalidité étaient significativement associés au sexe (Angst, 1988; Carpenter &

Strauss, 1991). Une revue de littérature sur l'évolution du fonctionnement social et occupationnel révèle que l'âge au début des symptômes, le sexe et le fonctionnement prémorbide seraient prédicteurs de l'issue.(Hubschmid & Ciompi, 1990). Selon la revue de Leung (2000) les hommes ont de façon consistante un début de maladie à un âge plus précoce et un moins bon fonctionnement prémorbide. Le cours de la maladie serait moins favorable chez les hommes à court et moyen terme et ils présenteraient plus d'abus de substance(Leung & Chue, 2000). Les conclusions de la littérature demeurent contradictoires à savoir si l'abus de substance est un facteur prédicteur indépendant de l'évolution ou si le lien est plutôt explicable par la prédominance de jeunes hommes chez les abuseurs de substances (facteur confondant).

Une autre étude a démontré que lorsque l'influence des facteurs confondants (ex. âge, statut marital) est éliminée, les femmes atteintes de schizophrénie sont hospitalisées moins longtemps que les hommes atteints de la même maladie, et le délai de réhospitalisation après la première admission est plus long, elles demeurent donc plus longtemps dans la communauté. Par contre, le nombre d'hospitalisation est le même(Angermeyer, Kuhn & Goldstein, 1990). Quoique le célibat à l'admission ait été associé à une mauvaise évolution (Wing 1989), la controverse subsiste à savoir si le statut marital influence directement l'évolution ou si ce sont plutôt d'autres facteurs (tels l'âge au début des symptômes ou le sexe) qui la déterminent. En effet, l'âge moyen au début de la maladie étant inférieur à 25 ans chez les hommes, la probabilité que de jeunes hommes de moins de 25 ans soient mariés est moindre que chez des hommes plus âgés.

L'étude menée il y a 10 ans par notre équipe rapportait un taux annuel de 1^{re} admission pour les personnes souffrant de schizophrénie sur le territoire de HLHL de 8,6 par 100 000 (12,6 pour les hommes et 4,9 pour les femmes). L'âge moyen à la première admission était de 26,9 ans pour les hommes et 34,2 pour les femmes. Durant les 2 ans suivant la première admission (durée de l'étude), ces dernières avaient été hospitalisées pendant 38 jours vs 71,3 jours pour les hommes(Nicole, Lesage & Lalonde, 1992). Par contre, l'âge et le sexe demeurent des sujets de controverse puisque d'autres études n'ont

pas réussi à démontrer de lien entre l'âge au début de la maladie (Ciompi, 1980; Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b; Huber, Gross & Schuttler, 1975; Wiersma, Nienhuis, Slooff, *et al*, 1998), le sexe (Wiersma, Nienhuis, Slooff, *et al*, 1998) et l'évolution.

2.4.1.2 Antécédents familiaux du premier degré et début insidieux

Les revues de littérature de Henry (1996) et Hubschmid (1990) rapportent qu'un début insidieux des symptômes est prédicteur du fonctionnement occupationnel et social. Quoique plusieurs études ont suggéré que les antécédents familiaux du premier degré de schizophrénie étaient associés à une mauvaise évolution (Wing 1989), la revue critique de littérature de Kendler (1988) ne démontre pas de lien entre l'histoire familiale et l'issue (Kendler & Tsuang, 1988).

2.4.1.3 Niveau d'éducation et environnement social

Les facteurs protecteurs (i.e. favorisant une bonne évolution) seraient: un plus haut niveau d'éducation, une famille ou un réseau social supportant (Wing 1989, (Henry & Coster, 1996)) et provenir d'un milieu socio-économique plus élevé (Angst, 1988; Carpenter & Strauss, 1991).

2.4.1.4 Pays industrialisés vs pays en développement

Une étude menée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 1978 dans neuf pays, incluant 1202 patients dont 811 atteints de schizophrénie (Hopper & Wanderling, 2000), démontrait une meilleure évolution dans les pays non-industrialisés que dans les pays industrialisés. Par exemple, 15 ans après le premier épisode, 73% des sujets ont un emploi dans les pays non-industrialisés vs 46% dans les pays développés. La comparaison de l'évolution de la maladie entre ces deux types de société, indique que l'évolution est sensible aux facteurs environnementaux. Selon le modèle vulnérabilité-stress, les facteurs explicatifs possibles sont que les pays en développement les individus subiraient moins de stress et/ou bénéficieraient de plus de soutien.

2.4.1.5 Type de prédicteurs et moment de la prédiction

La phase de la maladie durant laquelle le pronostic est étudié est un élément crucial. En effet, si l'on tente de prédire l'évolution à long terme au début de la maladie ou 5 ans plus tard, il est possible que les facteurs prédicteurs diffèrent.

Selon Carpenter et Strauss (1991), les variables pronostiques autres que les symptômes (ex. relations interpersonnelles prémorbides, relations hétérosexuelles stables), prédisent plus précisément l'évolution à long-terme que la symptomatologie évaluée de façon transversale. Ils ont aussi démontré la valeur prédictive d'une même dimension de l'évolution à travers le temps ('within-dimension') (par exemple, avoir eu un emploi régulier avant le premier épisode ou 2 ans après la première hospitalisation, prédit la chance de retrouver un emploi par la suite), observation confirmée par plusieurs autres études (Hafner & an der Heiden, 1999; Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Wiersma, Wanderling, Dragomirecka, *et al*, 2000).

2.4.2 Facteurs influençant l'évolution: Impact des traitements

Au cours des trente dernières années, plusieurs études ont été faites sur l'efficacité des traitements pour la schizophrénie tant au niveau pharmacologique que psychosocial. Tant le moment de l'intervention que son contenu ont été considérés.

2.4.2.1 Recommandations actuelles de traitement: lignes directrices

L'American Psychiatric Association (APA) mentionne dans ses lignes directrices pour le traitement de la schizophrénie "Malgré que la médication en phase aiguë et de maintien est un pré-requis à tout effort de traitement, la gestion de la schizophrénie nécessite beaucoup plus que la prescription des meilleurs médicaments"(1997). 'La sélection des traitements psychosociaux appropriés et efficaces doit être motivée par les circonstances, les besoins individuels de chaque patient et son contexte social... les besoins cliniques et sociaux varient à différents points dans l'évolution de la maladie.'(Lehman, Lieberman, Dixon, *et al*, 2004).

2.4.2.2 Modèles de traitement

Les évidences semblent démontrer que les traitements les plus efficaces sont ceux intégrant des approches pharmacologiques et psychosociales (ex.interventions familiales, psychothérapie, entraînement aux habilités sociales, soutien à l'emploi, suivi intensif dans la communauté, etc.) (Fenton & Schooler, 2000; Lehman, Kreyenbuhl, Buchanan, *et al*, 2004).

Le suivi clinique requis peut être de type léger, moyen ou élevé. Les modèles de suivi intensif en équipe dans la communauté pour les personnes les plus handicapées, en plus d'augmenter la satisfaction des patients face aux services, réduiraient les hospitalisations et auraient des bénéfices sur l'évolution sociale (emploi et autonomie à l'hébergement) par rapport au traitement standard. (Marshall & Lockwood, 2000).

Selon la méta-analyse de la Collaboration Cochrane, la gestion de cas ('case management'),destinée aux personnes requérant un suivi d'intensité modérée, augmenterait la rétention au suivi et l'observance à la médication mais ne rapporterait pas d'autres bénéfices en terme d'évolution par rapport au traitement habituel (Marshall, Gray, Lockwood, *et al*, 2000). Ceci souligne l'importance d'assurer que les autres interventions psychosociales soient mises en place en plus d'un suivi d'intensité appropriée.

2.4.2.3 Traitements pharmacologiques

Du point de vue pharmacologique, le traitement de la schizophrénie a connu des changements importants depuis l'introduction du premier antipsychotique, la chlorpromazine au début des années 1950. Cette pharmacothérapie efficace pour une majorité de patients, a permis un meilleur contrôle de la symptomatologie psychotique et un fonctionnement social plus adéquat avec une possibilité de réinsertion sociale. Par contre, environ un tiers des patients présentait des symptômes positifs résistants(Kane, 1996), Rodriguez 2004). Les symptômes négatifs (qui ont un impact majeur sur le fonctionnement) restaient peu améliorés, et une bonne proportion de patients présentaient des effets secondaires très incommodants (notamment les troubles du

mouvement) qui mettaient en péril l'observance au traitement. Heureusement, l'arsenal thérapeutique a connu d'autres avancements importants avec l'introduction des nouveaux antipsychotiques de seconde génération dont la clozapine est le prototype. Le profil pharmacologique différent explique un profil d'effets secondaires différent (avec peu ou pas de troubles du mouvement) et des effets thérapeutiques plus larges (i.e en plus de l'impact sur les symptômes positifs, il y aurait un certain impact sur les symptômes négatifs et les troubles cognitifs).

En général, les études pharmacologiques démontrent une amélioration notable à court et moyen terme mais peu d'études ont évalué l'impact des traitements pharmacologiques sur l'évolution à long terme. Ces dernières années, plusieurs études visent à comparer l'efficacité des antipsychotiques de première génération (dits typiques ou conventionnels) avec les nouveaux antipsychotiques (de seconde génération, ou atypiques).

Certaines études à court terme, rapportent une réponse similaire des symptômes positifs mais une meilleure réponse des symptômes négatifs et cognitifs avec les antipsychotiques de seconde génération comparativement aux antipsychotiques de première génération (Tollefson, Beasley, Tran, *et al*, 1997). Ces deux derniers groupes de symptômes seraient liés au fonctionnement social et professionnel influençant donc le pronostic (Green, 1996). La Collaboration Cochrane a fait plusieurs revues de littérature au sujet de l'efficacité des antipsychotiques atypiques dont la quetiapine, l'olanzapine, la rispéridone et la clozapine en les comparant avec les antipsychotiques de 1ère génération (Duggan, Fenton, Dardennes, *et al*, 2000; Gilbody, Bagnall, Duggan, *et al*, 2000; Hunter, Joy, Kennedy, *et al*, 2003; Srisurapanont, Maneeton & Maneeton, 2004; Tuunainen, Wahlbeck & Gilbody, 2000). Ils concluent que ceux-ci sont au moins équivalents et pour certains supérieurs aux antipsychotiques conventionnels avec un profil d'effets secondaires différent. La puissance statistique trop faible et le haut niveau d'attrition des études comparant l'efficacité et l'efficience des nouveaux antipsychotiques atypiques entre eux ne permettent pas de juger sur la supériorité, l'infériorité ou l'équivalence de ces médicaments entre eux (mis à part la clozapine qui est plus

efficace). Bien que la supériorité de la clozapine pour les patients souffrant de schizophrénie résistante est bien démontrée, l'efficacité et la tolérabilité des autres nouveaux antipsychotiques atypiques (olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, etc.) en comparaison avec la clozapine n'est pas encore solidement prouvée.

Une méta-analyse de Geddes (2000) faite sur 12 649 patients de 52 études randomisées comparant les antipsychotiques atypiques (amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole) avec ceux de 1^{ere} génération (habituellement haloperidol ou chlorpromazine) démontre que les résultats (réduction des symptômes et du taux d'abandon) sont très hétérogènes entre les études, même parmi les études évaluant un même antipsychotique atypique et un même comparateur. La meta-regression suggère que les doses variables à travers les études des antipsychotiques de 1^{ere} génération expliquerait cette hétérogénéité. Dans les études utilisant des doses de ≤ 12 mg/jour d'haloperidol (ou équivalent), les antipsychotiques atypiques n'étaient pas plus efficaces ni mieux tolérés que leurs prédécesseurs, mais ils causaient moins d'effets secondaires extrapyramidaux (Geddes, Freemantle, Harrison, *et al*, 2000).

Une autre méta-analyse comparant les antipsychotiques atypiques et les antipsychotiques conventionnels de faible puissance (i.e. peu incisif tel la chlorpromazine ou moins incisifs) a démontré qu'en tant que groupe, les antipsychotiques de nouvelle génération sont modérément plus efficaces peu importe la dose du comparateur (de 1^{ere} génération). Par contre, seule la clozapine avait moins d'effets secondaires extrapyramidaux que les conventionnels (à des doses équivalentes à moins de 600mg/jour de chlorpromazine) (Leucht, Wahlbeck, Hamann, *et al*, 2003).

Une revue de 140 articles (dont quelques méta-analyses) conclut que les antipsychotiques de nouvelle génération seraient plus efficaces pour les symptômes négatifs de la schizophrénie que les conventionnels (Stip, 2000).

Plusieurs études dont la méthodologie était souvent limitée ont démontré des résultats variables quant à l'effet des antipsychotiques sur les déficits neurocognitifs. Pour leur méta-analyse, Keffe et al. (1999) ont sélectionné les 15 études évaluant l'effet des antipsychotiques atypiques sur les déficits cognitifs dont la méthodologie respectait des critères rigoureux. Ils rapportent que ces médicaments améliorent de façon générale les fonctions cognitives.

2.4.2.4 Traitements psychosociaux

Plusieurs études ont démontré que les thérapies psychosociales étaient de bons adjuvants aux antipsychotiques (Falloon & Liberman, 1983; Hogarty & Goldberg, 1973; Hogarty, Goldberg & Schooler, 1974; Hogarty, Goldberg, Schooler, *et al*, 1974) (Hogarty, Greenwald, Ulrich, *et al*, 1997; Hogarty, Kornblith, Greenwald, *et al*, 1995; Hogarty, Kornblith, Greenwald, *et al*, 1997), surtout lorsque combinées (ex. thérapie familiale et entraînement aux habiletés sociales) (Hogarty, Anderson, Reiss, *et al*, 1986).

Selon la collaboration Cochrane :

- les interventions familiales pourraient réduire les hospitalisations, les rechutes, et améliorer l'observance et le fonctionnement social. Par contre, les études randomisées sur le sujet sont rares et équivoques (Pharoah, Rathbone, Mari, *et al*, 2003) .
- les psychothérapies cognitivo-comportementales ont démontré chez les patients présentant des symptômes résistants une réduction des séjours hospitaliers et une amélioration la symptomatologie durant le suivi et à moyen terme (Jones, Cormac, Silveira da, *et al*, 2004).
- le soutien à l'emploi est plus efficace que la réadaptation pré-vocationnelle ou le traitement standard; i.e. que plus d'individus ayant bénéficié de l'approche soutien à l'emploi, ont trouvé du travail, ils travaillaient en moyenne plus d'heures et gagnaient un meilleur salaire (Crowther, Marshall, Bond, *et al*, 2001).
- la psychoéducation est une approche brève, économique et bénéfique dans le cadre d'un programme de traitement. Elle augmenterait l'observance à la médication, réduirait les rechutes et les réhospitalisations (Pekkala & Merinder, 2002).

D'autre part, une méta-analyse sur les traitements psychologiques de la schizophrénie conclut que lorsque comparée aux traitements habituels (Pilling, Bebbington, Kuipers, *et al*, 2002a; Pilling, Bebbington, Kuipers, *et al*, 2002b) :

- la thérapie familiale réduisait les rechutes et les réadmissions tout en favorisant l'observance à la médication
- la thérapie cognitivo-comportementale réduirait les abandons de traitements et augmente la proportion de patients avec des améliorations importantes de l'état mental, même après la fin de la thérapie
- la remédiation cognitive et l'entraînement aux habiletés sociales n'ont pas démontré de bénéfices.

2.4.2.5 Conclusion sur l'influence des traitements sur l'évolution de la schizophrénie

Quoique les résultats soient parfois contradictoires, ces études à court et moyen terme sur l'impact des traitements nous indiquent que l'évolution de la schizophrénie peut être influencée par des interventions pharmacologiques et psychosociales et que les traitements spécifiques et intégrés semblent plus efficaces.

2.5 Cadre conceptuel

Malgré l'impact économique et social de la schizophrénie, nous ne disposons d'aucune étude québécoise sur son évolution à long terme. Les différentes études d'évolution avec leurs aspects méthodologiques variables démontrent une hétérogénéité des profils d'évolution avec 21 à 57% des patients dont l'issue est favorable (déficits légers ou rémission). L'issue peut varier entre autres, selon la constitution de l'échantillon, les critères diagnostiques utilisés, les dimensions d'évolution mesurées, les instruments de mesure, la durée des études et les différents facteurs de prédicteurs rapportés dans la littérature (soit le sexe, l'âge au début des symptômes, le fonctionnement social et occupationnel prémorbide, le statut marital, niveau d'éducation, niveau socio-économique, les antécédents familiaux du premier degré, début insidieux des symptômes, consommation de drogues ou d'alcool). Les traitements pharmacologiques et psychosociaux auraient aussi un impact positif sur l'évolution. En général, une

détérioration du fonctionnement se produit dans les mois entourant le début de la maladie, puis l'évolution tend à plafonner dans les premières années de suivi pour se stabiliser ou s'améliorer légèrement à plus long terme. Tous ces facteurs pris en compte, il est difficile de projeter quelle est l'évolution à long terme de la schizophrénie au Québec.

Afin de répondre à de telles questions, la qualité de la méthodologie des études est primordiale. « Les études de suivi longitudinales sont la clé pour mieux comprendre la schizophrénie. Plus les périodes couvertes sont longues plus les études sont riches en informations ». Afin d'éviter les biais, « le début de la période de suivi devrait être comparable pour tous les sujets de la cohorte et devrait également être le plus près possible du début de la maladie. Afin d'obtenir des résultats valides, les sujets doivent être représentatifs de tous les cas de maladie de la population en général non seulement au début de l'étude mais également lors des stades plus tardifs que l'étude. En plus des efforts faits pour éviter l'attrition des sujets de la cohorte, les chercheurs doivent trouver des façons de corriger et d'estimer les informations manquantes pour une proportion acceptable des sujets perdus au suivi » (Hafner, 2000).

La présente étude propose le suivi longitudinal rétrospectif d'une cohorte québécoise de patients atteints de schizophrénie (hospitalisés pour un premier épisode entre 1983 et 1987 à HLHL) dans le but de décrire l'évolution à long terme, les différents facteurs prédicteurs pouvant influencer l'évolution.

3.0 Hypothèses de recherche

-Globalement, le fonctionnement social à long terme de la majorité des personnes atteintes de schizophrénie s'améliore ou du moins se stabilise plutôt que de se détériorer.

-L'évolution à long terme de la schizophrénie peut être prédite par les facteurs suivants: sexe, âge au début de la maladie, statut marital, histoire antérieure d'embauche, abus de substances d'abus (drogues, alcool), histoire de l'autonomie à l'hébergement, niveau d'éducation et fonctionnement global (social et symptomatologique).

4.0 Méthode

4.1 Objectifs

1- Décrire l'évolution sur 10 à 16 ans de la cohorte de tous les patients hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie à l'hôpital Louis-H. Lafontaine (HLHL) entre 1983 et 1987 (n=145)

2- Déterminer les facteurs prédictifs de l'évolution

3- Comparer les résultats de notre étude sur l'évolution de la schizophrénie au Québec avec les résultats des études internationales.

4.2 Devis d'étude

Étude de suivi longitudinal rétrospective décrivant l'évolution de la maladie et les facteurs prédictifs lorsque le traitement bio-psycho-social 'habituel' est offert aux patients atteints de schizophrénie nouvellement diagnostiquée .

4.3 Sélection des sujets

Cet échantillon inclut donc toutes les personnes résidant dans le secteur de HLHL et ayant été hospitalisés pour un épisode de schizophrénie durant la période du 1^{er} janvier 1983 au 31 décembre 1987. En effet, d'un point de vue organisation des soins de santé psychiatriques au Québec, les hospitalisations en psychiatrie au Québec se font habituellement dans le secteur de résidence de la personne. De plus, il fut estimé que plus de 90% des patients du territoire fréquentant des services ambulatoires sont effectivement traités à HLHL (Bernier & Plante, 1986). La population de ce secteur était de 338 300 habitants lors du recrutement des patients. Le secteur de HLHL comprend des quartiers de Montréal de niveau socio-économique faible et moyen.

Lors de la première étude (Nicole et al. 1992), l'échantillon de départ incluait tous les patients hospitalisés pour une première fois, entre 1983 et 1987, pour un épisode psychotique (critères diagnostiques CIM-9 : 295, 297, 298, 301.22) à l'HLHL, soit 891 patients adultes (>18 ans, puisque HLHL n'admet que des adultes).

A partir de la revue des dossiers médicaux effectuée par un psychiatre de l'équipe, seuls les patients pour lesquels le diagnostic de schizophrénie (trouble schizo-affectif exclus) a

pu être validé selon les critères du DSM-III-R furent retenus (meilleur estimé diagnostique sur tout le dossier disponible, soit 2 à 7 ans d'évolution (moyenne 5 ans)). La reproductibilité du diagnostic fut mesurée en soumettant 50 cas à l'évaluation d'un évaluateur aveugle (κ 0.72).

Les patients qui avaient eu des hospitalisations antérieures en psychiatrie ou en pédopsychiatrie dans un autre hôpital étaient exclus de même que ceux qui ne résidaient pas dans le secteur de HLHL.

Cent quarante-cinq patients furent donc inclus dans l'étude de Nicole et al. (1992) (103 hommes, 42 femmes). Ce sont ces mêmes sujets qui font l'objet de notre étude. Lors de la revue des dossiers en 1999, des données disponibles dans le dossier indiquaient que 3 sujets des 145 avaient été hospitalisés antérieurement à leur hospitalisation à HLHL. Ils furent donc exclus de l'échantillon final, puisqu'ils rencontraient un critère d'exclusion.

Donc, furent inclus dans la présente étude, un total de 142 sujets résidant dans le secteur de HLHL et ayant été hospitalisés pour la première fois pour un épisode de schizophrénie durant la période du 1^{er} janvier 1983 au 31 décembre 1987.

4.4 Cueillette des données et sources

4.4.1 Cueillette des données

L'évolution des patients fut évaluée à partir des dossiers médicaux de HLHL et de banques gouvernementales (voir figure 1).

4.4.1.1 Le dossier médical

Les données psychosociales furent recueillies rétrospectivement à 4 temps soit l'admission (T1), 2 ans (T2), 5 ans (T3) et à T4 (dernière donnée disponible la plus près de 1999) qui correspond entre 10 à 16 ans après la première admission.

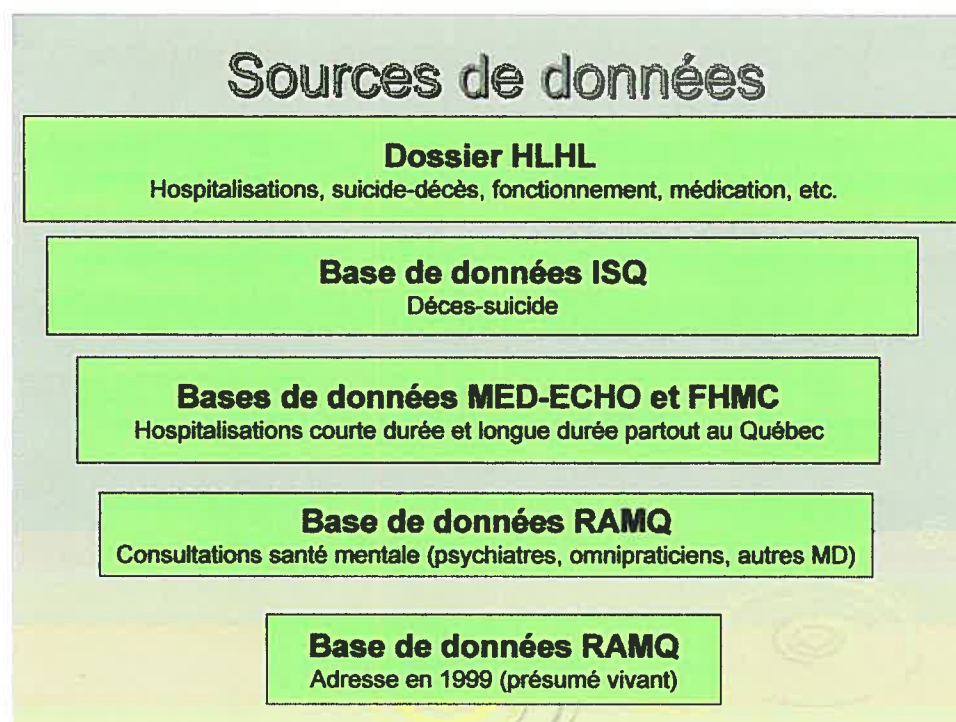
Les différentes données cliniques et de fonctionnement social furent évaluées à partir du dossier médical et les renseignements ont été extraits à l'aide d'une grille de recherche (en annexe II).

4.4.1.2 Banques de données gouvernementales

Afin d'obtenir des données cliniques pour les patients qui ne sont plus suivis à HLHL, la collecte des données a été complétée à l'aide des banques de données nominatives gouvernementales pour tous les patients, après avoir obtenu l'accord de la Commission d'accès à l'information:

- pour les réhospitalisations partout au Québec (MED ECHO et Fichier de l'Hygiène Mentale du Canada (FHMC) pour les hôpitaux psychiatriques),
 - pour les suivis médicaux pour fin de santé mentale par des omnipraticiens et psychiatres (Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)),
 - pour les décès et leurs causes (Institut de la Statistique du Québec (ISQ)).
- La figure 1 ci-dessous schématise les données recueillies par chaque source. Le tableau I de l'article décrit le nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles à chaque temps d'observation et à l'aide de quelle source de données.

Figure 1. Sources de données



4.4.2 Critique de la fiabilité des sources de données

Utilisées individuellement, aucune des différentes sources d'information n'était complète vu ses limites, tel qu'expliqué dans les sections suivantes. Par contre, nous avons réussi à obtenir une grande partie de l'information que nous cherchions, en complétant l'information avec les différentes sources.

4.4.2.1 Le Dossier médical

Le dossier médical est une source d'information limitée car lorsque le suivi est interrompu à HLHL, l'information dépend d'un appel de la famille ou d'une découpeure de journal recueillie par le médecin traitant ou les documents reçus par les archives par des tiers ou par le patient, pour avoir de l'information sur l'état du patient (fonctionnement, symptomatologie), sur un suivi ailleurs, sur d'autres hospitalisations ou son décès.

Afin de limiter les informations manquantes, nous avons fait appel à d'autres sources pour compléter le plus de données possibles durant tout le suivi. Tel que commenté dans les sections qui suivent, même si les banques de données gouvernementales (MED ECHO, RAMQ, ISQ) devraient en principe colliger l'information sur chaque citoyen au Québec, elles comportent aussi certaines limites quant à l'information sur l'utilisation des services, les hospitalisations et les décès.

4.4.2.2 Données sur l'utilisation des services de consultations médicales

La RAMQ qui est quasiment l'unique source de rémunération des médecins pour les soins médicaux prodigués au Québec, possède une base de données de tous les actes médicaux qui ont été facturés pour chaque citoyen par tous les médecins du Québec depuis 1970. Par contre dans les années 80, une proportion de psychiatres étaient rémunérés à l'heure ou à salaire ce qui ne permet pas à la RAMQ de savoir quels patients ont reçu des soins médicaux donnés par ces psychiatres. Il n'est pas possible de savoir quelle proportion de patients ont été suivis de cette façon.

4.4.2.3 Données sur les décès

Le registre de décès de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) est un fichier central du gouvernement du Québec qui contient tous les décès et les causes de décès pour les personnes dont le corps fut retrouvé et pour lesquelles un certificat de décès a été émis dans la province de Québec. Par contre, tout décès ayant lieu à l'extérieur du Québec pourrait ne pas y être inscrit. En théorie, toutes les autres provinces canadiennes devraient rapporter à l'ISQ les décès qui seraient survenus sur leur territoire, mais, dans la réalité ce n'est pas toujours le cas. Pour les décès survenus dans d'autres pays, l'information recueillie est très variable dépendant de la collaboration des autres pays. De plus, il existe également certains délais entre le décès et son entrée dans la banque de données, ce qui peut laisser croire qu'un patient décédé est encore vivant.

L'ISQ et les dossiers de l'Hôpital Louis H. Lafontaine ont révélé ensemble 17 décès. Lors de l'exercice fait dans le cadre de ce projet, 5 des décès qui étaient notés dans les dossiers de HLHL, n'étaient pas ressorti dans la première recherche de l'ISQ. Après vérification, l'ISQ en a retrouvé 4, mais un des suicides notés au dossier HLHL, n'apparaissait définitivement pas à l'ISQ. D'autre part l'ISQ a révélé 3 décès (dont 1 suicide) dont les dossiers HLHL ne faisaient pas état. Pour 2 cas sur les 17 décès, l'ISQ et le dossier médical ne concordent pas quant à la cause du décès (suicide vs cause médicale); selon l'ISQ l'un d'eux était un suicide et l'autre une cause médicale, le dossier HLHL laissait croire l'inverse.

L'information à propos des décès a été colligée à partir de toutes les sources d'informations utilisées dans l'étude. Le fichier de la RAMQ a confirmé le même nombre de décès. La banque de MED ECHO et le FHMC n'ont pas rapporté d'autres décès mis à part ceux que nous connaissions déjà par les autres sources. Le fichier RAMQ nous a également permis de déterminer si les sujets étaient toujours enregistrés au Régime d'Assurance-maladie publique et si les gens avaient également une adresse (évidence d'être encore vivants). La banque de données indiquait également la date et

où les gens ont déménagé, à condition que les citoyens aient envoyé l'information à la RAMQ.

4.4.2.4 Données sur les hospitalisations

Finalement, la banque MED ECHO avec laquelle nous avons complété les données sur les hospitalisations avait également ses propres limites. Elle tient compte de toutes les hospitalisations de court séjour au Québec et les diagnostics qui y sont rattachés. Par contre jusqu'en 1998, elle n'enregistre qu'une proportion des hospitalisations à long terme en psychiatrie; toutes celles ayant eu lieu après 1998 y sont notées. C'est pourquoi nous avons complété l'information avec le FHMC qui lui, compilait cette information pour les hôpitaux psychiatriques. 106 hospitalisations supplémentaires à celles des dossiers HLHL (dont 16 rapportées uniquement par MED ECHO et 90 par les 2 sources) ont été révélées par ces sources.

4.4.3 Variables étudiées

Diverses variables utilisées dans la littérature et disponibles dans nos sources de données ont été recueillies pour évaluer l'évolution des patients aux divers moments au cours de leur maladie (T1 (admission), T2 (2 ans), T3 (5ans) T4 (10-16 ans)) et déterminer les prédicteurs.

4.4.3.1 Variables d'évolution

Tableau I. Variables d'évolution (variables dépendantes)

<u>Clinique</u>	<u>Fonctionnement</u>
Réhospitalisation (nombre et distribution dans le temps)	Niveau d'autonomie de l'hébergement
Durée totale d'hospitalisation	Statut occupationnel
Délai avant la 1 ^{re} réhospitalisation	Fonctionnement global (incluant sévérité des symptômes) (échelle GAS) *
Délai avant rémission (durée de la 1 ^{re} hospitalisation)	Statut marital (après la 1 ^{re} hospitalisation)
Décès	Nécessité d'un régime de protection
Décès par suicide	Responsabilité parentale
Age au décès / suicide	
Nombre d'années d'évolution de la maladie lors du suicide	
Durée du suivi en psychiatrie (à HLHL)	
Durée du suivi par un psychiatre en externe*	
Durée du suivi par omnipraticien pour fin de santé mentale*	

*Ces données n'ont pu être analysées (en raison de leur non-fiabilité, voir annexe 3)

4.4.3.2 Facteurs prédicteurs de l'évolution

Tableau 2. Facteurs prédicteurs de l'évolution (variables prédictrices)

Variables sociodémographiques au début
Sexe
Statut marital
Niveau de Scolarité
Emploi
Age à la première admission
Sévérité des symptômes et niveau d'atteinte du fonctionnement (GAS) au début*

*Ces données n'ont pu être analysées (en raison de leur non-fiabilité, voir annexe 3)

4.4.3.3 Commentaires critiques sur la fiabilité et l'utilisation de certaines mesures

L'abus/dépendance aux substances (comorbidité) fut décrit mais ne fut pas utilisé ni comme prédicteur, ni comme mesure de l'évolution car il a été noté, sans égard à son moment d'apparition. Il était donc impossible de déterminer s'il était cause ou conséquence de l'évolution ou même simplement un facteur évoluant de façon parallèle.

La prescription d'antipsychotique n'a pas été utilisée comme prédicteur car la collecte de données n'était pas suffisamment détaillée pour avoir un reflet clair et précis de la prescription de médicament (i.e. données saisies seulement à 3 temps). De plus, nous n'avons pas de données sur l'observance mais seulement sur la prescription ou pas d'antipsychotique; il est donc impossible de mesurer l'impact réel de la médication sur l'évolution.

Le profil de consommation de soins psychiatriques et de médecine générale pour fins de santé mentale n'a pu être dressé car les données RAMQ sont non complètes pour les raisons énumérées dans la section 4.4.2).

La donnée mesurant la sévérité des symptômes et niveau d'atteinte du fonctionnement (GAS) à T1, T2, T3 et T4 (mesurée avec l'échelle GAS) n'a pas été utilisée dans les analyses des résultats car cette mesure a été considérée comme non-fiable (voir annexe 3).

4.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été faites à l'aide des logiciels SPSS et SAS (pour l'analyse de survie). Le but des analyses est de décrire l'évolution de la schizophrénie et de comprendre quels facteurs influencent l'évolution et l'issue finale après 2, 5 et 10 à 16 ans. Les facteurs principaux étudiés sont la série de facteurs prédicteurs énumérés précédemment à la section 4.4.3.

4.5.1 Analyses descriptives

L'évolution dans le temps des patients a été mesurée à 4 temps différents par des indicateurs cliniques et de fonctionnement (énumérés ci-dessus). Des analyses descriptives (fréquences simples, moyennes, médianes, etc.) ont été effectuées pour décrire l'évolution dans le temps des différentes variables dépendantes et pour décrire les variables indépendantes au T1. Des analyses ont d'abord été faites sur tous les patients disponibles à chaque temps. Puis pour vérification, les analyses descriptives ont aussi été faites aux 4 temps pour les variables dépendantes, sur les 78 sujets pour lesquels on a les données psycho-sociales aux 4 temps. Les résultats étant très similaires, nous avons donc présenté les données sur tous les sujets disponibles à chaque période.

L'évolution dans le temps de la prise de médicaments (dose moyenne, classe, durée du traitement) est décrite (fréquences simples et moyennes). Les causes de décès et les moyens utilisés lors des suicides sont décrits. Le profil des substances d'abus consommées sont décrits (fréquences simples).

Pour les variables ‘Nécessité d’un régime de protection’, ‘responsabilité parentale’, ‘âge au décès/suicide’, nombre d’années d’évolution de la maladie lors du suicide, seules des analyses descriptives ont pu être réalisées car les nombres de sujets étaient trop petits pour permettre une puissance statistique suffisante pour des analyses comparatives ou de prédiction.

4.5.2 Représentativité de l’échantillon

En ce qui concerne le nombre d’hospitalisations et leur durée, il n’y a pas de perte au suivi, puisque les données ont été complétées à l’aide des banques gouvernementales (MED ECHO). Il en est de même pour la consommation de soins (RAMQ), et pour les taux de décès (ISQ).

Par contre, il y a une attrition graduelle des sujets pour les données de suivi psychosociales. Afin de connaître la représentativité de l’échantillon résiduel à chaque temps, des analyses descriptives ont été faites pour le groupe des patients perdus au suivi à T2, T3 et T4 (out-CASPS) et comparées à l’ensemble du groupe toujours suivi (in-CASPS) pour chacun de ces temps. Ces analyses ont été faites pour évaluer la représentativité des patients (au niveau des variables indépendantes à T1) pour lesquels les données sur le fonctionnement psycho-social sont disponibles. Les tests statistiques utilisés sont:

- Test du Chi-Carré de Pearson pour les variables catégorielles nominales,
- Test T pour les variables continues normalement distribuées. Le test de variances inégales fut appliqué lorsque les variances entre les groupes étaient significativement inégales.

Pour comparer l’évolution au niveau clinique (ex. réhospitalisations, décès, etc.) des patients qui ne sont plus suivis à HLHL (out-CASPS) à ceux toujours suivis (in-CASPS) à chaque temps, étant donné que les distributions étaient non-normales ce qui rend le test-T non valide, le test non-paramétrique de Mann-Whitney (MW) fut utilisé. Le même test fut utilisé pour comparer l’évolution fonctionnelle à T2 et T3 (variables catégorielles ordonnées) des out-CASPS au T4 vs les in-CASPS au T4.

4.5.3 Analyses de prédiction

Les mesures d'évolution (variables dépendantes) et les prédicteurs sont décrits à la section 4.4.3.

4.5.3.1 Analyses univariées

Des test non-paramétriques (Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis lorsqu'approprié) ont été faits sur les variables catégorielles ordonnées pour déterminer si les variables de fonctionnement respectivement aux 4 temps (hébergement, emploi, statut marital) dépendaient des prédicteurs (variables indépendantes catégorielles soit emploi au T1, sexe, statut marital T1, niveau de scolarité). Les mêmes analyses furent utilisées pour les variables dépendantes d'issue clinique (continues non normalement distribuées).

Des analyses de corrélation de Spearman ont permis d'identifier si la variable indépendante continue (distribution non-normale) 'âge à l'admission' est associée à l'évolution pour chaque variable dépendante (issue clinique et fonctionnement).

Des analyses longitudinales (analyses non paramétriques sur variables répétées (Wilcoxon et corrections de Bonferroni) permettent d'observer si les variations dans le temps sont significatives pour chacune des variables dépendantes de fonctionnement (i.e emploi, hébergement, statut marital). Les tests de Wilcoxon sont faits sur les données catégorielles ordonnées originales.

4.5.3.2 Analyses multivariées

Pour toutes les variables dépendantes (sauf 'délai avant la 1ère réhospitalisation') une régression logistique fut faite avec tous les facteurs prédicteurs inclus. Pour 'délai avant la 1ère réhospitalisation', la régression de Cox fut utilisée. Pour les régressions logistiques et de Cox, les 142 sujets sont inclus dans les modèles.

Au niveau des catégories pour les variables prédictrices, certains regroupements furent faits car certains groupes étaient trop petits. Les regroupements sont :

Domicile : 'seul' vs 'autres catégories'

Niveau scolarité: 'moins de 11 ans' vs '11-12 ans' vs '13 et +'

Statut marital: 'toujours célibataire' vs 'autres'

4.5.3.3 Résumé des tests utilisés pour l'analyse des facteurs prédicteurs

Pour les variables dépendantes de fonctionnement

- Mann Whitney (pour les variables indépendantes catégorielles)
- Corrélation de Spearman (variables indépendante continues)
- Wilcoxon avec corrections de Bonferroni (sur variables répétées)

- Puis régression logistique sur toutes les variables.

Pour les variables dépendantes d'évolution clinique

Vu la distribution non normale, même si la variable est continue, nous avons utilisé

- Corrélation de Spearman (et non Pearson) puis régression logistique (âge à T1)
- Mann Whitney puis régression logistique pour variables indépendantes en catégories
- Régression de Cox pour la variable 'délai avant la 1ère réhospitalisation'. Le modèle de Cox (*Cox regression*) fut privilégié plutôt que la régression logistique, puisqu'il y a environ 33% de données étaient censurées, étant donné que 33% des sujets n'ont jamais été réhospitalisés durant toute l'étude ou sont décédés sans rechuter.

5.0 Considérations éthiques

Cette étude porte sur les sujets atteints de schizophrénie . Le projet a été approuvé par les comités d'éthique et scientifique de HLHL. Les individus impliqués dans l'étude n'encourent aucun risque personnel majeur puisque seulement leurs dossiers ont été consultés. Ils n'ont été soumis à aucune manœuvre invasive et l'étude en est essentiellement une d'observation. Quant aux bénéfiques, les patients bénéficieront indirectement de cette étude par les progrès dans l'identification des facteurs pouvant influencer l'évolution.

Ni le nom des sujets, ni le numéro d'assurance maladie n'est apparu sur les formulaires de collecte de données. Ils ont été identifiés par un numéro pour l'étude permettant de les identifier à l'aide d'une liste confidentielle afin de pouvoir fusionner nos différentes sources d'informations. Les données demandées aux organismes gouvernementaux, après autorisation de la commission d'accès à l'information du Québec ont été traitées en toute confidentialité. Le transfert de données ou des listes de noms a été fait par livraison en mains propres ou courrier recommandé dans tous les cas.

Les renseignements colligés lors de l'étude seront détruits à la fin 2005, afin de s'assurer de compléter les cycles d'analyses, de publication, de réponse à des précisions demandées de la part de chercheurs internationaux. Aucune donnée nominale ne sera utilisée dans les publications ou communications reliées à cette étude.

6.0 Article

Long-term outcome of schizophrenia in an urban centre

Amal Abdel-Baki, MD, FRCPC; Alain Lesage, MD, MPhil, FRCPC;

Luc Nicole, MD, FRCPC; Mariève Cossette, M.Sc.; Pierre Lalonde, MD, FRCPC

SUMMARY

Background: There are no recent North American studies on long-term outcome of first-episode schizophrenia.

Aim: To describe the long-term outcome (10-16 years) of a first-episode schizophrenia incidence cohort (n=142) in a Canadian urban centre.

Method: Clinical and social functioning at different time points was assessed retrospectively using case notes of a sectorised catchment-area hospital in Montreal. Service utilisation and death information were recorded using provincial databases.

Results: 33% of subjects quit the 'Catchment Area Specialised Psychiatric Services'. Hospitalisation days decreased considerably after the first year. Marital and occupational status were generally stable over time; autonomy in living arrangements worsened. The suicide rate was lower than reported in previous studies and occurred equally over time.

Conclusion: Although the majority of patients still attending specialised services after 10-16 years showed poor to moderate social functioning, data on service utilisation and the suicide rate indicated a possibly better outcome for those who exited these services.

INTRODUCTION

Longitudinal studies are a key to understanding the evolution of schizophrenia. To obtain valid results, "the beginning of the follow-up period should be comparable across the study cohort and as close to illness onset as possible... the probands must be representative of all the illness cases in the general population.... Besides the efforts to avoid attrition in the study cohort, ways must be found for correcting and estimating data

for an acceptable proportion of drop-outs” (Hafner, 2000). Hegarty et al. (1994) reported an increase in the proportion of subjects with improvement after 6 years in the 2nd half of the century (48.5%) versus the first (35.4%). These studies did not all well meet the criteria suggested by Hafner. Our study examined the characteristics, 10- to 16.5-year course and determinants of outcome in a population-based cohort of subjects admitted in the mid-80s for first-episode schizophrenia in Montreal, Canada.

METHOD

Subjects and setting

The subjects in this study included every person admitted for a first episode of schizophrenia between January 1, 1983 and December 31, 1987 in the catchment area of Hôpital Louis-H. Lafontaine (HLHL) in Montreal. They were the object of a previous study on schizophrenia incidence and gender ratio (Nicole, Lesage & Lalonde, 1992).

In Canada, health and social services are provided by the provinces, free and equally accessible to the entire population. In Quebec province, citizens are treated by the mental health service of their catchment area. The subjects at HLHL received the treatment available at that time and offered by the treating team. Treatment possibilities included brief, acute and long-term psychiatric inpatient care, hospital- and community-based outpatient clinics staffed by multidisciplinary teams (psychiatrists, occupational therapists, social workers, nurses, psychologists, etc.), prescribed medications, psychotherapy, family interventions, occupational therapy, group therapy, work readaptation, access to supervised or supported residential settings, intensive case management and social activities.

It was estimated that over 90% of outpatients from the HLHL catchment area (in Montreal, Quebec), which comprised around 338,300 inhabitants at the time of recruitment, were treated by its services (Nicole, Lesage & Lalonde, 1992).

Our population-based sample included all patients meeting the following criteria:

1. living in the HLHL catchment area in Montreal; HLHL is an adult psychiatric service treating patients aged 18 years and older;
2. first lifetime psychiatric admission at HLHL between 1983 and 1987 (no previous psychiatric admissions);
3. initial or revised ICD-9 diagnosis of psychotic disorder (295, 297, 298, 301.22) (WHO, 1978).

A total of 888 subjects met these criteria. The hospital records were reviewed by LN to retain only those with a DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) diagnosis of schizophrenia, excluding schizo-affective disorder and all other psychotic disorders. Diagnosis was made by best estimate with the entire available file of these 888 subjects, after 2- to 7-year follow-up (mean 5 years). Diagnostic reliability was assessed by submitting 50 cases to evaluation by a blind rater (PL). Inter-rater reliability analysis showed a kappa of 0.72 ($p < 0.05$). 142 patients who met DSM-III-R diagnosis criteria for schizophrenia were the subjects of this retrospective, longitudinal cohort study.

Method

The Ethics and Research Committees of the HLHL approved our file review study. All data were treated anonymously. Data were collected by LN and AAB from the medical files at 4 different time points: at admission (T1), 2 years after admission (T2), 5 years after admission (T3), and in 1999 which corresponded to 10-16.5 years after admission (T4). If follow-up was interrupted before 1999 but lasted for at least 10 years, the last available data were collected for T4. At each time point, antipsychotic (according to the equivalence table in Bezchlibnyk-Butler and Jeffries (2000) and other psychotropic medications were noted when prescribed and not overtly refused by the patient, but the compliance rate could not be estimated. Occupational status and living arrangements (e.g. with the family, institution, etc.) were assessed from the files and scored according to the scales adapted from Ciompi (1980).

For subjects who interrupted their follow-up at HLHL before 10 years, clinical and psychosocial functioning data could not be collected from the case notes for the period

after they left the 'Catchment Area Specialised Psychiatric Services (CASPS)'. However, to complete the missing information on these drop-outs, authorization was obtained from the "Commission d'accès à l'information du Québec" to consult confidential Quebec provincial databases which have the following information on all Quebec citizens. From January 1, 1983 to May 31, 1999, we gleaned data from:

- 1- MED ECHO and 'Fichier de l'hygiène mentale du Canada' for the dates and duration of all psychiatric hospitalisations as well as deaths across Quebec province.
- 2- 'Institut de la statistique du Québec' for death records (date and cause of death).
- 3- 'Régie de l'Assurance Maladie du Québec' (RAMQ) for all medical consultations, including psychiatric care by psychiatrists or general practitioners, and the region where individuals lived at admission, during the follow-up period, and in 1999.

Table I shows the number of subjects for whom information was available with the source of information at each follow-up time point.

Statistical analysis

The data were analysed with SAS 8.2 (Statistical Analysis System) software and SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows.

Descriptive analysis pictured the different dimensions of outcome at different time points using simple frequencies, means and medians. The group which exited the CASPS (out-CASPS) and the group which was still followed at the CASPS (in-CASPS) were compared on independent predictive variables, clinical outcome and last available psychosocial functioning outcome data. Differences between groups on continuous variables normally distributed were tested by independent sample t-tests, and the non-parametric Mann-Whitney test was employed where distributional assumptions were not met. Nominal variables were cross-tabulated, and relationships assessed by the Pearson chi-square test.

Univariate analysis determined whether outcome variables at each of the 3 follow-up time points were similarly distributed according to each of the predictors. Afterwards, multivariate stepwise logistic regression (including all independent variables) identified the best predictors of the outcome variables. The Cox regression model was applied for the variable 'survival without readmission' because 33% of the data were censored.

Table I. Cumulated sources of information and number of subjects from each data source.

Line 1 shows the number of subjects for which complete data were available from the CASPS medical file at each follow-up time point. Lines 2 to 5 list the number of subjects for whom we could complete the data with different sources of information at the different time points. The cumulative number of subjects refers to the number of subjects for whom any of the information mentioned previously in the table is available.

	Follow-up time point	Admission		T2 Follow-up (2 years)		T3 Follow-up (5 years)		T4 Follow-up (10 – 16.5 years)	
		Number of subjects	Cumulative number of subjects	Number of subjects	Cumulative number of subjects	Number of subjects	Cumulative number of subjects	Number of subjects	Cumulative number of subjects
In-CASPS	1- Complete data from file on psychosocial functioning	142	142	111	111	97	97	78	78
	2- Total death (includes suicide)			6 (3)	117	7 (4)	104	17 (10)	95
Out-CASPS	3- Hospital admission elsewhere			17	134	16	120	8	103
	4- Consultation with a psychiatrist elsewhere			2	136	13	133	18	121
	5- Evidence of patient still alive in 1999			6	142	8	141	18	139
	6- No data available					1	142	3	142

RESULTS

Demographic data at first admission

71.1% of subjects were male, 78.8% were single at the time of admission, and 66.9% lived with their parents. 47.2% completed at least 1 year of post-high school education, but only 20.1% were employed or studying in the month prior to their first admission. Age at admission was 24.4 years (median), but 8.5% were over 45 years old.

Length of follow-up

The length of this follow-up study ranged from 10 to 16.5 years. It was on average 13.04 years (SD 3.2) with a median of 13.75 years, and clinical data (hospital admissions and outpatient visits for psychiatric care) were available for all 142 subjects for the total study duration. For psychosocial outcome, level of functioning, substance abuse and medications, we did not have data on a proportion of subjects since 17.6% had quit their follow-up at the CASPS at 2 years (T2), 26.8% at 5 years (T3), and 33.1% at 10-16 years (T4). The length of the latter psychosocial follow-up was 11.6 years (median) with a mean of 8.9 years (SD 5.8).

Substance abuse

27.5% of subjects had a diagnosis of substance abuse or dependency at one point during their follow-up. This comorbidity was more prevalent in men (33.7% vs 12.2%, $X^2=6.747$; $p=0.009$). The substance used was cannabis in 9.2% of the sample, cocaine in 8.5%, alcohol in 12.7%, and other substances (including narcotics, solvents, hallucinogens or non-prescribed benzodiazepines) in 15.5%.

Hospital admissions

Data on hospitalisation are presented in Table II. The subjects spent 3.6% (median) of the study duration in hospital. As shown in figure 1, the number of admissions decreased significantly after the first year. After 4 years, less than 10% of subjects were still being readmitted. However 8% of the sample spent more than 50% of the study duration being admitted to inpatient wards, and 8.5% had 10 or more admissions. One subject was admitted for the entire study duration. Information was available on all subjects for

11.5 years. However the number of subjects who had longer follow-up decreased gradually from 142 to 9 for year 16. Because of the small number of subjects for the last 2 years, the mean number of hospitalisations was highly influenced by 1 outlier case who was admitted up to 6 times in the last year. Figure 2, which shows the delay to first readmission, also illustrates that 26.8% of subjects were never readmitted.

Table II. Hospitalisation data

Number of hospitalisations (median)	3
Duration of each hospitalisation (median)	44.5 days
Subjects never readmitted	26.8%
Time to remission of first episode (median)	28 days
(mean)	108.5 days (SD 46.5)
Delay to first readmission (median)	1.6 years
(mean)	4.4 years (SD 5.2)
Proportion of study duration hospitalised % (median)	3.6%
(mean)	12.1% (SD 20.5)

Figure 1. Number of hospitalisations and number of hospitalisation days for every year of follow-up

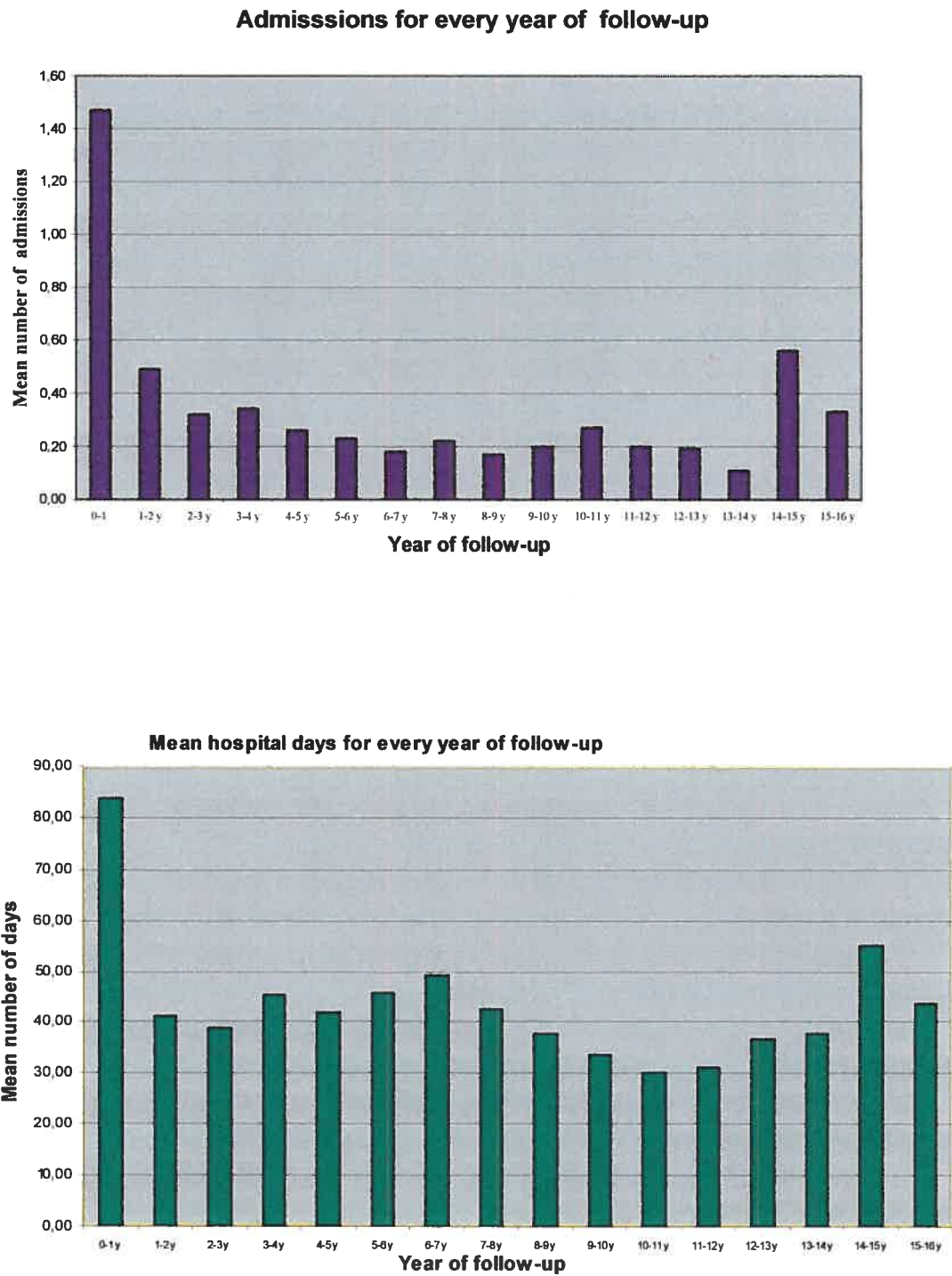
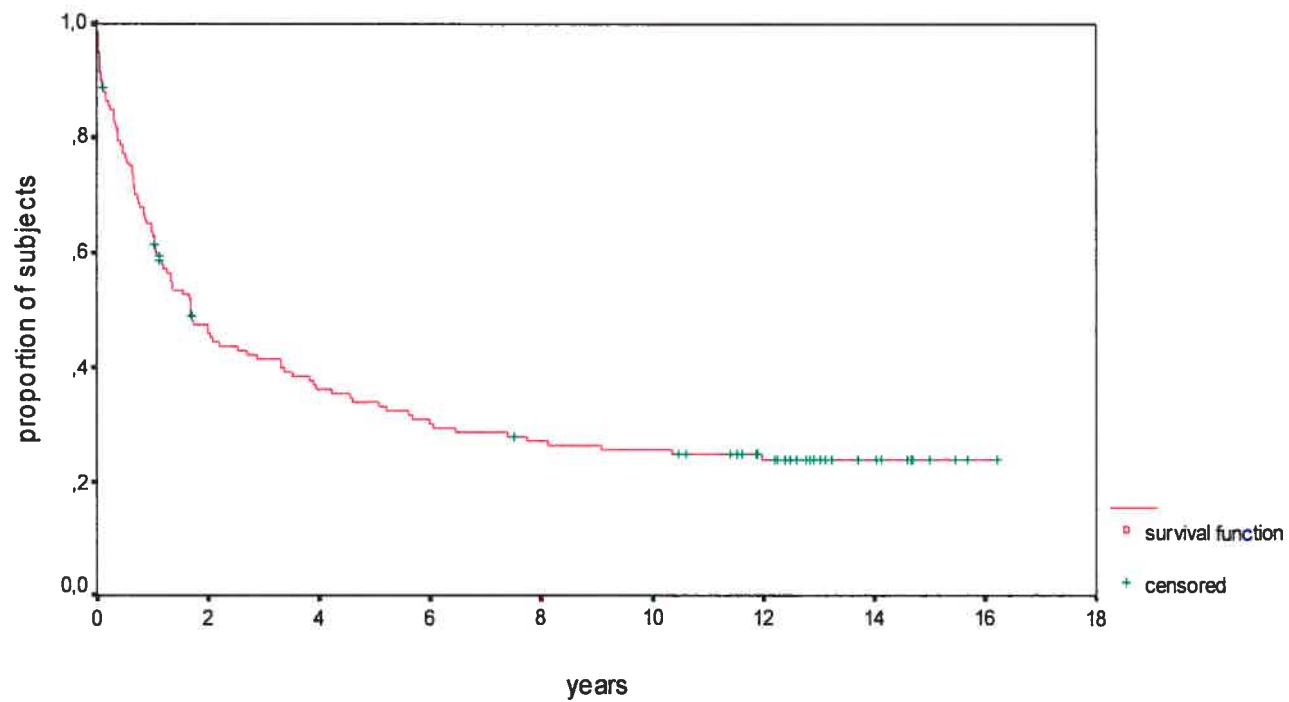


Figure 2. Delay to first readmission after a first hospital admission for schizophrenia



Representativeness of the psychosocial outcome samples at 2 years, 5 years and 10-16.5 years

As shown in Table I, the proportion of subjects who exited the CASPS increased gradually over the study period from 17.6% at T2 to 26.8% at T3 and 33.1% at T4. Representativeness of the residual cohort at the 3 follow-up time points was assessed to determine if the outcome described could be projected to the whole cohort.

The group of patients who were out-CASPS at T2 (for whom we therefore did not have information for psychosocial functioning variables at T2) was compared on independent variables at admission to in-CASPS at T2. The same was done at T3 and T4.

The out-CASPS group at T2 (n=25, 17.6%) did not differ from the in-CASPS group at T2, for age at T1, education level, marital status and employment level at T1. However, the gender proportion differed, 48.0% of the out-CASPS being male vs 76.1% for the in-CASPS ($X^2=7.902$; $p=0.005$)

The out-CASPS group at T3 (n=38, 26.7%) did not differ from the in-CASPS of that follow-up period on all predictors mentioned above.

The out-CASPS group at T4 (n=47, 33.1%) was older (mean 31.3 vs 27.2 years, $t=-2.268$, $p=0.025$), less likely to be male (59.6% vs 76.8%, $X^2=4.565$, $p=0.033$) and less likely to have always been single (64.4% vs 85.9%, $X^2=8.641$, $p=0.013$) than the in-CASPS. They did not differ on other predicting variables.

Living arrangements

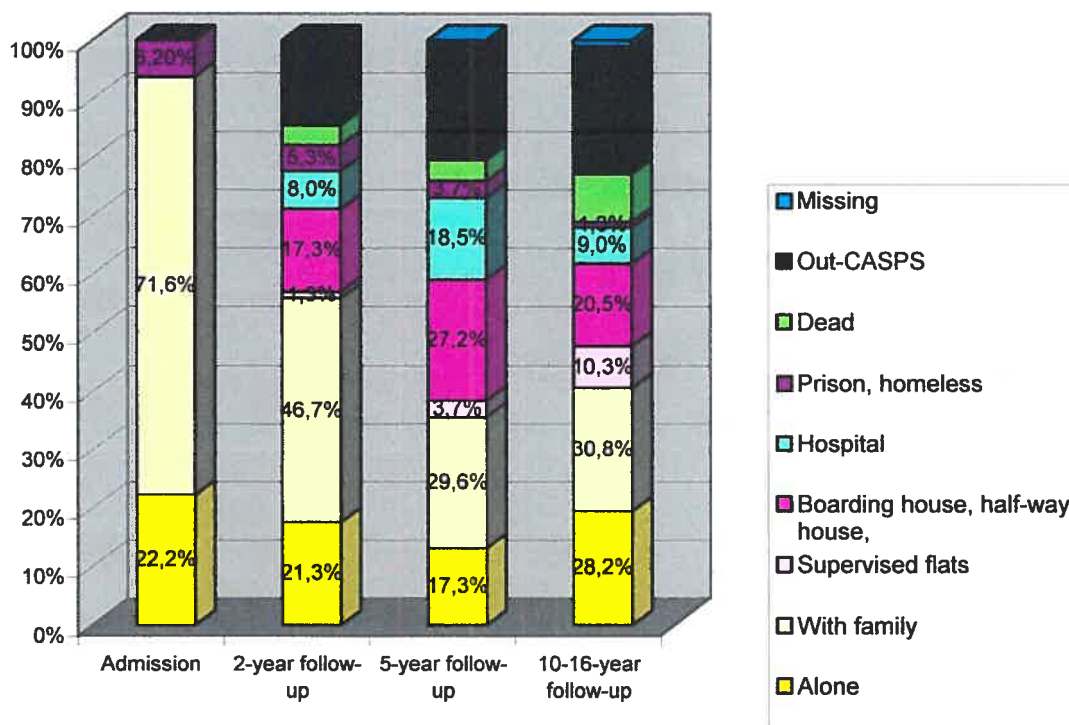
Even if the majority of subjects from both genders were living with their family at T1, women were more likely than men to live on their own (46.3% vs 21.4%, $X^2 =10.270$, $p=0.006$).

As shown in Figure 3, in the longer term, for in-CASPS, the proportion of individuals who managed to live on their own without family support decreased gradually to less

than half of the level at T1 in favour of community housing and hospital stays. The proportion of homeless people in the in-CASPS group declined over the years.

Data from the RAMQ database show that the vast majority of subjects (more than 87%) moved at least once during the study period, most of the time in the same urban region (Montreal). At the end of the study, about 80% of subjects still alive resided in the same city (Montreal). We did not have information on all relocations, but we know that at least 58% moved at least twice, and more than 35% moved at least 3 times.

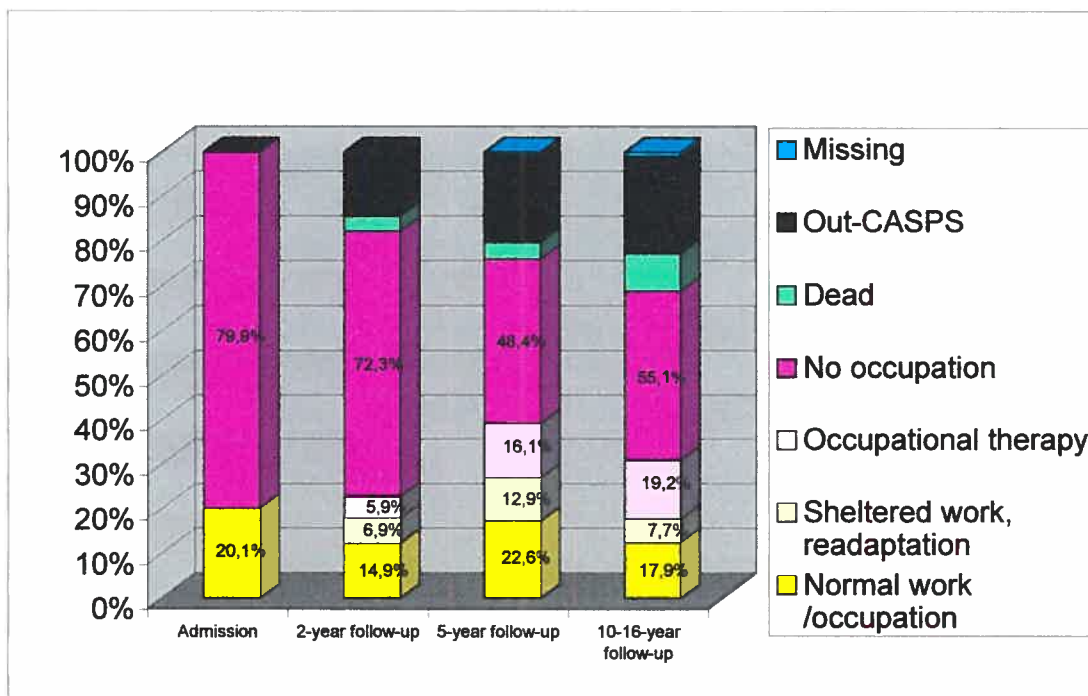
Figure 3. Living arrangements at different time points



Occupational status

The rate of competitive employment was relatively stable, around 20% from admission until the end of follow-up, except for a slight drop in the first years (Figure 4). However, the proportion of subjects undergoing occupational therapy and work rehabilitation increased gradually over the years to 26.8% at 10-16 years, but the majority still had no occupation at the end of the study. For more than 50% of subjects, occupational status was stable between all time points.

4. Occupational status at different time points



Marital status

Marital status remained stable for the entire study duration with about 10% having a life partner, 10% being divorced or separated, and about 80% never in a sustained relationship. From admission and throughout the study, females were more likely to be or to have been in a relationship than men (T1 42.5% vs 12.4%, $\chi^2 = 15.406$, $p < 0.0001$).

Civic and familial responsibility

8.5% of subjects were considered unable to manage their possessions and their person at some time during follow-up, needing curatorship or tutorship for durations varying from less than 2 months to 10 years.

At the time of admission, 5.3% had responsibility for their children, 6.9% were not taking care of their children (either because they were unable to do so, or because they were separated and did not have custody). The others had no children under 18 years of age. At 2 years and until the end of the study, 2.1% of the whole sample were still taking care of their children.

Medication

25% of in-CASPS were not on antipsychotic medications at 5-year follow-up, and even at the end of the first admission almost 20% were not taking antipsychotic medications either because they refused to do so or because it was stopped in collaboration with the treating psychiatrist. The mean and median doses of antipsychotics were relatively stable over time. The median duration of antipsychotic treatment calculated for the whole sample was 8.8 years (which is possibly an underestimation since we did not have information on a good proportion of subjects after a few years). Anticholinergic medication prescription was frequent with classic antipsychotics (almost 75% of subjects), and stable until the wider use of atypical antipsychotics introduced in 1992 (Table III).

Table III. Proportion of subjects taking medication and doses of antipsychotics at the 3 follow-up time points

	T1 n=142 (1983-1987)	T3 n=97 (1988-1992)	T4 n=83 (1993-1999)
Antipsychotic Typical	81.7%	75.3%	47%
Antipsychotic Atypical	Not available in Quebec before 1992	Not available in Quebec before 1992	43.4%
No antipsychotic	18.3%	24.7%	9.6%
Median dose (for subjects taking antipsychotics) Chlorpromazine equivalent (mg)	300 (n=114)	338 (n=74)	275 (n=74)
Anticholinergics	74.6%	72.2%	52.4%
Other (Antidepressants, anxiolytics, mood stabilizers)	35.9%	47.4%	57.3%

Correlations between dimensions of psychosocial outcome

At each period (e.g. T1), the different indicators of psychosocial functioning were correlated and showed that different dimensions of psychosocial adaptation were linked although the strength of the linkage was variable, as enumerated in Table IV.

Table IV. Correlations between dimensions of psychosocial outcome

		Marital status	Occupational status
Occupational status	T1	R=0.273, p=0.001	-----
	T2	R=0.219, p=0.032	
	T3	-----	
	T4	R=0.230, p=0.037	
Living arrangements	T1	R=0.447, p<0.0001	R=0.181, p=0.035
	T2	R=0.406, p<0.0001	R=0.243, p=0.017
	T3	-----	R=0.290, p=0.005
	T4	R=0.268, p=0.015	NS

Death and suicide

Seventeen (12%) subjects died during the study period. 10 (7%) committed suicide, and 7 (5%) died from medical illnesses. Mean age at time of death was 40.5 years (median 33.9 years). For the 10 subjects who died by suicide, their mean age was 33 years (median 30.7 years), 9 were males, and all were single at T1. The mean time elapsed between first admission and suicide was 6.5 years (SD 4.8). Four subjects (40%) committed suicide after their first admission, and 50%, after their fourth or eighth admissions. Although 1 subject committed suicide during hospitalisation, most suicides occurred many months or years after their last admission. 4 committed suicide in the first 2 years of follow-up, 3 between 6 and 10 years, and the last 3 between 10 and 14 years of follow-up. Most of the suicide methods were violent, such as jumping from heights or in front of a train, hanging, and drowning. None died by firearm. The median age of the 7 subjects who died from medical illnesses (e.g. myocardial infarction, pulmonary oedema, pancreatitis, infectious pericarditis) was 40.8 years.

The subjects who died and those who committed suicide did not differ on the predicting variables at admission (gender, marital status, living arrangements, employment,

education, age) or substance abuse at any time point during follow-up, from those who were still alive at the end of the study.

Comparison of outcome between out-CASPS and in-CASPS subjects

Since the out-CASPS group was not comparable to the in-CASPS group on some predictive factors, we decided to look at the last available information for each subject to determine whether the outcome was different between the groups.

In terms of clinical outcome for the entire study duration, the out-CASPS seemed to have a better outcome than the in-CASPS. The difference was highly significant even if they exited CASPS early in follow-up (before T2 and T3) or later (before T4). They had around 20% less relapses (e.g. out-CASPS at T4 had 3.7 (SD 4.9) hospitalisations vs 4.9 (SD 4.0) for in-CASPS at T4 (Mann-Whitney=1579.0, $p=0.004$)), many never had other admissions, and they spent less time in hospital (e.g. out-CASPS at T4 were admitted 4.2% (SD 10.1) of the study time vs 15.4% (SD 23.1) for in-CASPS at T4 (Mann Whitney $U=1029.0$, $p<0.0001$). The delay to first readmission was longer for the out-CASPS group (eg. for out-CASPS at T4, it was 6.9 (SD 5.8) years vs 3.1 years (SD 4.4) for in-CASPS at T4 (Mann Whitney $U=1326.0$; $p<0.0001$).

There were fewer suicides in the out-CASPS group, and the death rate due to medical illness was also lower.

At any time during follow-up, the out-CASPS were less likely to have a diagnosis of substance abuse/dependency (at T2, 4.0% vs 32.5%, $X^2=8.386$ $p=0.004$; at T3, 10.5% vs 33.7%, $X^2=7.472$, $p=0.006$; at T4, 14.9% vs 33.7%, $X^2=5.573$, $p=0.018$).

The out-CASPS at T4 did not differ from the other subjects on employment status and living arrangements at T2 and T3, but a significantly higher proportion of them were married at T2 (36.4% vs 15.5%, $X^2=4.788$, $p=0.029$) and T3, suggesting a similar or better evolution, at least for the first 5 years.

PREDICTORS OF OUTCOME

Univariate analyses

First, univariate analyses (Spearman's correlation or the Mann-Whitney test with Bonferroni corrections) tested the relationship between each of the independent variables (gender, age at T1, education level, marital status at T1, occupational status at T1, and living arrangements at T1), each of the clinical outcomes (number of hospitalisations, number of hospitalisation days, delay to first readmission, duration of CASPS follow-up) and the psychosocial outcome variable at every follow-up time point: T2, T3, and T4 (living arrangements, occupational status and marital status).

All independent variables were related to some dimensions of outcome. Marital status and living arrangements showed stability throughout the study.

Multivariate analyses on outcome variables

Multivariate stepwise regression tested each dependent variable, including all the above-mentioned predictors. For all these analyses, variable categories were grouped in the same order (lowest number category showing more autonomy). The categories were:

- married/previously married vs single;
- employed vs not employed
- living alone vs other living arrangements (including institution, sheltered accommodation, family).

Table V shows the results of multivariate analysis. For example, for the dependent variable living arrangements at T2, the odds ratio (OR) of 10.926 for marital status at T1 indicated that subjects who were single at T1 were 10,926 times more likely to have other living arrangements than living on their own at T2 compared to subjects who were married, divorced or widowed.

Younger age at admission predicted worse outcome in different dimensions, such as lower autonomy in occupational status at T4, worse marital status at T2 for males, more hospitalisations and more inpatient days per year. Gender, living arrangements and

marital status at T1 predicted different dimensions of psychosocial functioning. All the other outcome variables could not be predicted by any independent variable.

Table V. Multivariate analyses (controlling for all predictors)

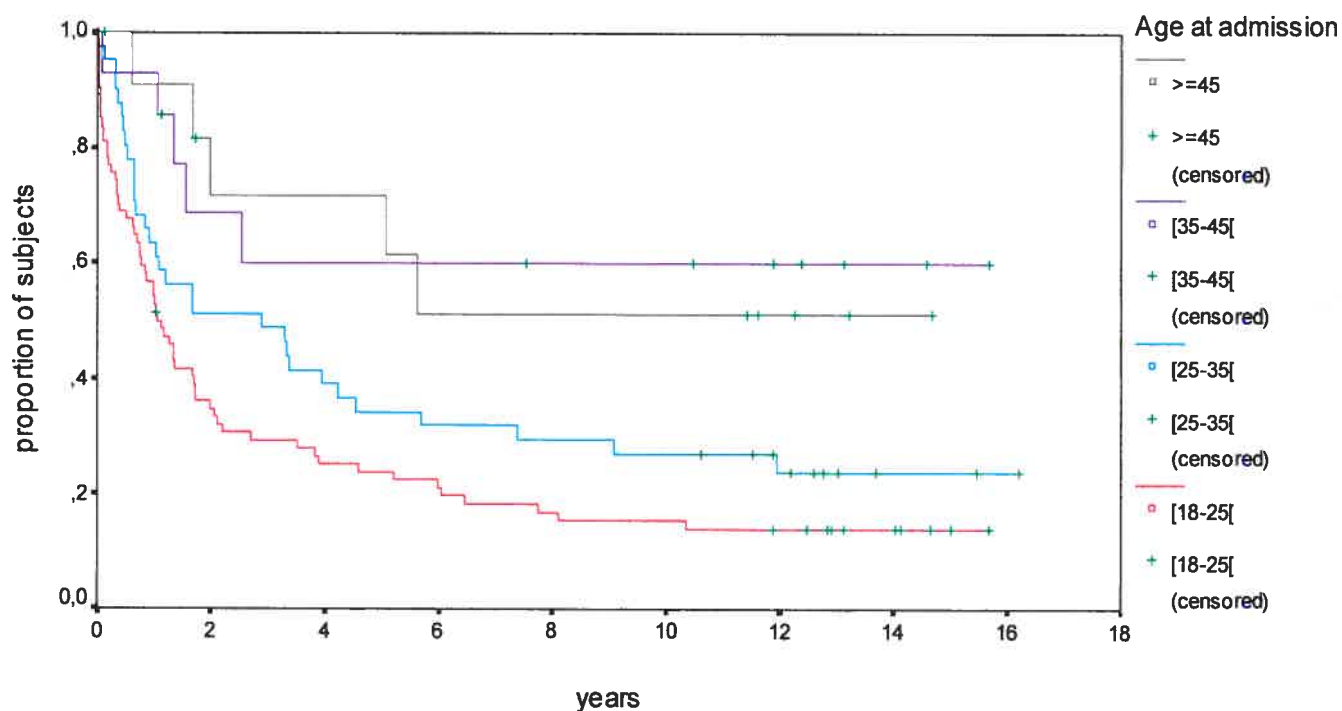
Dependent variable Predicting variable	n	Logistic regression	
		OR	95% CI
Living arrangements T2 Marital status T1	84	10.926	(3.189, 37.432)
Occupational status T2 Marital status T1	85	5.636	(1.535, 20.694)
Occupational status T4 Age at admission	67	0.881	(0.800, 0.970)
Marital status T2 Living arrangements T1	104	11.909	(2.681, 52.903)
Gender*Age at admission ¹ Age at admission (male)		0.797	(0.691, 0.919)
Gender (age at admission=28.5)		8.220	(1.639, 41.225)
Marital status T4 Living arrangements T1	69	14.273	(3.005, 67.796)
Gender		8.823	(1.811, 42.987)
Total number of hospitalisations (1 vs > 1 hospitalisation) Age at admission	119	0.909	(0.863, 0.958)
Mean number of inpatient days per year (≤6.5 vs > 6.5 days) Age at admission	119	0.951	(0.909, 0.995)
Follow-up at CASPS (≤5 vs > 5 years) Living arrangements T1	119	2.662	(1.170, 6.056)
		Cox regression	
	n	RR	
		95% CI	
Time to first readmission Age at admission	119		
(35-45) vs (18-25)		0.305	(0.111, 0.843)
≥45 vs (18-25)		0.192	(0.047, 0.789)

¹significant interaction (p value=0.024)

OR= Odds Ratio; CI=confidence interval

The Cox regression model on the variable 'survival time to readmission' showed that groups of subjects aged 35-45 years at T1 and those aged 45 years and older at T1 had a lower risk of readmission than subjects aged 18-25 years at T1. The relative risk (RR) of 0.305 indicated a 69.5 % drop in the risk of readmission after a first hospital admission for subjects aged 35-45 years compared to subjects aged 18-25 years. Similarly, the RR of 0.192 corresponded to a 80.8% drop in the risk of readmission for subjects aged 45 years and older compared to those aged 18-25 years. However, there was no statistical difference for the group aged 25-35 years at T1 when compared to the 18-25 year age group at T1 (see Figure 5).

Figure 5. Delay to first readmission after a first hospital admission for schizophrenia for different age groups at admission



Log rank $p=0.0012$

DISCUSSION

Our study replicates the general findings of recent international investigations on schizophrenia outcome, in terms of living arrangements, hospitalisation patterns, predictors of outcome, and heterogeneity between different dimensions of outcome (e.g. relatively stable marital status while living arrangements deteriorated). On the other hand, occupational and marital status as well as the suicide rate and its distribution over time showed a different outcome compared to most studies in the literature (Table VI).

In this study, social disability appeared to be a persistent phenomenon with a fluctuating course, as described by Wiersma et al. (2000). We did not see the late improvement described by Harrison et al. (2001) for a small proportion of subjects, but a minority deteriorated in some psychosocial dimensions of outcome (mainly living arrangements), although decrease in service use (mainly hospitalisation) suggested an improvement in clinical outcome (reduction of severe symptomatology with severe deterioration of functioning).

In the following sections, we will examine this study's limitations, and how they may explain the rather poor outcome reported, but also the heterogeneity between different dimensions, predictors of outcome, and the potential role of interventions in the course of the illness.

Limitations

Clinical data (services used) and death information were available for all subjects, but a significant proportion of lost- to-follow-up subjects at the end of 10-16 years follow-up did not allow us to precisely describe their psychosocial outcome (e.g. living arrangements, occupational status and marital status). Could they be functioning as those individuals out of contact described by Corin and Lauzon (1992) (i.e. socially withdrawn with minimal contacts), or were they working and living a satisfactory life?

Our sample covers the vast majority of the catchment area population, but is limited to patients who were hospitalised at least once. However, in publicly-funded systems of care such as Canada or the UK, most schizophrenia patients during that period were likely to be admitted at least once (Iacono & Beiser, 1992). A few subjects may not have been included because they were never hospitalised. (Geddes & Kendell, 1995) noted that the outcome of never-hospitalised schizophrenia patients was the same as the hospitalised ones.

No symptomatology measures were included; therefore, no correlations could be made between symptoms and functioning. Moreover, the quality of case notes was not high enough to reliably measure the interventions provided and their quality, except for medication.

Comparison with previous studies was limited by the different outcome measures used in the literature. Table VI summarizes the recent long-term outcome studies of first-episode schizophrenia. One is from Canada, North America (Bland, Parker & Orn, 1976), but most of the others are from Asia or Europe. Other studies (e.g. (Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b; McGlashan, 1984; McGlashan, 1988) were not considered here because they were not long-term (10 years or more), or did not have epidemiologically representative samples of all first-episode schizophrenia cases as described by Hafner (2000). Either they did not include all adult subjects (e.g. age limit), or they included broad spectrum psychotic disorders, or they did not include only first-episode schizophrenia (e.g. multi-episode which are known to have worse outcomes (Ram, Bromet, Eaton, *et al*, 1992).

Table VI. Long-term recent outcome studies of first-episode schizophrenia

Variable	HLHL	Bland 1976	Helgason 1990	Kua2003	Mason 1995-1996	An der Heiden 1995	Wiersma 1998	Wiersma 2000	Harrisson 2001	Hopper 2000
Country (and area)	Canada (Montreal)	Canada (Ponoka)	Iceland	Singapore	England (Nottingham)	Germany (Manheim)	Netherlands (Groningen)	Europe	International- developing countries	Developed and developing countries
First recruitment	1983	1963	1966	1975	1978	1978	1978	1978	1978	1978
Duration (years)	16	11.5	21-22	20	13	14	15	15	15	15
N	142	92	107	402	67	70	82	496	502	Total 502
% Lost to follow-up	33%	4.4	2	31	6	20	12.2	12	2.5%*	2.5%*
Sample type	Incidence	Incidence,	Incidence	All 1st episode public hospitals	Incidence	Incidence	Incidence	Incidence countries	Incidence countries	Incidence 11 countries 13 centres
Diagnostic criteria	DSM-III-R	DSM-II ICD-8	ICD-8/ICD-9	ICD-9	ICD-9	Schneider	ICD-9 DSM-III-R	ICD-9	ICD-9	ICD-10
Male %	71.1		50	60.7	67	60.7	50	49	50.5	50.5
Age first admission (y)	28.5		33.5	23.3	29		25	27		
Single %	78.8	51.1	52.3	80		60	63			
End	79.5	36.4	51			54				
Working	20.1			49.5	47	80	80	26		
Admission	35.5			57.9			15.9	15.9		
5 years										
End	25.6		88	46.8	37	30		20.4	56.8	Developed 46% Developing 73%
Living alone %	22.2					20	23			
Admission	29.3					21.6		25		
End	8.5	8	<20		28			6	11.6	
Hospitalised end %	26.8	36			25	10	12			
Only 1 hospitalisation %	7	2.2	10	9.7	5.9	10	11			
Suicide %	90.4	63			71				52.9	
Taking medication at the end %	83.2			51.8	76				93	
Alive at the end- with professional mental health follow-up %										

25% of subjects lost to follow-up (LTF) for the whole sample including the prevalence sample and the non-schizophrenic psychosis.

The proportion of LTF for the incidence schizophrenia sample is not specified.

More negative outcomes than expected?

The marital status and occupational outcome of our sample were more negative than what is described in most studies with a similar design, either in developed or developing countries. However, those done with the World Health Organisation (WHO) (Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Hopper & Wanderling, 2000; Mason, Harrison, Glazebrook, *et al*, 1996; Mason, Harrison, Glazebrook, *et al*, 1995; Wiersma, Nienhuis, Slooff, *et al*, 1998; Wiersma, Wanderling, Dragomirecka, *et al*, 2000) excluded all subjects with a diagnosis of substance dependency and those with illness onset of more than 2 years (Sartorius, Gulbinat, Harrison, *et al*, 1996). These 2 exclusion criteria are negative outcome predictors and could partly explain the differences with our sample. There was a correlation in our sample between substance abuse/dependency and worse outcome. Also, Hopper and Wanderling (2000) showed that diagnostic criteria had a significant impact in the percentage of recovered subjects. In the International Study of Schizophrenia (ISOS) Developed Countries ICD-10 Schizophrenia Group (World Health Organisation 1992), about 10% presented early non-affective remitting psychosis. These subjects would be excluded with our study's DSM-III-R criteria. In their study, 79% of patients were recovered, which was twice the level of the other group, therefore influencing the cohort results. To give another example, in the recent Kua *et al.* (2003) study, 60% had a duration of illness of less than 6 months at admission; it remains unclear how many of these subjects would not have met DSM-III-R schizophrenia criteria.

Another relevant observation is that our sample included 71% of males compared to most studies which contained about 50% to 60%, even though a recent metaanalysis, including our study, showed a male:female ratio of 1.4:1 (McGrath *et al.*, 2004). Male gender is known in the literature to be a risk factor for worse outcome; it was predictive of marital status outcome in our study. Males in our sample were also younger at admission (mean 26.5 vs 33.7 years $p=0.003$), and age was our strongest predictor of outcome, which would partly explain a more negative outcome than that reported in the literature.

In our study, longer time without readmission was significantly correlated with shorter follow-up at CASPS, suggesting that subjects with a better clinical outcome interrupted their follow-up in our specialised psychiatric settings, therefore negatively biasing the outcome results (since presumably better functioning subjects were not included in the psychosocial data analysed). The proportion of females was higher in our out-CASPS group; most of them were married, and age at admission was higher. These 3 variables are linked with better outcome in most dimensions. This could explain why the outcome of the residual cohort (in-CASPS) was worse than expected. In contrast, in the WHO study (Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Hopper & Wanderling, 2000), subjects lost to follow-up seemed to have worse prognostic factors (male, early onset, etc.) than the rest of the sample, positively biasing their outcome results by excluding worse outcome patients from the analyses.

Socio-cultural aspects might also explain the outcome differences, as suggested by Hopper and Wanderling (2000) when comparing outcome between developed and developing countries. The latter seem to offer more possibilities of community integration, since 73% of subjects in developing countries are employed at 15 years vs 46% in developed ones. Our sample, as well as Wiersma *et al*. 2000 (20.4%), showed one of the smallest proportions of subjects with some form of employment at the end of the study (25.6%). In contrast, Kua *et al*. (2003) reported that in Singapore, 88% were employed, and emphasised the importance of work in their culture. Higher unemployment rates in the general population could also be hypothesised (e.g. compared with Alberta (Bland, Parker & Orn, 1976) whose economy was stronger with less unemployment than Quebec province's). Another hypothesis could be that of a less 'integrating' society (Montreal being a North American metropole, and the HLHL catchment area includes a poor and a low-middle class area) when compared with Iceland (Helgason, 1990) or with developing countries (Hopper & Wanderling, 2000). Finally, the studies did not take place in the same periods (e.g. Bland *et al*. (1976) and Helgason (1990) recruited their cohorts in the 1960s, 2 decades earlier than ours). Different periods have different political and socio-economic contexts that can influence marital and occupational status.

This raises the issue of higher handicap being related to higher cultural expectations in a post-industrial society like Quebec, with chronic schizophrenia patients, especially men, failing to meet expectations of independent living out of the family home or more demanding tertiary sector jobs or finding a spouse.

Heterogeneity of recovery in different dimensions

In our study, as shown in the ISOS (Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001) and by Carpenter and Strauss (1991), different dimensions of outcome have different courses, even if they are linked.

The different patterns of courses of the different outcome dimensions raise the hypothesis that in our society, marital status and occupational status are more sensitive dimensions and deteriorate early in the course of schizophrenia, even before the first admission, and stabilise around the admission level after many years of evolution. However, in the first years, family support seems to compensate temporarily for the deterioration of autonomy in living arrangements. Whether decreased family support in favour of institutions at the end of the study is a sign of deterioration of the level of autonomy linked to illness, a sign of considerably increasing burden of care with years causing fatigue of the primary caregivers who are probably aging, or a sign of increased availability of supervised residence resources remains uncertain.

Mortality

Young age at the time of death from medical causes in 7 subjects raises the hypothesis of poor general health in those individuals, as suggested by Joukamaa *et al.* (2001).

The suicide rate of 7% was lower than that often cited in the literature (Kaplan *et al.* 1994, p. 478; (Tsuang, 1978). The distribution of suicides was also different than previously described, i.e. distributed evenly throughout follow-up, not mainly in the first few years. Kua *et al.* (2003) also described a similar distribution of suicide over time. This difference may arise because some previous studies did not include in their

selection, all subjects with a first episode of schizophrenia, focusing instead on more ill subjects, or because these studies were not long enough or information on subjects lost to follow-up was not available. Recent long-term outcome studies on first-episode schizophrenia report suicide rates varying between 2.2% and 11%. Even if the suicide rates are lower than previously thought, our study highlights the importance of suicide prevention, not only during the early years of illness but even in the more chronic phases.

Prediction of outcome

Carpenter and Strauss (1991) described the predictive value of variables within-dimension (e.g. competitive employment at admission or 2 years after index admission predicts good long-term employment status), which has been confirmed by many studies (Carpenter & Strauss, 1991; Carpiniello & Carta, 2002; Hafner & an der Heiden, 1999; Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Wiersma, Wanderling, Dragomirecka, *et al*, 2000). Our results replicate these findings.

In their review of papers published from 1965 to 2001 on predictors of psychosocial outcome, Carpiniello and Carta (2002) reported that male gender, younger age at onset of illness and premorbid lower social and occupational adjustment are associated with higher long-term disability. Wing's (1989) review adds substance abuse and being single to these bad prognostic factors. In our study, the strongest predictors of worse outcome were younger age at admission, being single, lower premorbid autonomy in living arrangements, and male gender. However, premorbid occupational adjustment was not predictive of outcome.

In our study, substance abuse/dependency was not used as a predictive factor or as a dependent variable, since it was considered, if present at any time during follow-up or at admission. Therefore, we can not determine whether substance abuse/dependency is a predictor or a measure of outcome.

Course of illness and interventions

The different dimensions of outcome show more stability after 5 years of evolution, which replicates data in other studies from different decades (Bleule, 1974; Carpenter & Strauss, 1991; Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Kua, Wong, Kua, *et al*, 2003). As discussed by Harrison *et al.* (2001), this raises the hypothesis of a 'critical window' for therapeutic interventions.

However, Hopper and Wanderling (2000), reported that 22% of subjects with schizophrenia showed late recovery, and patients with chronic schizophrenia presented a favourable outcome more than 30 years after admission in the Vermont longitudinal study (Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b) (mean duration of illness was 16 years at admission) with 34% in remission and 34% very improved. This indicates that the proportion of subjects in our study who had a bad outcome could possibly improve further with rehabilitation programs, and that therapeutic optimism is important in treating these patients.

CONCLUSION

Different dimensions of outcome had distinct evolutions. Suicide rates were lower than reported in previous studies and occurred equally over time. Although the majority of patients still attending the catchment area specialised services after 10-16 years had poor to moderate social functioning, the data on service utilisation of subjects who exited CASPS seemed to indicate a possibly better outcome in that group, and therefore a somewhat overall better outcome for the whole cohort. In opposition to earlier studies on institutionalised patients or chronic illness cohorts, our work is another confirmation that long-term outcome is less pessimistic than previously thought. A significant proportion of treated incident cases of schizophrenia achieve moderate long-term outcome, and stability of global functioning is certainly much more frequent than the small proportion of subjects who deteriorate (Bleule, 1974; Carpenter & Strauss, 1991; Ciompi, 1980; Davidson & McGlashan, 1997; Eaton, Bilker, Haro, *et al*, 1992; Harding, Brooks, Ashikaga, *et al*, 1987b; Harrison, Hopper, Craig, *et al*, 2001; Helgason, 1990; Mason, Harrison, Glazebrook, *et al*, 1995; McGlashan, 1984).

Community mental health services and service organisations should take into account this long-term perspective on schizophrenia patient outcome. Social disability appears to be a persistent phenomenon which needs greater support, at least for a proportion of subjects, as natural support gradually diminishes with time. The stability of occupational and marital status over the years raises the question whether early detection and treatment of psychosis, could prevent severe disability, before important deterioration of psychosocial functioning occurs. On the other hand, later therapeutic and rehabilitation efforts might also provide better outcomes. Longer follow-up studies looking at specific psychosocial interventions (targeting different dimensions of outcome) during different periods of evolution are warranted.

REFERENCES

- American Psychiatric Association (1987).** *DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed., revised. Washington, D.C.: The American Psychiatric Association.
- Bezchlibnyk-Butler K. and Jeffries J. J. (2000)** *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 10th ed. Toronto, Canada: p.84-86.
- Bland, R. C., Parker, J. H. & Orn, H. (1976)** Prognosis in schizophrenia. A ten-year follow-up of first admissions. *Arch Gen Psychiatry*, **33**, 949-954.
- Bleule, M. (1974)** The long-term course of the schizophrenic psychoses. *Psychol Med*, **4**, 244-254.
- Carpenter, W. T., Jr. & Strauss, J. S. (1991)** The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis*, **179**, 517-525.
- Carpiniello, B. & Carta, M. G. (2002)** [Disability in schizophrenia. Intrinsic factors and prediction of psychosocial outcome. An analysis of literature]. *Epidemiol Psichiatr Soc*, **11**, 45-58.

- Ciampi, L. (1980)** Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull*, **6**, 606-618.
- Corin, E. & Lauzon, G. (1992)** Positive withdrawal and the quest for meaning: the reconstruction of experience among schizophrenics. *Psychiatry*, **55**, 266-278; discussion 279-281.
- Davidson, L. & McGlashan, T. H. (1997)** The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, **42**, 34-43.
- Eaton, W. W., Bilker, W., Haro, J. M., et al (1992)** Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time. *Schizophr Bull*, **18**, 229-241.
- Geddes, J. R. & Kendell, R. E. (1995)** Schizophrenic subjects with no history of admission to hospital. *Psychol Med*, **25**, 859-868.
- Hafner, H. (2000)** Epidemiology of schizophrenia. A thriving discipline at the turn of the century. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **250**, 271-273.
- Hafner, H. & an der Heiden, W. (1999)** The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, **249**, 14-26.
- Harding, C. M., Brooks, G. W., Ashikaga, T., et al (1987)** The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **144**, 727-735.
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., et al (2001)** Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*, **178**, 506-517.

- Helgason, L. (1990)** Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand*, **81**, 231-235.
- Hegarty, JD., Baldessarini RJ., Tohen M., et al (1994).** A hundred years of schizophrenia: a metaanalysis of outcome literature. *American Journal of Psychiatry*; 151(10): 1409-1416.
- Hopper, K. & Wanderling, J. (2000)** Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative followup project. *International Study of Schizophrenia. Schizophr Bull*, **26**, 835-846.
- Iacono, W. G. & Beiser, M. (1992)** Are males more likely than females to develop schizophrenia? *Am J Psychiatry*, **149**, 1070-1074.
- Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., et al (2001)** Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry*, **179**, 498-502.
- Kaplan, H.I.; Sadock, B.J.; and Grebb, J.A. (1994).** Eds. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry*, 7th ed. Baltimore, USA: Williams and Wilkins.
- Kua, J., Wong, K. E., Kua, E. H., et al (2003)** A 20-year follow-up study on schizophrenia in Singapore. *Acta Psychiatr Scand*, **108**, 118-125.
- Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., et al (1996)** The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry*, **169**, 580-586.
- (1995)** Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Br J Psychiatry*, **167**, 596-603.

- McGlashan, T. H. (1984)** The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, **41**, 586-601.
- **(1988)** A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, **14**, 515-542.
- McGrath, J.; Saha, S.; Welham, J.; Ossaama, ES.; MacCauley, C.; and Chant C. (2004)** A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rate items and the influence of methodology, urbanicity, sex and migrant status. in Press.
- Nicole, L., Lesage, A. & Lalonde, P. (1992)** Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, **161**, 556-557.
- Ram, R., Bromet, E. J., Eaton, W. W., et al (1992)** The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull*, **18**, 185-207.
- Sartorius, N., Gulbinat, W., Harrison, G., et al (1996)** Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries. A description of the International Study of Schizophrenia conducted by the World Health Organization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, **31**, 249-258.
- Tsuang, M. T. (1978)** Suicide in schizophrenics, manics, depressives, and surgical controls. A comparison with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry*, **35**, 153-155.
- Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J., et al (1998)** Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*, **24**, 75-85.
- Wiersma, D., Wanderling, J., Dragomirecka, E., et al (2000)** Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med*, **30**, 1155-1167.

Wing J. (1989) Schizophrenic psychoses: causal factors and risks. In: Williams, P.; Wilkinson, G.; Rawnsley, K., Eds. *The scope of epidemiological psychiatry*. London: Routledge, p.225-239.

World Health Organization (1978). *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*; Vol .I, 9th revision. Geneva, Switzerland: The World Health Organisation.

World Health Organization (1992). *International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*; Vol .I, 10th revision. Geneva, Switzerland: The World Health Organisation.

7.0 Synthèse – Discussion

7.1 Contributions de l'étude

Dans le contexte où peu d'études ont été réalisées à ce jour sur l'évolution à long terme de la schizophrénie et qu'aucune étude récente n'a été conduite au Canada ou au Québec, la présente étude apporte un éclairage nécessaire sur l'impact de la schizophrénie sur le fonctionnement des gens qui en souffrent au Québec ainsi que sur les prédicteurs de cette évolution.

Tel que stipulé dans notre 1^{ère} hypothèse, notre étude comme la plupart des études publiées à ce jour démontre une stabilité du fonctionnement psychosocial plutôt qu'une détérioration tel que décrit par Kraepelin (1919) et comme l'ont laissé croire certaines études qui avaient été faites sur l'évolution de patients institutionnalisés. Par contre, le fonctionnement de la cohorte toujours suivie à 16 ans, quoique stable, ne semble pas s'améliorer de façon significative.

Le fonctionnement occupationnel et marital est généralement stable au cours du suivi. Quoique la proportion d'individus qui vivent seuls de façon autonome reste relativement stable, une fraction significative des individus qui dépendaient du support de leurs parents à l'admission, dépendent du support de l'état pour leur hébergement à la fin de l'étude vu leurs déficits d'autonomie.

Le nombre de jours d'hospitalisation, indicateur indirect de l'évolution symptomatique, diminue considérablement après la première année. Notre étude confirme, tel que décrit par Mason et al. (1995) et Bland et al. (1976), qu'en fait, plus d'un quart des patients atteints de schizophrénie, n'est jamais réhospitalisé. Le nombre d'hospitalisation durant l'étude et le profil d'utilisation de l'hospitalisation (i.e. que la majorité n'est pas réhospitalisé après les premières années et le délai de la 1^{ère} rechute) sont également similaires à ceux décrits par ces même auteurs.

Même si la majorité des patients qui continuent le suivi par les Services Psychiatriques Spécialisés après 10-16 ans (67% de la cohorte initiale) ont un fonctionnement social pauvre à modéré, les données sur l'utilisation des services et des hospitalisations de même que le taux de suicide des sujets qui ne sont plus suivis semblent indiquer une possible meilleure évolution dans ce groupe. Malgré cela, plus de 83% des sujets de la cohorte initiale, utilisent encore les services psychiatriques (surtout consultations externes) à la fin de l'étude, suggérant que même si leur condition s'améliore ou se stabilise, les gens atteints de schizophrénie ont toujours besoin de services de santé mentale après plusieurs années, tel que l'ont décrit Harrison (2001) et Mason et al (1995, 1996).

Notre 2^e hypothèse stipulait que l'évolution pouvait être prédite par différents facteurs. En effet, dans notre étude, l'âge au début de la maladie, le sexe, le statut marital et l'histoire de l'autonomie à l'hébergement prédisent l'évolution. Contrairement à notre hypothèse, l'histoire antérieure d'embauche et le niveau d'éducation n'étaient pas des prédicteurs de l'évolution. L'abus de substances (drogues, alcool), et le fonctionnement global (social et symptomatologique) n'ont pu être étudiés comme prédicteurs pour des raisons méthodologiques. L'âge au début de la maladie semble être le prédicteur le plus important dans notre étude; i.e. qu'il prédit plusieurs dimensions dont les hospitalisations (tant la durée que le nombre et la précocité de la 1^{ère} rechute), le statut marital et le statut occupationnel. Le sexe, le statut marital au début et l'histoire antérieure de l'autonomie à l'hébergement prédisent surtout le fonctionnement social. L'âge au début de la maladie et le sexe sont les prédicteurs rapportés de façon plus consistante dans la littérature. Par contre, dans les études que nous avons relevées, l'histoire antérieure d'autonomie à l'hébergement n'a pas été étudiée comme prédicteur. Ce facteur est probablement indirectement considéré comme composante du fonctionnement prémorbide qui est un prédicteur de l'évolution rapporté dans plusieurs études. Quant à l'histoire antérieure d'embauche et le niveau d'éducation qui sont rapportés dans quelques études comme prédicteurs de l'évolution contrairement à nos résultats, il est possible que notre petite taille d'échantillon ne nous ait pas donné la puissance nécessaire pour détecter une influence plus modeste.

7.2 Forces et limites méthodologiques de l'étude

Pour la présente étude nous avons tenté d'éviter les 'obstacles' méthodologiques décrits à la section 2 (soit ceux liés aux biais de sélection de l'échantillon, aux dimensions étudiées, aux instruments de mesure, à la définition de bonne évolution et à la durée de l'étude) et de suivre les critères de rigueur méthodologique décrits par Hafner (2000). Celui-ci insiste sur l'importance

- d'une longue période de suivi
- du recrutement des sujets à une période comparable (le plus près du début de la maladie)
- d'une représentativité de tous les cas de la population durant toute l'étude
- d'éviter l'attrition
- de corriger et d'estimer les informations manquantes

Critiquons l'étude sur ces différents aspects méthodologiques.

-La constitution de l'échantillon assure la représentativité de la très grande majorité des cas de la population du secteur de l'étude. Sont inclus tous les cas hospitalisés pour schizophrénie (peu importe les caractéristiques de leur maladie). Notre méthode d'échantillonnage exclut par contre, les patients qui n'auraient jamais été hospitalisés. (Deux études européennes suggèrent que 7 à 20% des patients traités pour schizophrénie ne sont jamais hospitalisés. Nous n'avons pas de données québécoises pour en estimer la proportion au Québec. Les 2 études se contredisent à savoir si leur exclusion pourrait biaiser les résultats d'une étude sur l'évolution les excluant.)

Tous les patients inclus dans l'étude étaient au même stade de leur maladie lors de l'admission (soit le plus près possible du début) que nous avons estimé à la première hospitalisation.

La précision du diagnostic a été assurée par la révision de tous les dossiers afin de poser le diagnostic selon le DSM-III-R. De plus la fiabilité de cette évaluation a été vérifiée en testant l'accord interjuge et en montrant le haut degré d'accord entre le notateur de l'étude et un clinicien sénior très expérimenté dans le domaine de la schizophrénie.

Lors de la révision, en 1999, des 145 dossiers sélectionnés, 3 de plus furent exclus puisque nous avons découvert qu'ils n'en étaient pas à leur première hospitalisation lors de l'admission (évitant donc d'avoir un cohorte mixte de patients soit des patients 'premiers épisodes' et 'multi-épisodes').

-Dans une étude sur l'évolution des individus atteints de schizophrénie, les dimensions à considérer sont: la qualité de vie, le fonctionnement social, les symptômes-comportements et la satisfaction par rapport aux services. Vu certaines limites avec lesquelles nous avons du composer (ex. sources d'information disponibles, fiabilité des données), notre étude se limite à l'évaluation de diverses facettes du fonctionnement social et à l'utilisation des services. Nous n'avons pas mesuré la symptomatologie, la qualité de vie ou la satisfaction par rapport aux services. Puisque le projet se résumait à l'étude des dossiers, les 2 dernières mesures n'étaient pas disponibles dans les dossiers et la précision des notes quant à la symptomatologie était trop variable pour s'assurer que cette donnée soit de qualité.

- Néanmoins, nous avons choisi d'estimer la sévérité de la symptomatologie avec le GAS. Or, la cote GAS est une note globale mesurant à la fois la sévérité de la symptomatologie psychiatrique, la sévérité de l'atteinte du fonctionnement social, familial et professionnel. Elle ne permet donc pas de discriminer où se situe l'atteinte. De plus, lorsque le GAS est coté selon les directives de l'échelle (Endicott et al, 1976), la cote est basée sur la sphère la plus atteinte. Ainsi un patient qui travaillerait et vivrait de façon autonome, s'il présente des symptômes psychotiques légers, recevra une cote basse (moins de 40). L'inverse est aussi vrai, i.e. qu'un patient sans aucun symptôme psychotique qui aurait des difficultés de fonctionnement social (ex. criminalité) recevra aussi une cote basse, d'où la difficulté de distinguer avec cette cote si le patient présente une symptomatologie psychotique active. Cette utilisation stricte n'est pas l'utilisation qui est faite de cette échelle en clinique au Québec; i.e. que les cliniciens ont plutôt tendance à noter le fonctionnement global moyen des différentes dimensions à considérer. Il est donc probable que la mesure 'stricte' devienne moins « parlante» pour le lecteur clinicien. Finalement, cette donnée a été exclue à cause de sa non fiabilité tel

que décrit à l'annexe 3; donc aucune mesure de symptomatologie n'est disponible pour analyse. Par contre, les hospitalisations, quoique mesure très indirecte et complexe (puisqu'elle dépend de l'organisation des services, des ressources extra-hospitalières disponibles et des époques), nous permet d'avoir une approximation des épisodes très symptomatiques nécessitant l'hospitalisation.

-Mis à part, le GAS (qui fut exclus des analyses), les autres instruments de mesure étaient assez simples et assurent donc la fiabilité des données recueillies.

-Pour le fonctionnement social, nous avons étudié des dimensions 'brutes' plutôt que des cotes globales, ce qui permet de mieux distinguer l'évolution des différentes facettes du fonctionnement (occupationnel, autonomie d'hébergement, statut marital). Par contre, nous n'avons pas de données sur les contacts sociaux, les loisirs, le fonctionnement familial, etc...)

-La durée de notre étude (16 ans) permet de mesurer l'évolution à court, moyen et à plus long terme.

-Plusieurs efforts ont été faits pour estimer les informations manquantes des sujets perdus au suivi. Le fait que l'étude soit rétrospective ne nous a pas permis d'utiliser des moyens pour éviter l'attrition, ce qu'une étude prospective aurait peut-être pu faire. Ayant opté pour ne pas rencontrer ou contacter personnellement les sujets perdus au suivi, vu les nombreuses implications en terme de ressources, nous avons donc tenté de compléter le plus de données manquantes avec des bases de données gouvernementales. Chacune de ces sources de données possède ses propres limites (tel que décrit à la section 4.4.2), mais le cumul des données avec les différentes sources, nous assure d'avoir les données sur la quasi-totalité des sujets en terme de décès-suicide, hospitalisations et suivi médical pour fin de santé mentale. Par contre, le seul moyen de compléter les données de fonctionnement social sur le tiers de sujets perdus au suivi, aurait été de les contacter, ce que nous n'avons pu faire.

-Finalement, la taille de l'échantillon ($n=142$) limite notre puissance pour l'étude de prédiction. Néanmoins, puisque l'échantillon provenait d'une étude précédente, nous n'avons pu choisir la taille nécessaire. De plus, lors de l'analyse multivariée, plusieurs données manquantes venaient réduire d'avantage le nombre de sujets disponibles pour l'analyse (puisque les données pour tous les prédicteurs doivent être présentes pour qu'un sujet soit inclus dans l'analyse de régression logistique). Ex. de 111 sujets suivis à T2, seulement 84 n'avaient aucune donnée manquante et ont donc pu être inclus dans l'analyse. Il nous est apparu difficile et risqué d'utiliser les techniques d'approximation pour les données manquantes vu la nature catégorielle de la majorité des variables et l'hétérogénéité des données.

7.3 Implications des résultats

Les résultats de l'étude démontrent bien combien la perception du clinicien (professionnel en santé mentale ou psychiatre) est biaisée. En effet, la moyenne des cliniciens a une impression très pessimiste de l'évolution de la schizophrénie, puisque les patients qu'ils traitent en majorité, i.e. ceux qui utilisent le plus intensément les soins (notamment les hospitalisations) ne représentent qu'une minorité des patients atteints de schizophrénie. Rappelons en effet que dans notre étude, moins de 10% des sujets sont réhospitalisés après leur quatrième année de suivi, mais que 8% passent près de 50% du temps hospitalisés et présentent plus de 10 hospitalisations. Chez cette proportion de patients on notait une corrélation entre la mauvaise évolution clinique et la faible autonomie au niveau du fonctionnement psychosocial. Ce sont ces patients que les cliniciens voient le plus souvent et qui attirent probablement le plus leur attention.

L'étude actuelle nous amène à supposer que les patients perdus au suivi (33% au T4) évoluent mieux en général que les patients qui ont continué à être suivi à HLHL, que ce soit par leur évolution psychosociale similaire jusqu'au moment de leur départ de HLHL mais surtout par leur utilisation moindre des hospitalisations (indice indirect de la sévérité de la maladie) et leur faible taux de décès/suicide. Comme l'a décrit l'équipe de Corin et al. (1992), il est possible que ces sujets fonctionnent sans être impliqués dans un rôle social et en limitant les interactions sociales, tout en développant des stratégies

pour conserver des contacts minimaux avec leur environnement social et ainsi répondre à leurs besoins. Il y a des indications dans notre étude que ce groupe (33% de l'échantillon) ait un fonctionnement supérieur à la moyenne du groupe toujours suivi, i.e. similaire aux quelques 28%-68% qui semblent présenter une évolution favorable avec un fonctionnement autonome. En effet au T4, 68% des sujets toujours suivi à HLHL vivent soit seuls (28%), en appartement supervisés avec un minimum d'encadrement (10%) ou avec leur famille ; 26% ont une forme d'emploi au T4. En supposant, donc que les patients ayant quitté HLHL ont une évolution favorable, près de 75% de l'échantillon de départ aurait un fonctionnement relativement autonome (complètement autonome ou dépendant de leur milieu familial).

7.4 Contributions nouvelles aux connaissances

Les résultats de l'étude actuelle diffèrent en plusieurs points des études que nous avons relevées dans la littérature et qui respectent les normes de qualité d'une étude d'évolution décrites par Hafner (2000). Nous avons émis plusieurs hypothèses dans l'article pour expliquer ces différences. Plusieurs hypothèses expliquent cette différence par la sélection des sujets de l'échantillon qu'on peut présumer différente, entre autre, à cause des critères diagnostic utilisés et des critères d'exclusion. Aussi, contrairement à notre étude, les caractéristiques des perdus au suivi dans les études de l'OMS sont des sujets avec des facteurs de risque de moins bon pronostic, ce qui peut avoir biaisé les résultats, suggérant une meilleure évolution de la cohorte résiduelle. En ce sens, Harrison et al (2001) ont calculé que le taux de rémission selon les critères de Bleuler pour la cohorte suivie à 15 ans était de 48%. Pour estimer le taux de rémission de la cohorte totale, ils ont opté pour un scénario conservateur, vu les facteurs de mauvais pronostic chez les perdus au suivi, et ont donc présumé que si tous les perdus au suivi avaient une mauvaise évolution; le taux de rémission estimé serait alors de 35,7%.

Nous avons également émis l'hypothèse que des facteurs socio-environnementaux et culturels puissent, en partie, expliquer cette différence, tel que le suggère l'étude de l'OMS dans la comparaison de l'évolution à long terme entre les pays développés et en développement. En effet, les dimensions d'évolution fonctionnelle (autonomie à

l'hébergement, emploi) que nous avons mesurées sont probablement très sensibles aux facteurs culturels et sociaux. En effet, les 'demandes' sociales en terme d'autonomie sont très différentes entre les sociétés canadienne et celles des pays en développement. Alors que ces dernières considèrent tout à fait acceptable, voire même souhaitable qu'une personne non-mariée réside avec sa famille d'origine, la société canadienne valorise l'autonomie dès le début de l'âge adulte ou du moins à la fin des études, 'exigeant' que le jeune adulte quitte le domicile familial pour se débrouiller et aller vivre seul en appartement. Il en est de même pour l'intégration à l'emploi qui semble se faire beaucoup plus facilement dans les pays en développement où le tissu social est plus serré, où les emplois sont souvent plus 'adaptables' aux capacités individuelles, où les demandes d'efficacité et productivité sont souvent moindres et où une bonne proportion des emplois se situe dans des secteurs primaires (demandant moins au niveau des capacités cognitives qui sont souvent atteintes dans la schizophrénie).

7.5 Implications pour la recherche: futures avenues

La dernière hypothèse discutée, nous amène à considérer l'amélioration de l'autonomie à l'hébergement et la réinsertion dans le milieu de travail comme d'importantes cibles de traitement, ce qui devrait faire l'objet de recherches futures. Tant le moment de l'intervention que sa nature devrait être étudiée. Les recherches récentes démontrent une supériorité des approches de soutien à l'emploi et à l'hébergement plutôt que des ateliers de travail protégés ou des ressources d'hébergement supervisées. La prévention de la détérioration de l'autonomie à l'hébergement ou de la capacité à l'emploi (avant même la première admission), la réinsertion rapide ou plus tardive dans des milieux de vie et de travail au cours du traitement pourraient représenter diverses avenues à étudier.

Malheureusement, dans l'étude actuelle, la variabilité de la qualité des notes dans les dossiers consultés n'a pu nous permettre de mesurer les interventions offertes de même que leur qualité. Nous n'avons donc pu mesurer ce facteur potentiellement important qui a pu influencer l'évolution de certains des sujets. Dans un prochain projet, notre équipe tentera de mesurer si une intervention intensive spécialisée offerte dès les 2

premières années après le diagnostic, dans le cadre de la Clinique Jeunes Adultes (CJA) de HLHL, a un impact au niveau de l'évolution à court, moyen et long terme.

7.6 Implications possibles pour l'intervention thérapeutique visant les individus atteints de schizophrénie

Dans notre étude, comme dans l'étude de Harrison et al. (2001) et celle de Carpenter et Strauss (1991), les différentes dimensions de l'évolution ont un cours différent, même si elles sont liées. Les profils d'évolution variables des différentes dimensions de l'évolution soulèvent l'hypothèse que dans notre société nord-américaine, les statuts marital et occupationnel sont des dimensions plus sensibles. Ils se détériorent plus rapidement durant le cours de la maladie, bien avant la première admission, peut-être durant la période de psychose non traitée ou même durant le prodrome et se stabilisent au même niveau que lors de la première admission et cela même après plusieurs années d'évolution. Par contre au niveau de l'hébergement dans les premières années, la famille semble compenser temporairement pour la détérioration de l'autonomie. Mais il semble qu'avec le temps, la famille n'arrive plus à compenser pour la perte d'autonomie de leurs proches ce qui pourrait potentiellement expliquer la détérioration de l'autonomie au niveau de l'hébergement pour la majorité des sujets toujours suivis à HLHL entre le moment de leur admission et le T3-T4. Il est difficile de déterminer la cause de l'échec du support familial avec le temps. Il est possible que le fardeau engendré par la maladie chronique devienne trop lourd avec le temps pour les familles ou que celles-ci vieillissantes n'arrivent plus à offrir le même support à un individu avec des difficultés importantes d'autonomie. D'autre part, il est également possible que le développement de ressources communautaires ou institutionnelles d'hébergement ait offert à certains patients d'autres alternatives de support pour leur faible autonomie.

Dans notre étude, le nombre d'hospitalisations diminue spontanément de façon très importante après la première et la deuxième année et reste stable durant tout le suivi. Ceci est un indicateur indirect de l'activité de la maladie. On note également une relative stabilité du fonctionnement psychosocial après 2 ans, tout comme l'ont démontré Carpenter et Strauss (1991). Le profil d'hospitalisation et la stabilité du statut marital et

statut occupationnel à travers les années soulèvent la question à savoir si la détection précoce de la psychose (soit le fait de réduire la durée de la psychose non traitée ou peut-être même éventuellement durant le prodrome) avant que la détérioration du fonctionnement psychosocial ne se produise, pourrait prévenir un dysfonctionnement social sévère. Il serait également intéressant d'étudier l'impact possible d'interventions psychosociales appliquées de façon précoce qui viseraient spécifiquement les difficultés au niveau occupationnel (réadaptation au niveau du travail ou réintégration aux études). Si les traitements pouvaient être débutés avant qu'un dysfonctionnement social et occupationnel important ne s'installe, la réadaptation pourrait possiblement être plus facile et plus efficace. Il semble donc probable qu'il soit préférable d'agir intensivement et précocement dès le diagnostic de la maladie plutôt que d'attendre une persistance du dysfonctionnement social avant de référer à des programmes spécialisés comme nous avons eu tendance à le faire par le passé. En ce sens certaines études dont celle de Carbone, Harrigan, McGorry et al (1999) ont démontré un lien entre la durée de la psychose non traitée et l'évolution. Selon leurs données, si l'intervention précoce et intensive est appliquée dans la première année après l'apparition de la psychose, les chances d'une meilleure évolution sont augmentées par rapport au traitement habituel mais lorsque ces mêmes interventions sont appliquées après une longue durée de psychose non traitée (plus d'un an), l'évolution à court terme semblait similaire avec le traitement intensif et précoce qu'avec le traitement habituel. Il semble donc probable qu'il soit préférable d'agir intensivement et précocement dès le moment du diagnostic.

Il demeure important de garder espoir et d'investir dans la réadaptation même plus tardive puisque que Harrison et al. (2001) ont démontré qu'environ 22% des patients atteints de schizophrénie présentent une amélioration tardive (après 15 ans). Dans le même sens, l'étude de Harding et al. (1987b) a démontré que plus de 30 ans après leur première admission certains sujets ayant eu accès à un programme de réadaptation tardive (en moyenne 16 ans après leur première admission), se sont améliorés en grande proportion. En effet 34% étaient en rémission et 34% étaient grandement améliorés. Ceci indique donc que même la proportion de sujets de notre étude qui a eu une mauvaise évolution pourrait possiblement s'améliorer de façon substantielle avec des

programmes de réadaptation. L'optimisme thérapeutique est donc important dans le traitement de ces patients, durant toutes les phases de la maladie.

8.0 Bibliographie

- American Psychiatric Association (1987). *DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed., revised. Washington, D.C.: The American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1997). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*, 154, 1-63.
- Angermeyer, M. C., Kuhn, L. & Goldstein, J. M. (1990) Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. *Schizophr Bull*, 16, 293-307.
- Angst, J. (1988) European long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14, 501-513.
- Bezchlibnyk-Butler K. and Jeffries J. J. (2000) *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 10th ed. Toronto, Canada: p.84-86.
- Bernier L, Laplante MC. (1986) Les patients psychiatriques des services externes des centres hospitaliers Louis-H. Lafontaine et Maisonneuve-Rosemont: Caractéristiques démographiques et socio-économiques de cette clientèle. Montréal: Département de santé communautaires Maisonneuve-Rosemont .
- Bland, R. C., Parker, J. H. & Orn, H. (1976) Prognosis in schizophrenia. A ten-year follow-up of first admissions. *Arch Gen Psychiatry*, 33, 949-954.
- Bland, R. C. & Orn, H. (1978) 14-year outcome in early schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 58, 327-338.
- Bleule, M. (1974) The long-term course of the schizophrenic psychoses. *Psychol Med*, 4, 244-254.
- Breier, A., Schreiber, J. L., Dyer, J., *et al* (1991) National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 239-246.
- Carbone, S., Harrigan, S., McGorry, P. D., *et al* (1999) Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: the impact of treatment approach. *Acta Psychiatr Scand*, 100, 96-104.

- Carpenter, W. T., Jr. & Kirkpatrick, B. (1988) The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14, 645-652.
- Carpenter, W. T., Jr. & Strauss, J. S. (1991) The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis*, 179, 517-525.
- Carpiniello, B. & Carta, M. G. (2002) [Disability in schizophrenia. Intrinsic factors and prediction of psychosocial outcome. An analysis of literature]. *Epidemiol Psichiatr Soc*, 11, 45-58.
- Ciampi, L. (1980) Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull*, 6, 606-618.
- Crowther, R., Marshall, M., Bond, G., *et al* (2001) Vocational rehabilitation for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003080.
- Davidson, L. & McGlashan, T. H. (1997) The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42, 34-43.
- Duggan, L., Fenton, M., Dardennes, R. M., *et al* (2000) Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001359.
- Eaton, W. W., Bilker, W., Haro, J. M., *et al* (1992) Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time. *Schizophr Bull*, 18, 229-241.
- Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Herrman, H., *et al* (1992) Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophr Bull*, 18, 217-228.
- Endicott J, Spitzer R, Fleiss J, Cohen J. (1976) The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen psychiatry*; 33: 766-771.
- Falloon, I. R. & Liberman, R. P. (1983) Interactions between drug and psychosocial therapy in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 9, 543-554.
- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., *et al* (1972) Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*, 26, 57-63.
- Fenton, W. S. & Schooler, N. R. (2000) Evidence-based psychosocial treatment for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26, 1-3.

- Flaum, M. A., Andreasen, N. C. & Arndt, S. (1992) The Iowa prospective longitudinal study of recent-onset psychoses. *Schizophr Bull*, 18, 481-490.
- Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., *et al* (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Bmj*, 321, 1371-1376.
- Gilbody, S. M., Bagnall, A. M., Duggan, L., *et al* (2000) Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002306.
- Green, M. F. (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153, 321-330.
- Hafner, H. (2003) Prodrome, onset and early course of schizophrenia. In: Murray, R.M., Jones, P.B., Susser, E. *et al*. The epidemiology of schizophrenia. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. p.124-147.
- Hafner, H. (2000) Epidemiology of schizophrenia. A thriving discipline at the turn of the century. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250, 271-273.
- Hafner, H. & an der Heiden, W. (1999) The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249, 14-26.
- Harding, C. M., Brooks, G. W., Ashikaga, T., *et al* (1987a) The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later. *Am J Psychiatry*, 144, 718-726.
- (1987b) The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: Long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 144, 727-735.
- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., *et al* (2001) Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*, 178, 506-517.
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., *et al* (1994) One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*, 151, 1409-1416.

- Helgason, L. (1990) Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand*, 81, 231-235.
- Henry, A. D. & Coster, W. J. (1996) Predictors of functional outcome among adolescents and young adults with psychotic disorders. *Am J Occup Ther*, 50, 171-181.
- Hogarty, G. E., Anderson, C. M., Reiss, D. J., *et al* (1986) Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. I. One-year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion. *Arch Gen Psychiatry*, 43, 633-642.
- Hogarty, G. E. & Goldberg, S. C. (1973) Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. One-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry*, 28, 54-64.
- Hogarty, G. E., Goldberg, S. C. & Schooler, N. R. (1974) Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. III. Adjustment of nonrelapsed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 31, 609-618.
- Hogarty, G. E., Goldberg, S. C., Schooler, N. R., *et al* (1974) Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Arch Gen Psychiatry*, 31, 603-608.
- Hogarty, G. E., Greenwald, D., Ulrich, R. F., *et al* (1997) Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, II: Effects on adjustment of patients. *Am J Psychiatry*, 154, 1514-1524.
- Hogarty, G. E., Kornblith, S. J., Greenwald, D., *et al* (1995) Personal therapy: a disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 21, 379-393.
- (1997) Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, I: Description of study and effects on relapse rates. *Am J Psychiatry*, 154, 1504-1513.
- Hopper, K. & Wanderling, J. (2000) Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: results from ISoS, the WHO collaborative followup project. International Study of Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26, 835-846.

- Huber, G., Gross, G. & Schuttler, R. (1975) A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatr Scand*, 52, 49-57.
- Huber, G., Gross, G., Schuttler, R., *et al* (1980) Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 6, 592-605.
- Hubschmid, T. & Ciompi, L. (1990) [Predictors of the course of schizophrenia--a review of the literature]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 58, 359-366.
- Huguelet, P., Zabala, I., Cruciani, G., *et al* (1995) [Four year follow-up of social adjustment of a cohort of schizophrenic patients]. *Encephale*, 21, 93-98.
- Hunter, R. H., Joy, C. B., Kennedy, E., *et al* (2003) Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000440.
- Jones, C., Cormac, I., Silveira da, M. N., *et al* (2004) Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000524.
- Kane, J. M. (1996) Treatment-resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 57 Suppl 9, 35-40.
- Kendler, K. S. & Tsuang, M. T. (1988) Outcome and familial psychopathology in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 338-346.
- Kraepelin, E. (1919). Textbook of psychiatry. Edinburgh: Livingstone.
- Lalonde P. Schizophrénies. In: Lalonde P, Aubut J, Grunberg F. *Psychiatrie clinique: une approche bio-psycho-sociale, tome I: introduction et syndromes cliniques*. Montréal, Gaëtan Morin éditeur, 1999 : pp 242- 285.
- Landis J.R., Koch G.G. (1977) The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data, *Biometrics*. 33, 159-174.
- Lehman, A. F., Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., *et al* (2004) The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*, 30, 193-217.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., *et al* (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 161, 1-56.

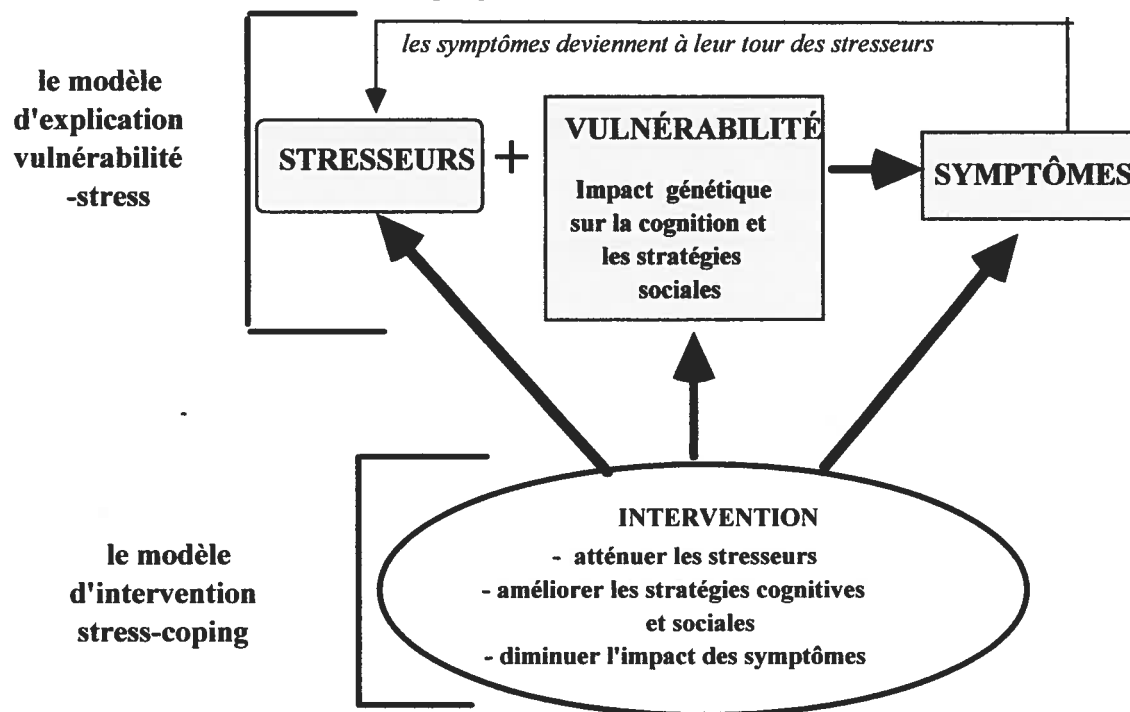
- Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J., *et al* (2003) New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361, 1581-1589.
- Leung, A. & Chue, P. (2000) Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 401, 3-38.
- Marshall, M., Gray, A., Lockwood, A., *et al* (2000) Case management for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000050.
- Marshall, M. & Lockwood, A. (2000) Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001089.
- Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., *et al* (1995) Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *Br J Psychiatry*, 167, 596-603.
- Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., *et al* (1996) The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization. *Br J Psychiatry*, 169, 580-586.
- McGlashan, T. H. (1984) The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 41, 586-601.
- (1988) A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14, 515-542.
- Moller, H. J., Schmid-Bode, W. & von Zerssen, D. (1986) Prediction of long-term outcome in schizophrenia by prognostic scales. *Schizophr Bull*, 12, 225-234.
- Mortensen, P.B. (1995) Suicide among schizophrenic patients: occurrence and risk factors. *Clin Neuropharmacol*, 18 (suppl 3), 51-58.
- Nicole, L., Lesage, A. & Lalonde, P. (1992) Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 161, 556-557.
- Pekkala, E. & Merinder, L. (2002) Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002831.
- Pharoah, F. M., Rathbone, J., Mari, J. J., *et al* (2003) Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000088.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., *et al* (2002a) Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med*, 32, 783-791.

- (2002b) Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med*, 32, 763-782.
- Ram, R., Bromet, E. J., Eaton, W. W., *et al* (1992) The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull*, 18, 185-207.
- Regier, D. A., Boyd, J. H., Burke, J. D., Jr., *et al* (1988) One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 977-986.
- Rodriguez, J.P. (2004) Overview of treatment resistant schizophrenia: a serious medical condition. *Can J Clin Pharmacol*, 11 (suppl A), 7A-9A.
- Santé Canada (1995-1996) Rapport statistique sur la santé de la population canadienne/ Base de données sur la santé mentale. Statistiques Canada et l'Institut canadien d'information sur la santé.
- Sartorius, N., Gulbinat, W., Harrison, G., *et al* (1996) Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries. A description of the International Study of Schizophrenia conducted by the World Health Organization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 31, 249-258.
- Schneider, K. (1950) Systematic psychiatry. *Am J Psychiatry*, 107, 334-339.
- Srisurapanont, M., Maneeton, B. & Maneeton, N. (2004) Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000967.
- Stip, E. (2000) Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*, 25, 137-153.
- Strauss, J. S. & Carpenter, W. T., Jr. (1977) Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry*, 34, 159-163.
- Tollefson, G. D., Beasley, C. M., Jr., Tran, P. V., *et al* (1997) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 154, 457-465.
- Tuunainen, A., Wahlbeck, K. & Gilbody, S. M. (2000) Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000966.

- Vetter, P. H. & Koller, O. (1998) First hospitalized versus rehospitalized patients with an affective disorder or schizophrenia: differences in long-term course and outcome. *Psychopathology*, 31, 260-264.
- Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J., *et al* (1998) Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull*, 24, 75-85.
- Wiersma, D., Wanderling, J., Dragomirecka, E., *et al* (2000) Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med*, 30, 1155-1167.
- Zubin, J. & Spring, B. (1977) Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86, 103-126.
- Wing J. (1989) Schizophrenic psychoses: causal factors and risks. In: Williams P, Wilkinson G, Rawnsley K. *The scope of epidemiological psychiatry*. Londres, Routledge: 225-239.

Annexe I Schéma explicatif du modèle vulnérabilité-stress pour la schizophrénie et des interventions suggérées en lien avec ce modèle

**La complémentarité entre les modèles
vulnérabilité-stress et stress-coping**



Leclerc, C., A. Lesage, et al. (1997). "La pertinence du paradigme stress-coping dans l'élaboration d'un modèle de gestion du stress pour personnes atteintes de schizophrénie." *Santé mentale au québec* XXII(2): 233-256.

Annexe 2 Grille d'analyse des dossiers

Date ____ / ____ / ____
 AA MM JJ

Date des dernières données

A) Variables socio-démographiques

1- Numéro de dossier _____

2- Date de naissance ____ / ____ / ____
 AA MM JJ

3- Âge _____

4- Sexe M _____ F _____

5- Nombre d'année scolarité à la 1^{re} hospitalisation _____

6- Niveau scolarité atteint à la 1^{re} hospitalisation _____

7- Emploi actuel _____

8- Statut marital

1^{re} consultation (déjà compilé) _____
 à 2 ans (déjà compilé) _____
 au moment de la 1^{re} étude (dc) _____
 Aujourd'hui _____

9- Responsabilité parentale (garde?)

1^{re} consultation (déjà compilé) _____
 à 2 ans (déjà compilé) _____
 au moment de la 1^{re} étude (dc) _____
 Aujourd'hui _____

10- Décès N _____ O _____ Suicide _____

spécifier : _____

B) Histoire du suivi psychiatrique

1- Lieu Première hospitalisation (déjà compilée) LHL _____ Autre _____

2- Date de la première hospitalisation_____/_____/_____
AA MM JJ**3- Suivi en psychiatrie LHL**Actif _____
Cessé _____ par md _____ par pt _____ Raison _____Date de cessation de suivi à L-H L _____/_____/_____
AA MM JJTransfert _____
à omni _____ à psychiatre _____
Autre _____**4- Médication neuroleptique et anticholinergique**Au départ O _____ N _____
Nom du neuroleptique _____
Nom de l'anticholinergique _____
Nom des benzo ou autres _____**Voie d'administration et Dose à préciser pour chacun**À 5 ans O _____ N _____
Nom du neuroleptique _____
Nom de l'anticholinergique _____
Nom des benzo ou autres _____Aujourd'hui O _____ N _____
Nom du neuroleptique _____
Nom de l'anticholinergique _____
Nom des benzo ou autres _____Cessation du NL _____ Date _____
Cessation de AC _____ Date _____

C) Cours de la maladie et indicateurs de fonctionnement**1- Hospitalisations**Nombre (incluant 1^{ère}) _____

No	Lieu	Entrée AA/MM/ JJ	Sortie AA/MM/ JJ	Commentaires (p.ex. données manquantes sur les entrées et sorties.

2- Diagnostics

Autre dx secondaire lors hospitalisation sur feuille sommaire (non-validés)

Abus substance _____

3- GAF

Au début _____

À deux ans _____

Lors de la 1^{re} étude _____

A 5 ans _____

Aujourd'hui _____

4- Domicile (1à 7) (échelle adaptée Ciompi '79)

Au début _____

À deux ans _____

Lors de la 1^{re} étude _____

A 5 ans _____

Aujourd'hui _____

5- Statut occupationnel (1 à 7) (échelle adaptée de Ciompi '79)
Dans le dernier mois, l'emploi (ou le site) le plus autonome.

Au début _____

À deux ans _____

Lors de la 1^{re} étude _____

A 5 ans _____

Aujourd'hui _____

6- Régime de protection

Type

Conseiller au majeur _____

Curatelle _____ Biens _____ Personne _____

Tutelle _____ Biens _____ Personne _____

Date début _____

Date fin _____

D) Notes ou commentaires

N.B. Aujourd'hui correspond aux dernières données disponibles

Annexe 3 Commentaires sur la fiabilité de la mesure du GAS dans la présente étude

La cote GAS ('Global assessment scale') est une cote de 0 à 100 et est une mesure globale mesurant à la fois la sévérité de la symptomatologie psychiatrique, la sévérité de l'atteinte du fonctionnement social, familial et professionnel. Elle ne permet donc pas de discriminer où se situe l'atteinte et la cote est basée sur la sphère la plus déficitaire. Ainsi un patient qui travaillerait et vivrait de façon autonome, s'il présente des symptômes psychotiques légers, recevra une cote basse (moins de 40). L'échelle GAS (Endicott et al, 1976) est jointe à la fin de la présente annexe.

Lors de notre étude, le fonctionnement global (GAF) fut coté rétrospectivement à la lecture des notes du dossier (dont la précision et la complétude des données étaient très variables) aux 4 différents temps. La fiabilité de la cote obtenue à l'échelle GAS fut évaluée en mesurant l'accord interjuge entre les cotes attribuées à 31 patients à T1 par le cotateur 1 qui a effectué les mesures de GAS au T1 et le cotateur 2 (qui a mesuré les GAS au T2, T3 et T4). Les cotes furent considérées équivalentes à l'intérieur d'une marge d'erreur (+/- 10), selon le mode d'analyse de la fiabilité démontré par Endicott et al (1976). Trois fois sur quatre, les scores des 2 cotateurs étaient similaires. Nous avons aussi calculé le coefficient intra-classe sur la cote GAS continue et l'accord interjuge (kappa) pour les catégories de GAS que nous comptons utiliser soit (<30; 31-50; 51-60; >61) dans les analyses.

Accord interjuge sur 31 GAS cotés au T1 entre les cotateurs 1 et 2 en considérant les cotes comme équivalentes à l'intérieur d'une marge d'erreur (+/- 10)	
Accord interjuge	k=0,51 (p=0,001)
Coefficient intra-classe sur le GAS continu	0.41 (p=0.009)

Landis et Koch (1977) ont proposé un classement de l'accord en fonction de la valeur de Kappa présenté dans le tableau I ci-dessous.

Degré d'accord interjuge et valeur de Kappa

Accord	Kappa
Excellent	$\geq 0,81$
Bon	0,80 - 0,61
Modéré	0,60 - 0,41
Médiocre	0,40 - 0,21
Mauvais	0,20 - 0,0
Très mauvais	$< 0,0$

N.B. Les limites de ce classement sont arbitraires et peuvent varier selon l'étude réalisée; par exemple en psychiatrie où la part d'incertitude est grande, un accord modéré dans l'échelle proposée ci-dessus pourrait être considéré excellent. Dans tous les cas, le classement devra être défini avec des experts avant la réalisation de l'étude.

Même si l'accord interjuge pouvait paraître à la limite acceptable, lorsque nous avons analysé les données de notre études et que nous avons comparé les GAS à ceux des études internationales, nous avons constaté que nos cotes à T2, T3 et T4 étaient beaucoup plus basses. Nous avons donc tenté de trouver l'explication de cet écart, et avons alors suspecté une possibilité de biais dans l'utilisation de l'échelle GAS. Nous avons alors révisé notre méthode d'évaluation de la fiabilité du GAS.

En faisant l'exercice d'accord interjuge à T1, nous avons sélectionné une période où la très grande majorité des cotes GAS étaient inférieures à 40 puisque l'admission est une période où les individus présentaient en très grande majorité un épisode psychotique aigu avec une atteinte sévère de toutes les sphères du fonctionnement. Devant une telle situation, le risque de désaccord était moindre puisque toutes les dimensions à considérer sont faibles. Par contre, à T2, T3 et T4, les différentes dimensions à considérer peuvent avoir évolué très différemment d'où la plus grande possibilité de divergences dans l'utilisation de l'échelle de mesure.

Nous avons alors sélectionné, au hasard, 16 sujets à T4, moment où la probabilité que les cotes soient plus élevées était supérieure, donc plus susceptibles d'engendrer un

désaccord sur la façon de coter s (i.e. où l'utilisation de l'échelle faisait plus appel au jugement du cotateur). Nous avons repris l'exercice d'analyse de la fiabilité de la cote GAS en comparant les GAS obtenus par le cotateur 2 avec les GAS obtenus par 2 autres cotateurs (dont le cotateur 1). Chacun des cotateurs a noté les GAS à la lecture du dossier, tout en étant 'aveugle' des cotes des autres cotateurs. Voici les résultats :

Accord interjuge sur 16 GAS à T4 entre les cotateurs 1 et 2 en considérant les cotes comme équivalentes à l'intérieur d'une marge d'erreur (+/- 10)	
Accord interjuge	k= -0.937 (p=0.551) NS
Coefficient intra-classe sur le GAS continu	0.290 (p=0.147) NS

Accord interjuge sur 16 GAS à T4 entre les cotateurs 2 et 3 en considérant les cotes comme équivalentes à l'intérieur d'une marge d'erreur (+/- 10)	
Accord interjuge	k=0.175 (p=0.124) NS
Coefficient intra-classe sur le GAS continu	0.465 (p=0.026)

Devant ces pauvres résultats d'accord, nous avons pris la décision, de ne pas utiliser le GAS, ni comme mesure d'évolution, ni comme prédicteur vu sa faible fiabilité.

Echelle GAS tirée de Endicott et al. 1976

Table 1.—Global Assessment Scale (GAS)

Robert L. Spitzer, MD, Miriam Gibbon, MSW, Jean Endicott, PhD

Rate the subject's lowest level of functioning in the last week by selecting the lowest range which describes his functioning on a hypothetical continuum of mental health-illness. For example, a subject whose "behavior is considerably influenced by delusions" (range 21-30) should be given a rating in that range even though he has "major impairment in several areas" (range 31-40). Use intermediary levels when appropriate (eg. 35, 58, 63). Rate actual functioning independent of whether or not subject is receiving and may be helped by medication or some other form of treatment.

100	No symptoms, superior functioning in a wide range of activities, life's problems never seem to get out of hand, is sought out by others because of his warmth and integrity.
91	
90	Transient symptoms may occur, but good functioning in all areas, interested and involved in a wide range of activities, socially effective, generally satisfied with life, "everyday" worries that only occasionally get out of hand.
81	
80	Minimal symptoms may be present but no more than slight impairment in functioning, varying degrees of "everyday" worries and problems that sometimes get out of hand.
71	
70	Some mild symptoms (eg, depressive mood and mild insomnia) OR some difficulty in several areas of functioning, but generally functioning pretty well, has some meaningful interpersonal relationships and most untrained people would not consider him "sick."
61	
60	Moderate symptoms OR generally functioning with some difficulty (eg, few friends and flat affect, depressed mood, and pathological self-doubt, euphoric mood and pressure of speech, moderately severe antisocial behavior).
51	
50	Any serious symptomatology or impairment in functioning that most clinicians would think obviously requires treatment or attention (eg, suicidal preoccupation or gesture, severe obsessional rituals, frequent anxiety attacks, serious antisocial behavior, compulsive drinking).
41	
40	Major impairment in several areas, such as work, family relations, judgment, thinking, or mood (eg, depressed woman avoids friends, neglects family, unable to do housework), OR some impairment in reality testing or communication (eg, speech is at times obscure, illogical, or irrelevant), OR single serious suicide attempt.
31	
30	Unable to function in almost all areas (eg, stays in bed all day), OR behavior is considerably influenced by either delusions or hallucinations, OR serious impairment in communication (eg, sometimes incoherent or unresponsive) or judgment (eg, acts grossly inappropriately).
21	
20	Needs some supervision to prevent hurting self or others, or to maintain minimal personal hygiene (eg, repeated suicide attempts, frequently violent, manic excitement, smears feces), OR gross impairment in communication (eg, largely incoherent or mute).
11	
10	Needs constant supervision for several days to prevent hurting self or others, or makes no attempt to maintain minimal personal hygiene.
1	

Déclaration des coauteurs**1. Identification de l'étudiant et du programme**

Amal Abdel-Baki

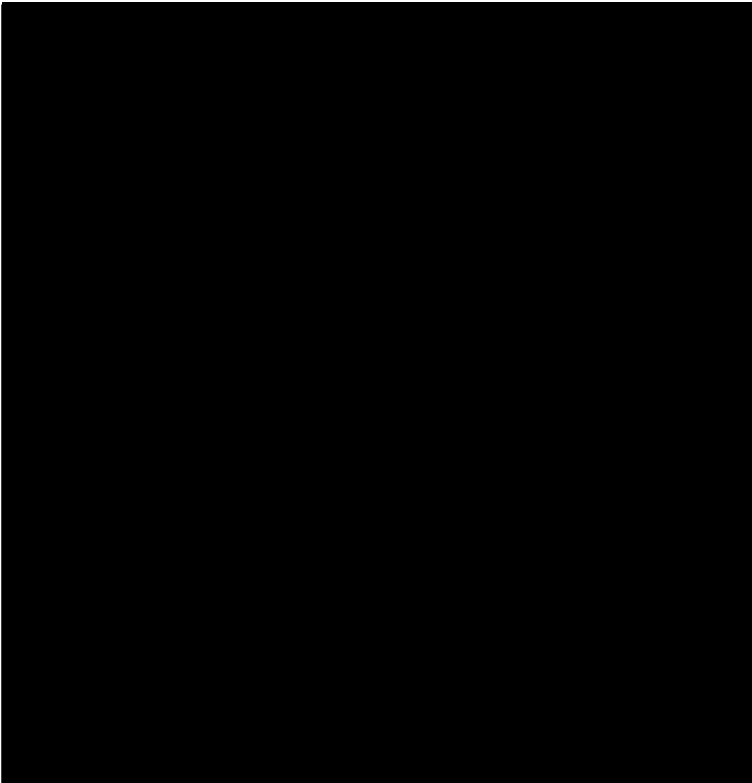
Maîtrise en sciences biomédicales, FES, Université de Montréal

2. Description de l'article

Abdel-Baki A., Lesage A., Nicole L., Cossette, M., Lalonde P. Long-term outcome of schizophrenia in an urban centre. Soumis pour publication au British Journal of Psychiatry, avril 2004.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Amal Abdel-Baki inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre 'Évolution à long terme de la schizophrénie dans un centre urbain canadien'. J'autorise également par le fait même qu'il soit, dans le cadre du mémoire de maîtrise, microfilmé, reproduit, et je sais que le mémoire sera indexé dans différentes banques de données pour fins de diffusion.


28 mars 2004

Date

21 avril 2004

Date

28 avril 2004

Date

21 avril 2004

Date