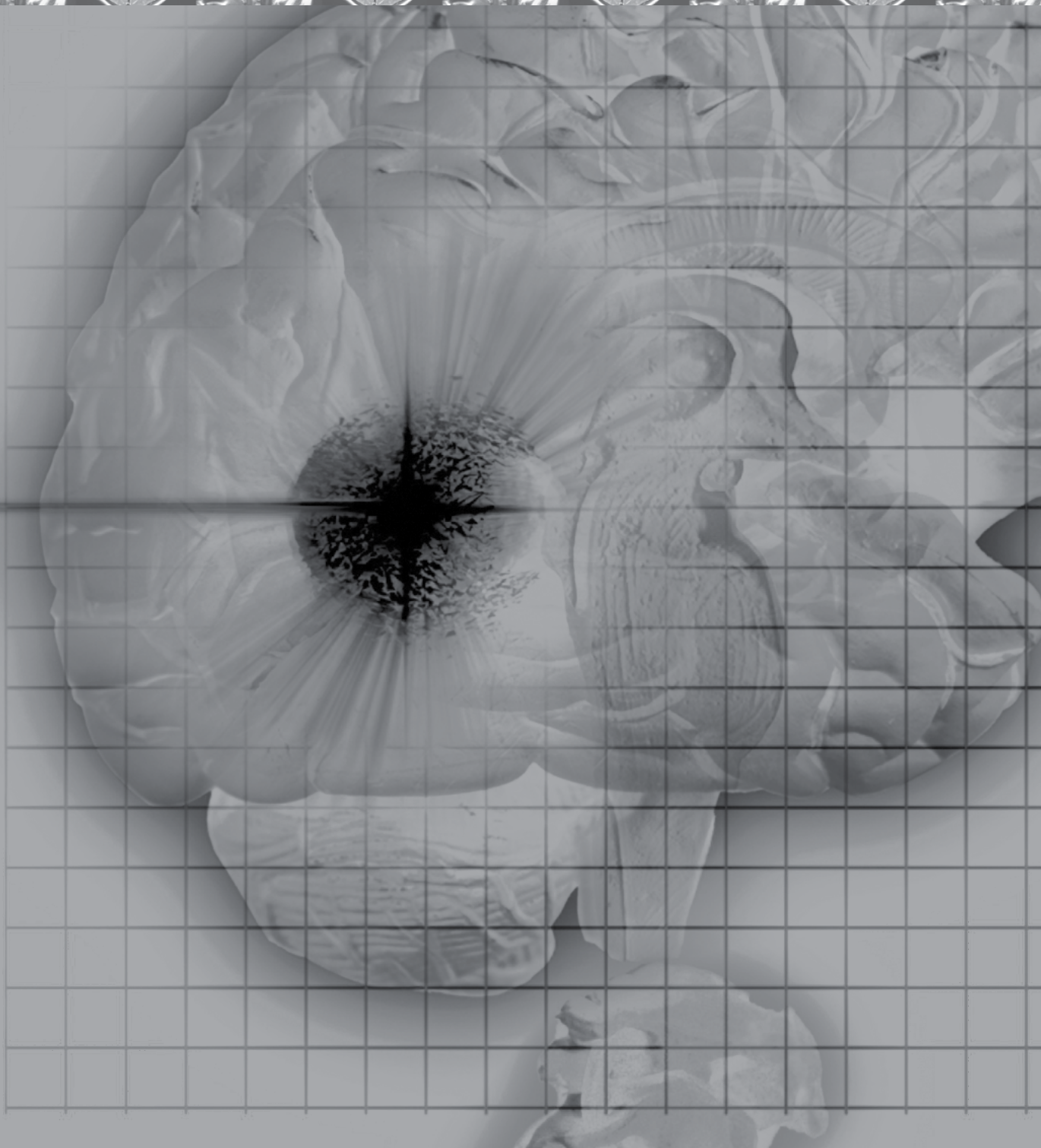
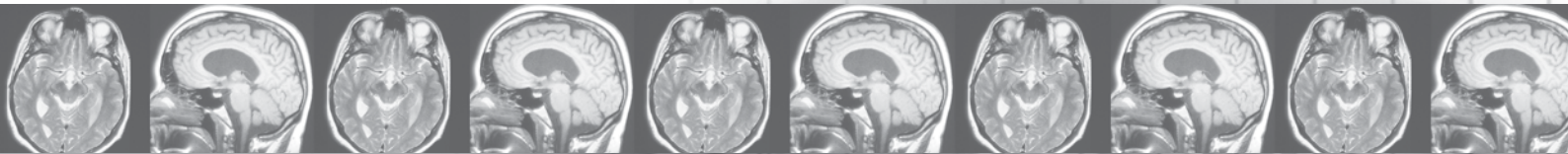


Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques en schizophrénie: un nouveau paradigme?

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



Sommaire

0.	Introduction	4
1.	Pratiques EBM dans la schizophrénie	4
1.1.	Traitement médical	4
1.2.	Interventions psychologiques	4
2.	Evolution de la psychose: le concept de « <i>période critique</i> » du cours de la psychose	5
3.	Défis dans la prise en charge de la schizophrénie	7
3.1.	Manque de conscience morbide	7
3.2.	Adhésion partielle au traitement	7
3.3.	Abus de substance	8
3.4.	Discontinuité fréquente	9
4.	Anomalies cérébrales dans la schizophrénie	9
5.	Spécificité du traitement antipsychotique	10
5.1.	Prescription raisonnée en termes de propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	10
5.2.	Réponse imprévisible au traitement antipsychotique	15
6.	Choix d'un antipsychotique: oral ou à action prolongée?	15
6.1.	Profil d'efficacité et innocuité des antipsychotiques à action prolongée	15
6.2.	Antipsychotiques à action prolongée: avantages et inconvénients	16
7.	Approches contextuelles	17
8.	Conclusion: un nouveau paradigme?	17

0. Introduction

La schizophrénie représente un fardeau énorme pour les patients et leurs proches. La gravité et les conséquences de la maladie exigent d'envisager le traitement sous différents axes: atténuer la symptomatologie, viser la rémission¹, accroître la qualité de vie et l'intégration sociale, et surtout prévenir les rechutes (1).

Les antipsychotiques (AP) sont devenus la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie et une prescription rationnelle permet d'assurer des soins de qualité. Toute prescription doit être prudente, raisonnée et fondée sur des données objectives, permettant au prescripteur d'évaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque pour chaque patient. Posologie et durée appropriées, efficacité, qualité et sécurité sont les principaux éléments d'une prescription rationnelle. En dehors du fait que la prescription d'AP est un processus complexe, la schizophrénie est en soi une maladie compliquée qui a une évolution et un pronostic variables. Elle est composée de différents symptômes dans de nombreux domaines avec une grande hétérogénéité interindividuelle, mais également une grande variabilité pour un même individu sur la vie entière. La réponse aux médicaments est également extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). En dehors d'erreurs d'indication, de posologie ou d'utilisation, qui participent pour une large part à l'inefficacité et à la toxicité des médicaments, les causes de la variabilité de réponse aux traitements médicamenteux peuvent avoir une autre origine (e.g., adhésion partielle, abus de substance, différences métaboliques interindividuelles).

Malgré un suivi attentif par l'équipe thérapeutique, une fois qu'un premier épisode psychotique est survenu, les patients présentent un taux élevé de rechutes. Les rechutes sont fréquentes pendant les 5 ans suivant le premier épisode psychotique, phase qui a été qualifiée de «période critique» (2). Au cours de cette période, des dégâts biologiques, sociaux et psychologiques irréversibles peuvent survenir et le retard dans l'initiation du traitement est associé à une moins bonne évolution, une moins bonne réponse au traitement et une récupération plus lente, sans parler de l'impact que peut avoir une telle situation sur la famille et les proches du patient (3). Un traitement rationnel pourrait éventuellement permettre d'infléchir cette évolution. L'identification de cette «période

critique» dans l'évolution de la psychose exige donc amplement le recours aux stratégies d'intervention précoce et la nécessité de réduire la durée de la psychose non traitée (DUP: *duration of untreated psychosis*). L'intervention précoce dans cette «phase critique» constitue un enjeu de première importance à la fois pour le patient et ses proches. Les patients chez qui l'on suspecte une schizophrénie devraient par conséquent être diagnostiqués rapidement et traités aussi précocement que possible, une fois le diagnostic posé. Il apparaît donc nécessaire de caractériser des facteurs prédictifs de la réponse aux médicaments pour améliorer la prise en charge thérapeutique.

Dans cet article, nous allons explorer les données scientifiques essentielles, ainsi que les défis majeurs et les facteurs cliniques à considérer dans la prise en charge thérapeutique et lors du choix d'un antipsychotique.

Enfin, la relation prescripteur-patient est aussi à prendre en considération dans la prescription. Dans cette relation, il y aurait complémentarité des rôles. La qualité de la communication et de l'interaction dépend de la capacité d'empathie, de la confiance et de l'ouverture. Le rapport est aussi positif dès qu'il se fonde sur le respect du point de vue et les sentiments du patient.

1. Pratiques EBM dans la schizophrénie

1.1. Traitement médical

Les AP sont devenus la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie (4). Sur la base de plusieurs études et de nombreuses revues systématiques et méta-analyses, on peut dire les AP se sont avérés significativement plus efficaces que le placebo sur les symptômes positifs (4,5). Ils sont également plus efficaces que le placebo pour la prévention des rechutes (4-7). L'efficacité des AP dans le contrôle d'autres symptômes déficitaires (négatifs, dépressifs, et cognitifs) est modérée et moins consistante (4, 5).

Il y a un débat persistant visant à déterminer si les antipsychotiques de seconde génération (ASG) sont supérieurs aux neuroleptiques conventionnels (NL) en termes d'efficacité dans le traitement de la schizophrénie (8-10). La littérature scientifique démontre que les ASG sont au moins aussi efficaces que les NL dans le traitement des symptômes positifs, mais ont une plus grande efficacité sur les symptômes néga-

tifs et s'accompagnent de moins d'effets indésirables extrapyramidaux (11-13). Cependant, bien que les ASG présentent, notamment sur le plan neurologique, un profil d'effets secondaires plus favorable, des problèmes métaboliques ont été rapportés tels qu'une prise de poids, une hypertriglycéridémie et un risque accru de diabète, particulièrement avec la clozapine, l'olan-

Les antipsychotiques de deuxième génération semblent être plus efficaces que les neuroleptiques conventionnels en termes de diminution des symptômes négatifs et de l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux. Cette supériorité en termes d'efficacité et de tolérance se traduit par un taux de rechutes et d'interruptions de traitement plus faible.

zapine et la quétiapine (4, 14, 15).

Il n'est pas prouvé que les ASG, autres que la clozapine dans le traitement de la schizophrénie réfractaire, diffèrent entre eux quant à leur efficacité (4, 10, 16-18). Les études comparatives montrent qu'il n'y a également pas de différence d'efficacité entre les différents AP en phase aiguë (4, 14, 19-21).

1.2. Interventions psychologiques

Bien que la médication antipsychotique ait démontré son efficacité pour le traitement des psychoses, les interventions psychologiques ont également un rôle important à jouer. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la psycho-éducation, l'Assertive Community Treatment (ACT) et l'entraînement aux habiletés sociales («*social skills training*») semblent particulièrement intéressants, selon les critères de l'«*Evidence-Based Medicine*» (4).

Globalement, la TCC a pour objectif une meilleure adaptation à l'expérience psychotique, aux points de vue cognitif, comportemental et affectif (22). Plusieurs méta-analyses et études randomisées ont démontré un effet positif modéré ou majeur sur la sévérité des symptômes positifs (23-27). Toutefois, les résultats sont inconsistants (28).

L'ACT est un modèle de services cliniques, développé dans les années 1970 (29), destiné aux personnes aux prises avec un trouble mental grave. Les éléments suivants sont essentiels: équipe multidisciplinaire, nombre de patients par intervenant limité («*low patient-to-staff ratios*»), services individualisés et contacts dans la commu-

nauté (4). Diverses méta-analyses (30-32) concluent que l'ACT diminue la fréquence et la durée des hospitalisations psychiatriques, tout en augmentant la stabilité résidentielle. En Belgique, l'a.s.b.l. «Rémission» a développé le projet «Puenta» («pont»), une structure chargée d'établir un lien entre le milieu protégé qu'est l'institution, et la vie «normale», durant un an (33-38).

La psychoéducation consiste à donner aux patients et à leurs proches une connaissance adéquate du trouble et de son traitement et à enseigner des aptitudes d'autogestion de la maladie (4). Diverses méta-analyses ont démontré l'efficacité de ce type de prise en charge, à la fois sur la diminution du nombre de rechutes, les hospitalisations et les émotions exprimées (39-42).

L'entraînement des habiletés sociales (EHS) est une méthode d'«apprentissage» des compétences sociales (e.g., habiletés de communication), visant à améliorer le fonctionnement social (retrouver le chemin d'une insertion «professionnelle» et à participer à la vie sociale et citoyenne) (4). Une méta-analyse de 22 études (n = 1521) concluait à un effet positif. Les résultats se situent surtout au niveau de l'amélioration des compétences sociales; ils sont par contre moins marqués pour ce qui est des symptômes et de la rechute (43). Cependant, une revue systématique récente Cochrane suggère que l'EHS n'est pas suffisamment probante à l'heure actuelle en schizophrénie (44).

2. Evolution de la psychose: le concept de «période critique» du cours de la psychose

La schizophrénie peut être caractérisée par différentes phases évolutives. On peut distinguer 4 phases: la phase prémorbide, la phase prodromique avec la manifestation de signes avant-coureurs de psychose, la phase symptomatique avec des signes psychotiques francs, et la phase de stabilisation avec ou sans rémission ou, éventuellement, le rétablissement.

Par le passé, les interventions auprès de patients atteints de psychose ont toujours fait peu de cas du stade de la maladie. Cependant, à partir des années 1990, Birchwood et al. (2), McGlashan et al. (45) et McGorry et al. (46) soulignaient l'importance de reconnaître la phase qui suit la première décompensation, appelée la «période critique» (2,47-49) (voir **Figure 1**).

Figure 1: La «période critique» au cours de la psychose (2,47-49).

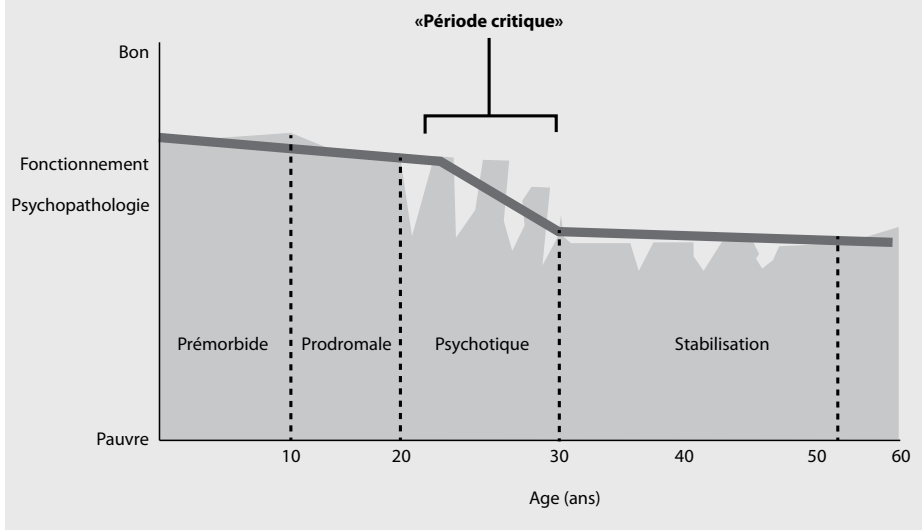
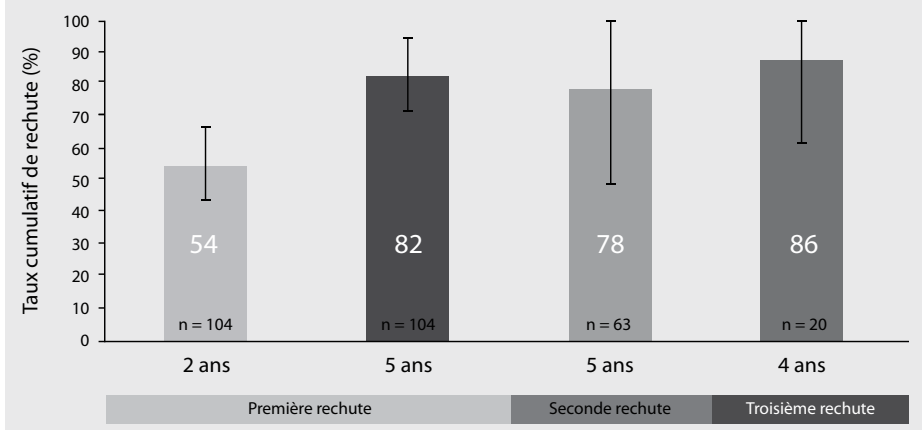


Figure 2: Taux cumulé (IC 95%) des rechutes chez des patients atteints de schizophrénie sans traitement psychotique (selon 50).



Diverses études ont montré que les rechutes sont fréquentes pendant les 5 ans suivant le premier épisode psychotique. En l'absence de traitement d'entretien, plus de 80% des patients présentant un premier épisode auront une rechute pendant les 5 ans suivant le premier épisode psychotique (50-52). Robinson et al. ont trouvé que, sans traitement antipsychotique, cinq ans après la fin du premier épisode, le taux cumulé de première rechute est de 81.9% (95% IC, 70.6%-93.2%) et le taux de seconde rechute de 78% (95% IC, 46.5%-100.0%). Et 4 ans après la fin d'une seconde rechute, le taux cumulé de troisième rechute est de 86.2% (95% CI, 61.5%-100.0%) (voir **Figure 2**) (50). Selon une étude belge, 90% des patients avec un traitement antipsychotique (seulement 15.2% ne recevaient pas de traitement à la fin de l'étude) auront une rechute pendant les dix ans suivant le premier épisode psychotique (53).

Plus il y a d'épisodes psychotiques, moins le traitement semble avoir d'impact sur ces symptômes (54-56). La maladie peut devenir plus difficile à traiter et, dans certains

cas, résister purement et simplement au traitement. Wiersma et al. (55), Case et al. (57) et Emsley et al. (56) ont démontré que la réponse au traitement s'amenuisait lors de la survenue de rechutes successives. La deuxième rechute semble être un «point de non-retour» (voir **Figure 3**) (58).

Wiersma et al. (55) ont démontré que le pourcentage des symptômes psychotiques persistants augmente après la deuxième rechute (voir **Figure 4**).

En outre, chaque fois qu'un individu atteint de schizophrénie rechute, il récupère plus lentement. Lieberman et al. ont montré qu'à chaque nouvel épisode, la probabilité de rémission diminue par rapport à la rechute antérieure et que le délai pour l'atteindre tend à augmenter (54). Une étude de Chen et al. a trouvé qu'à chaque rechute, la réponse au traitement des symptômes semble prendre environ 50% plus de temps et est plus difficile à obtenir (59). Cependant, les données disponibles suggèrent que les AP sont très efficaces dans la prévention des rechutes: chez les

Figure 3: Période critique selon divers marqueurs cliniques (50, 54-57).

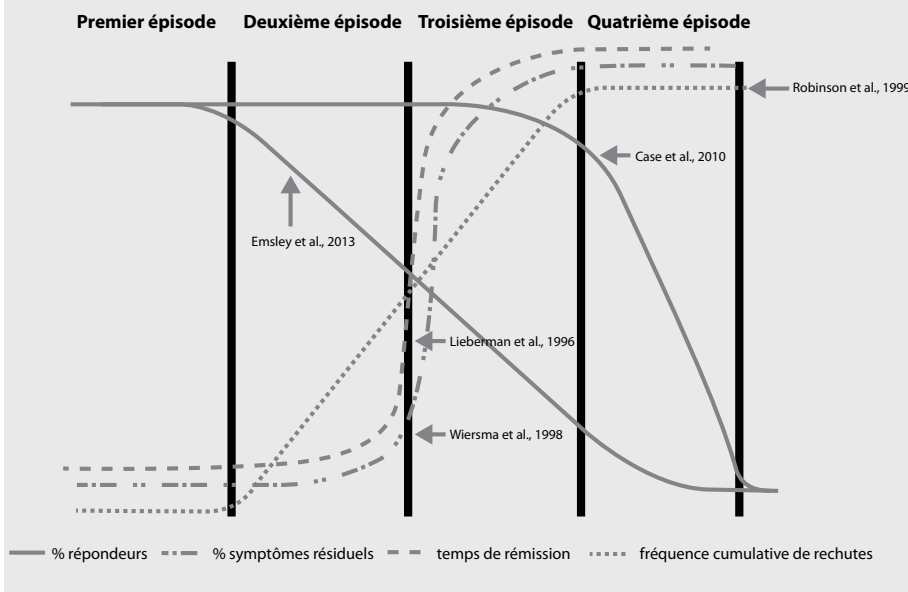
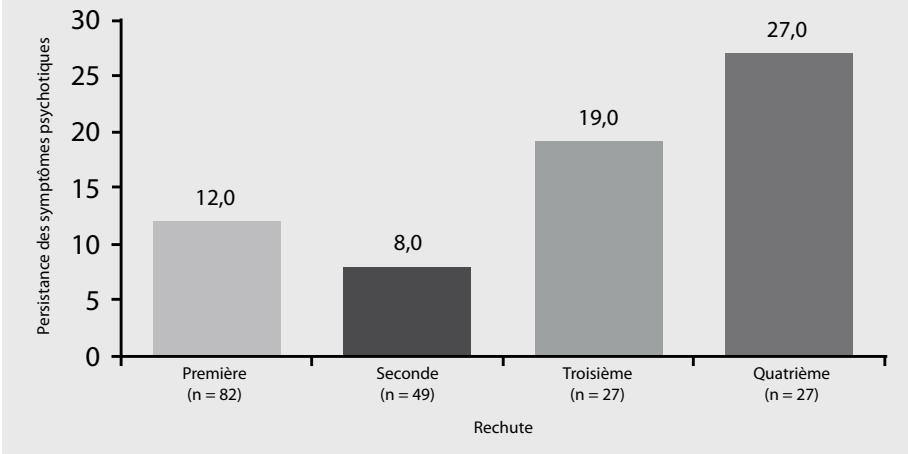


Figure 4: Résistance au traitement avec épisodes successifs (selon 55).



patients ayant une prescription d'AP, le taux de rechute à un an varie entre 0 et 46% (52, 60-63). Plus spécifiquement, la meilleure efficacité, par rapport aux NL, des SGA en tant que groupe sur la prévention des rechutes (29% versus 37.5%, RR = 0.80, CI: 0.70-0.91, p = 0.0007; NNT = 17, CI: 10-50, p = 0.003) a récemment été démontrée par une méta-analyse (64).

Les conséquences d'une rechute sont variables. Il peut en résulter une interruption des relations interpersonnelles et des performances professionnelles ou scolaires, une augmentation du risque suicidaire et du risque de survenue de comportements agressifs, ainsi qu'une diminution du degré d'autonomie personnelle (65). Shepherd et al. (66) ont montré que chaque rechute a également des répercussions importantes sur le nombre (p < 0.05) et la durée (p < 0.001) des réhospitalisations.

La «période critique» a donc d'énormes répercussions sur les déficiences et les in-

Les premières années d'évolution du trouble psychotique constituent une «phase critique» au cours de laquelle se développent des déficits auxquels il est ensuite difficile de remédier. Il n'existe à ce jour aucun facteur pronostique clairement identifié permettant d'estimer l'évolution à long terme. Cependant, le nombre de rechutes est prédictif d'une réponse amoindrie au traitement et de l'incapacité à retrouver le niveau pré-morbide. La résistance au traitement se produit très tôt dans l'évolution de la psychose, généralement avant le troisième épisode. Le début d'évolution d'une psychose apparaît donc comme une période d'intervention de plus en plus importante dans le traitement des personnes.

capacités qui accompagnent la psychose. C'est aussi durant cette période que prennent forme les diverses influences

psychosociales, y compris les réactions familiales et psychologiques au développement de la psychose et aux services psychiatriques. Il est donc indispensable de minimiser le nombre de rechutes et d'intervenir le plus rapidement et le plus intensément possible dès l'apparition de la maladie, afin de limiter les conséquences invalidantes entraînées par la psychose.

Cependant, bien que la prévention de ces rechutes doive être un objectif majeur dans la prise en charge de la schizophrénie, il est aujourd'hui encore impossible de déterminer par avance pour un individu donné s'il risque ou non de rechuter. L'étude de Emsley et al., par exemple, a montré qu'il n'existe pas vraiment d'indices fiables (i.e., le score total à l'échelle PANSS) pour distinguer la minorité qui ne rechutera pas à l'arrêt de la médication (67, 68).

Il est donc indispensable qu'un traitement antipsychotique et des soins assidus soient mis en œuvre de manière continue pendant cette «période critique». Un traitement aussi précoce que possible tente de limiter, au mieux, les déficits dès leur apparition, et donc préserve la capacité de réponse à un traitement antipsychotique ultérieur. De plus, en général, un traitement à long terme reste fondamental pour tous les patients atteints de schizophrénie, conditionné par le haut risque de rechute après un épisode aigu. Une durée de 1-2 ans est absolument recommandée après un premier épisode; la poursuite ultérieure se fera au cas par cas. L'arrêt des AP se fera progressivement, dicté par les signes et les symptômes d'une rechute potentielle. Lors d'épisodes multiples, le traitement antipsychotique d'entretien doit être poursuivi le plus souvent pendant au moins 5 ans et éventuellement indéfiniment, surtout lorsqu'il s'agit de patients ayant des antécédents de tentatives de suicide ou de comportements violents et agressifs (52, 69, 70). Cependant, le **tableau 1** laisse entrevoir que beaucoup de recommandations ne prennent pas de position à ce sujet.

La détérioration initiale de la période critique sera suivie d'une stabilisation (le «plateau») après cinq à dix ans, et ce même parfois chez les personnes les plus atteintes (52). Pour cela, durant la phase de stabilisation, l'objectif principal du traitement sera d'optimiser le fonctionnement du patient dans la vie quotidienne.

Tableau 1: Recommandations concernant l'arrêt des AP après un premier ou de multiples épisodes (52,71-81).

Recommandations	Premier épisode	Episodes multiples
WFSBP (2013)	Partiellement recommandé (après 1-2 ans)	Non recommandé
NICE (2013)	Non mentionné	Non mentionné
BAP (2011)	Non mentionné	Non mentionné
Leucht et al. (2011)	Partiellement recommandé (après 1-2 ans)	Non recommandé
Taylor et al. (2009)	Non recommandé	Non recommandé
PORT(2009)	Non mentionné	Non recommandé
TMAP (2008)	Partiellement recommandé (après 2 ans)	Non mentionné
RANZCP (2005)	Partiellement recommandé (après 1 an)	Non mentionné
CPA (2005)	Partiellement recommandé (après 2 ans)	Non mentionné
APA (2004)	Non recommandé	Non recommandé
IPAP (2004)	Partiellement recommandé (après 1 an)	Non recommandé
ECP (2003)	Non mentionné	Non mentionné

APA: American Psychiatric Association; **BAP:** British Association for Psychopharmacology; **CPA:** Canadian Psychiatric Association; **ECP:** Expert Consensus Panel; **IPAP:** International Psychopharmacology Algorithm Project; **NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence; **PORT:** Patient Outcome Research Team; **RANZCP:** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; **WFSBP:** World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Le consensus actuel plaide pour un an de traitement ou tout au moins une surveillance de deux ans après un épisode psychotique, amené à cinq ans en cas d'épisodes multiples.

3. Défis dans la prise en charge de la schizophrénie

Le traitement de la schizophrénie présente des défis énormes. D'abord, l'adhésion partielle au traitement antipsychotique constitue un enjeu majeur dans la schizophrénie en particulier. Le manque de conscience morbide, un facteur régulièrement évoqué dans les causes de non-adhésion, est le symptôme rencontré le plus fréquemment chez les sujets atteints de schizophrénie (82). Les addictions comme la consommation abusive d'alcool ou d'autres drogues sont fréquemment observées et doivent aussi faire, au-delà du traitement de fond, l'objet d'une prise en charge spécifique. Enfin, la prévention des rechutes est l'un

des défis les plus importants à surmonter. Prendre les médicaments tels que prescrits est le facteur le plus important dans la prévention des rechutes. Malheureusement, l'arrêt de l'antipsychotique oral est fréquent.

3.1. Manque de conscience morbide

La non-conscience de la maladie, qu'on l'appelle «absence d'insight», «absence de conscience morbide», ou «anosognosie» est caractéristique de la schizophrénie, au moins par sa fréquence. Diverses études montrent que 57% à 98% des patients atteints de schizophrénie sont non-conscients d'être malades (82-88). Le manque de conscience de la maladie est un symptôme également rencontré fréquemment chez les patients présentant un premier épisode. Par exemple, Keshavan et al. (84) ont trouvé que 75% des patients présentant un premier épisode (N = 535) ne sont pas conscients (faible, modéré, ou sévère) d'être malades.

La conscience morbide n'est pas un phénomène binaire (conscient/non conscient), mais se révèle dimensionnel. Dans la littérature contemporaine on distingue le plus souvent les 5 dimensions suivantes: l'anosognosie, l'aspect pathologique des différents symptômes, la conscience de la nécessité d'un traitement, la conscience des conséquences (en particulier psychosociales) de la maladie et l'attribution causale. La conscience morbide est également évolutive dans le temps (absent, minime, légère, moyenne, modérée, sévère, extrême), dépendant en partie de l'état clinique (la sévérité des symptômes positifs et le fonctionnement) et cognitif du patient (89-97).

Olfson et al. (98), dans une étude, portant sur 300 patients atteints de schizophrénie, ont montré une corrélation inverse entre le niveau de la conscience morbide et la non-adhésion aux AP (voir **Tableau 2**).

Ce manque de conscience morbide est aussi associé à des anomalies de la substance grise du lobe frontal et pariétal (99).

3.2. Adhésion partielle au traitement

Selon le rapport de l'OMS de 2003 «*Adherence to long-term therapies: evidence for action*», la mauvaise adhésion aux traitements des malades chroniques est un problème qui ne fait que croître dans le monde (100).

Cramer & Rosenheck (101) ont effectué une analyse de 24 études réalisées entre 1958 et 1994 mesurant le taux d'adhésion chez des patients traités par des AP. Les chiffres concernant la non-adhésion en général variaient de 24 à 90%, avec un pourcentage moyen de 58%. Les chiffres sont moins favorables chez les patients ambulatoires. Dans l'étude de Lam et al. (102), déjà 7 à 10 jours après leur sortie de l'hôpital, 25% des patients apparaissaient partiellement adhérents.

L'adhésion partielle dans la schizophrénie est un phénomène multifactoriel. Les facteurs de risques les plus significatifs pour

Tableau 2: Conscience morbide vs la non-adhésion (98).

N = 300	Absence de conscience morbide (N = 97)	Présence de conscience morbide (N = 203)	p
Temps de non -adhésion (semaines)	16	7	0,014
Non -adhésion totale à un quelconque moment (%)	78	64	0,021
Symptômes positifs sévères durant la non -adhésion (%)	70	48	< 0,001
Hospitalisation après la non -adhésion (%)	52	34	0,002

prédire la non-adhésion aux AP sont (103-106):

- Facteurs liés au patient et à la maladie:
 - conscience morbide,
 - attitude à l'égard du traitement (la motivation du patient),
 - facteurs sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'étude, ethnicité, niveau socio-économique),
 - dysfonctionnements cognitifs,
 - psychopathologie: durée et sévérité des symptômes,
 - comorbidité: alcoolisme et abus de substances,
 - non-adhésion antérieure.
- Facteurs liés au médecin et à l'équipe soignante:
 - psycho-éducation (information donnée au malade),
 - relation médecin-patient (alliance thérapeutique ou partenariat),
 - conviction de l'efficacité des traitements,
 - surveillance après hospitalisation: préparation insuffisante à la sortie.
- Facteurs liés au traitement:
 - efficacité thérapeutique et effets indésirables,
 - durée du traitement,
 - complexité de la prescription,
 - mode d'administration,
 - coût du traitement,
 - polymédication,
 - modèle de posologie,
 - types de traitement.
- Facteurs liés à l'entourage du patient:
 - support social, engagement des membres de la famille,
 - intensité du suivi et organisation des soins,
 - stigmatisation,
 - support financier,
 - monitoring du traitement,
 - attitude à l'égard du traitement,
 - disponibilité du traitement (prescrire assez de médicaments).

Adhésion médicamenteuse partielle et risque d'hospitalisation sont en corrélation directe.

Parmi les causes des rechutes psychotiques et des réhospitalisations, la mauvaise adhésion au traitement est un facteur bien établi. Un certain nombre d'études (50,107,108) a démontré que la non-adhésion à la médication était l'indicateur de rechute et de réhospitalisation le plus puissant chez les patients atteints de schizophrénie. Selon une étude de Robinson et al. (50) le risque de présenter une première (*hazard ratio* = 4,89) ou une seconde rechute (*hazard ratio* = 4,57) lorsque la médication n'est

pas prise est environ 5 fois plus grand que lorsqu'elle est prise. Dans une analyse rétrospective de 48.000 patients atteints de schizophrénie traités dans les centres médicaux pour vétérans, les patients qui n'étaient pas adhérents à leurs médicaments antipsychotiques (MPR < 0,8)² ont présenté une augmentation de 2,4 fois du taux d'admission à l'hôpital psychiatrique (108). Dans une autre étude rétrospective de 4.325 patients en ambulatoire, atteints de schizophrénie et traités par des AP oraux, Weiden et al. (107) ont montré qu'une interruption du traitement même brève (10 jours) est significativement ($p < 0,005$) associée à une augmentation du risque d'hospitalisation sur un an d'un facteur 2 environ (OR = 1,98). L'amélioration de l'adhésion entraînerait une baisse significative des budgets de la santé, grâce à la diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes, les soins d'urgence ou les soins intensifs (100).

3.3. Abus de substance

L'abus de substance est une comorbidité fréquente chez les personnes atteintes de schizophrénie. Des études récentes indiquent qu'environ 50% des patients psychotiques souffrent d'une toxicomanie concomitante (109-112). Le cannabis (12%-42%)

et l'alcool (20%-60%) sont les produits les plus fréquemment utilisés (112-114). Cependant, la prévalence semble faible en Europe. Carrà et al. (110), dans le cadre de l'EuroSC (*European Schizophrenia Cohort study*), la première étude comparative internationale (n = 1208), fondée sur des données épidémiologiques collectées pendant deux ans dans trois pays (Grande-Bretagne, Allemagne et France), ont trouvé les taux suivants: 35% (Grande-Bretagne), 21% (Allemagne) et 19% (France).

Le non-maintien d'un traitement antipsychotique d'entretien constitue le facteur prédictif le plus important d'une rechute.

La toxicomanie a des répercussions profondes sur la sévérité et l'évolution de la psychose (115-117): chez les patients psychotiques consommant du cannabis, l'évolution de l'affection est plus négative et chaotique, les symptômes sont plus sévères et les hospitalisations plus fréquentes et plus longues (118, 119) que chez les patients qui ne présentent pas de toxicomanie associée. En outre, chez les patients atteints de schizophrénie, l'utilisation de substances est associée à un comportement violent vis-à-vis des autres, un risque accru d'infractions à la loi, et au suicide

Tableau 3: Taux de rechutes (%) après traitement intermittent/discontinu versus continu selon différentes études (51, 59, 62, 63, 68, 127-134).

Référence	N	Durée du traitement	Taux de rechutes (%) traitement intermittent/discontinu	Taux de rechutes (%) traitement continu
Kane et al. (1982)	28	1 an	41	0
Crow et al. (1986)	120	2 ans	62	46
Carpenter et al. (1990)	116	2 ans	53	36
Jolley et al. (1990)	54	2 ans	50	12
Herz et al. (1991)	101	2 ans	30	16
Pietzcker et al. (1993)	364	2 ans	49-63	23
Gitlin et al. (2001)	50	2 ans	78 (1 an) 96 (2 ans)	-
Wunderink et al. (2007)	131	18 mois	43	21
Chen et al. (2010)	178	1 an	79	41
Boonstra et al. (2011)	20	9 mois	82	12
Remington et al. (2011)	35	6 mois	24	17
Gaebel et al. (2011)	44	1 an	19	0
Emsley et al. (2012)	33	3 ans	79 (12 mois) 94 (24 mois) 97 (36 mois)	-

(115, 118-120). Enfin, ces patients sont moins adhérents à leur traitement médicamenteux et aux programmes thérapeutiques (116, 118). Un paradigme de la prise en charge de la schizophrénie doit détecter la toxicomanie et inclure des éléments pour l'élaboration d'un programme thérapeutique spécifique.

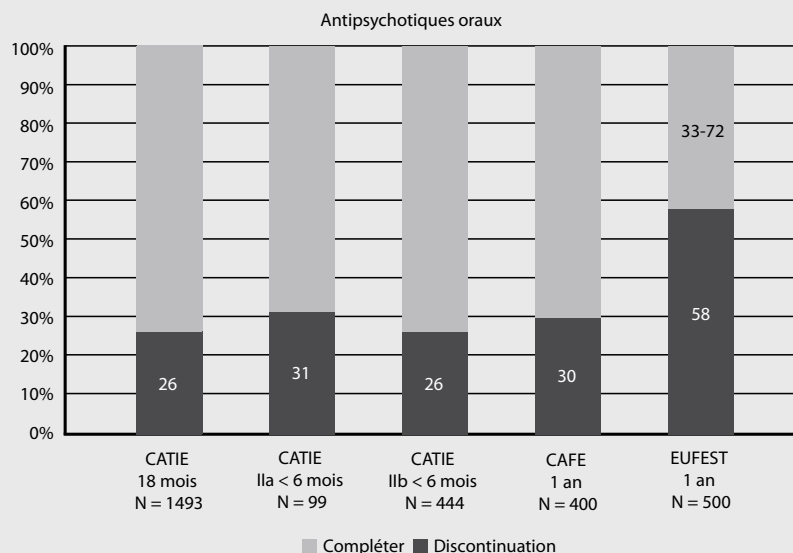
3.4. Discontinuité fréquente

L'étude CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) a démontré que plus de 70% des patients présentant une schizophrénie chronique ont arrêté leur traitement quelle qu'en soit la cause en phase I avant d'avoir atteint la durée de traitement de 18 mois initialement prévue (121). Les taux d'arrêt de traitement pour les phases CATIE IIa (122) et phase IIb (123) variaient de 69 à 74% (voir **Figure 5**). Les données concernant la discontinuité d'un traitement antipsychotique sur l'efficacité d'une prescription d'AP au début de la schizophrénie restent encore limitées. Les taux rapportés de discontinuité précoce du traitement dans les études CAFE (*Comparison of Atypicals for First Episode*) et EUFEST (*European First-Episode Schizophrenia Trial*) (124) oscillent entre 33-72% (21) et 68-71% (125) après un an de traitement (voir **Figure 5**). Ces résultats indiquent que le traitement antipsychotique, même s'il s'avère efficace, présente des limites non négligeables en termes d'effectivité chez des patients atteints de schizophrénie chronique, ainsi que chez des patients présentant un premier épisode psychotique.

Un traitement antipsychotique intermittent est toujours déconseillé chez des patients en rémission après un premier épisode.

La continuité des soins, parfois difficile en institution, est encore beaucoup plus difficile à assurer en société. Portant sur une cohorte de 2.588 patients, hospitalisés pour la première fois avec un diagnostic de schizophrénie entre 2000 et 2007, une étude finlandaise a examiné les risques de réhospitalisation et d'arrêt des médicaments. Selon cette étude moins de 50% des patients poursuivent leur traitement pendant les deux premiers mois après une première hospitalisation pour schizophrénie. Plus précisément, 58,2% des patients ont reçu un traitement antipsychotique durant les trente premiers jours après leur sortie de l'hôpital, et 45,7% (95% CI: 43,7-47,6) ont poursuivi ce traitement

Figure 5: Arrêt du traitement (quelle qu'en soit la cause)*.



*Manque d'efficacité/effets indésirables/décision du patient/décision de l'équipe

initial «pendant trente jours ou plus longtemps» (126).

Dans le passé, des stratégies de traitement intermittentes (une stratégie d'arrêt des AP jusqu'à la réapparition ou aggravation des symptômes) ont été investiguées à cause de la mauvaise adhésion au traitement AP et des effets secondaires des NL. Cependant, diverses études ont montré qu'un traitement antipsychotique intermittent avec ou sans une réduction progressive des doses jusqu'à l'arrêt était moins efficace qu'un traitement continu (voir **Tableau 3**). On retrouve chez ces patients non traités ou traités de façon intermittente une augmentation importante du taux de rechute par comparaison aux patients traités de façon continue. De plus, un traitement continu s'accompagne d'une amélioration importante de la qualité de vie. Alonso et al. (135) ont étudié l'association entre un traitement antipsychotique continu et la qualité de vie liée à la santé, évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers (6, 12, 18, 24, 30, et 36 mois). Ils ont trouvé que les scores moyens de l'EQ-5D ou EuroQol³ augmentaient au fil du temps, la plus grande amélioration a lieu dans les 6 premiers mois. L'engagement dans le traitement antipsychotique est donc un facteur important, nécessaire pour assurer que les patients bénéficient d'une aide appropriée.

Toutes les recommandations existantes déconseillent le traitement intermittent chez des patients atteints de schizophrénie (70). Le groupe PORT recommande que le traitement d'entretien intermittent soit réservé seulement aux patients qui refusent de continuer à prendre un antipsychotique ou pour ceux qui ne peuvent tolérer les effets

secondaires (76). Assurer la continuité du traitement constitue le paradigme de la prise en charge de la schizophrénie.

4. Anomalies cérébrales dans la schizophrénie

Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie propose que la maladie résulte d'anomalies précoces (génétiques, gestationnelles, ou périnatales) qui restent pour l'essentiel latentes jusqu'à la puberté ou au début de l'âge adulte. Divers facteurs environnementaux contribueraient alors à favoriser l'expression clinique de cette vulnérabilité précoce.

Une étude récente de Rais et al. (136) a démontré des anomalies neuroanatomiques dès le premier épisode de schizophrénie chez 20 patients n'ayant encore jamais reçu de traitement antipsychotique. Les auteurs ont montré, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique, une réduction du volume cérébral global ($p = 0,001$), de la substance grise ($p = 0,05$) et de la substance blanche ($p = 0,01$) chez des patients n'ayant jamais reçu d'AP et présentant un premier épisode de schizophrénie, comparativement à des sujets sains.

La présence d'anomalies cérébrales dès l'entrée dans la schizophrénie pourrait augmenter la possibilité d'une vulnérabilité à d'éventuelles détériorations liées à l'âge. L'étude de Hulshoff et al. (137) a adressé la question du lien avec l'âge. Ces auteurs ont comparé les images par résonance magnétique (IRMs) de 158 témoins et de 159 patients schizophrènes âgés de 16 à 68 ans. Ils trouvaient une interaction entre les facteurs

groupe (patient versus témoin) et âge pour le volume de la substance grise. La courbe de régression des patients schizophrènes était plus raide avec l'âge. Autrement dit, plus les patients vieillissent, plus leur volume de substance grise diminue de manière disproportionnée (-3,43ml/an versus -2,74ml/an).

Ces processus pourraient expliquer pourquoi une pathologie psychotique de longue durée et non traitée s'accompagne de plus de résistance à la thérapie et d'une plus grande dégradation. Selon une vaste étude de suivi de type prospectif et naturalistique concernant les troubles psychotiques dans 36 hôpitaux psychiatriques belges, cette phase psychotique initiale avant la première consultation dure environ 1 an (138). L'effet délétère des rechutes sur les structures cérébrales et le niveau de fonctionnement cérébral est maintenant établi. Chaque épisode psychotique constitue donc un événement toxique pour le cerveau. C'est pourquoi l'identification des anomalies cérébrales dans la psychose d'une part, et la supposition qu'il est possible d'arrêter ce processus neurodégénératif par une pharmacothérapie antipsychotique d'autre part, confèrent un rôle important aux AP dans le traitement de la schizophrénie.

Ho et al. (139) ont étudié des changements cérébraux associés aux traitements antipsychotiques à l'aide d'IRMs et ont trouvé qu'en cas de prescription sur de longues périodes, les AP pourraient également contribuer à réduction du volume cérébral. Ces auteurs ont étudié 211 patients atteints de schizophrénie et ont, sur 7,2 ans, obtenu une moyenne de trois IRMs par patient. Un traitement antipsychotique plus fort était associé avec un plus petit volume de matière grise ainsi qu'un déclin progressif en volume de substance blanche. Les auteurs ont également montré qu'il n'y a pas de différence entre les ASG et les NL en termes de réduction du volume

cérébral. Cependant, certains auteurs ont interrogé les principes méthodologiques de l'étude. Il existe donc des limites interprétatives des résultats de cette étude (voir 140). De plus, une revue de Floris et al. (141) a démontré qu'il semble exister, sur la base des données disponibles, un avantage assez net d'action au niveau de la neuroprotection cérébrale en faveur des ASG versus les NL. Cette tendance se retrouve corroborée quel que soit le type de mécanisme neuroprotecteur (modifications volumétriques, stress oxydatif, facteurs neurotrophiques, processus neurotoxiques) examiné.

5. Spécificité du traitement antipsychotique

Les AP sont devenus incontournables dans le traitement de la schizophrénie. Le blocage de la transmission dopaminergique au niveau mésolimbique contribue à soulager les symptômes de la schizophrénie. Cependant, les AP aujourd'hui disponibles ne représentent pas encore la panacée souhaitée: même s'ils s'avèrent efficaces, ils présentent des limites non négligeables:

1. les AP sont des médicaments symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils traitent les symptômes (signes) psychotiques, mais ils ne sont pas curatifs: ils n'agissent donc pas sur la cause de la pathologie mais sur ses conséquences;
2. bien que les effets thérapeutiques et indésirables soient liés aux caractéristiques du médicament, il existe des différences de réponse aux médicaments selon les individus. Ces effets peuvent avoir un plus grand impact sur le choix du traitement à long terme que pendant la phase aiguë du traitement. Le choix de l'antipsychotique doit être fait conjointement par la personne traitée et le prescripteur sur la base d'une discussion informa-

tive concernant les bénéfices relatifs des produits et leurs profils d'effets secondaires (142);

3. à chaque rechute, la réponse au traitement des symptômes semble prendre plus longtemps;
4. tous les AP ont un effet favorable sur les symptômes positifs de la schizophrénie. De plus, certaines études ont suggéré que les ASG offrent un avantage supplémentaire pour les symptômes négatifs et les déficits cognitifs. Cependant, la signification clinique de ces effets (la taille de l'effet) bénéfiques est encore discutée;
5. certains effets secondaires peuvent être plus sérieux, voire mettre en danger la vie du patient ou causer des dommages permanents [e.g., agranulocytose, torsades de pointes, syndrome malin des neuroleptiques (SMN), acidocétose diabétique].

L'existence d'un grand nombre d'AP distincts entraîne pour le psychiatre l'obligation de connaître les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques susceptibles d'influencer le choix de l'AP et les modalités de prescription (143). Le choix de l'AP dépend de plusieurs éléments, dont, en tête de liste, le profil d'efficacité et d'innocuité. Outre les différents récepteurs, pharmacologiquement, on doit penser aussi à la galénique (forme orale ou forme injectable).

5.1. Prescription raisonnée en termes de propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

La réponse aux médicaments est extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique (efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). Une stratégie efficace chez un patient se révélera inefficace, voire intolérable, chez un autre. Le caractère hétérogène de la réponse au traitement tient à de nombreux facteurs. D'abord, les causes profondes de la schizophrénie restent méconnues, et c'est donc essentiellement la symptomatologie, et non des biomarqueurs ou un génotype, qui oriente les prescriptions du clinicien en matière de traitement (144). De plus, il y a une variabilité interindividuelle au niveau pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination), liée surtout à la génétique, expliquant la variabilité de la réponse et des effets.

Les cliniciens font également tous face à un autre défi: les posologies préconisées par les firmes pharmaceutiques dans les notices constituent des moyennes et sont issues de résultats d'études cliniques

Tableau 4: Dosages recommandés des AP dans le traitement de maintien après un premier ou de multiples épisodes (145, 147-149).

ASG	Patients avec un premier épisode (mg/jour)	Patients avec plusieurs épisodes (mg/jour)
Amisulpride	200	400-800
Aripiprazole	5-15	15-30
Clozapine	100-500	200-900
Olanzapine	5-10	10-20
Quétiapine	200-800	400-800
Rispéridone	2-4	3-6
Palipéridone	3-6	6-12

(143). Elles peuvent être supérieures ou inférieures aux doses habituellement prescrites dans la pratique clinique (145). Souvent, les patients qui entrent dans ces études ne sont pas représentatifs des patients que les cliniciens seront appelés à traiter (143, 144). Ceux-ci, sauf spécification, concernent des patients ayant connu un ou plusieurs épisodes, requérant donc des posologies variables. Classiquement celles-ci se verront augmentées d'épisode en épisode sauf si la rechute est due à une non-adhésion, auquel cas on doit reprendre la posologie ayant précédemment engendré la rémission (146). Le **tableau 4** indique les dosages recommandés pour les AP oraux dans le traitement de maintien après un premier ou de multiples épisodes.

Pour les raisons énoncées ci-dessus, le traitement antipsychotique doit donc être adapté à chaque patient. Pour parvenir à une prise en charge optimale, le clinicien doit posséder une bonne connaissance générale de la pharmacologie des AP. Il doit connaître les différences pharmacocinétiques (l'effet de l'organisme sur le médicament) et pharmacodynamiques (l'effet du médicament sur l'organisme) susceptibles d'influencer le choix de l'AP, les modalités de prescription et le suivi du traitement. Dans la pharmacocinétique d'un médicament, on peut distinguer schématiquement 3 étapes: son absorption (temps au pic plasmatique), sa diffusion ou distribution dans l'organisme (biodisponibilité, fixation aux protéines plasmatiques) et son métabolisme (système enzymatique) et élimination (demi-vie) de l'organisme. L'élément fondamental du système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses isoenzymes (les principaux isoformes du cytochrome P450 impliqués dans le métabolisme des AP sont CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19). L'aspect pharmacodynamique concerne l'affinité du médicament pour ses récepteurs (144, 150).

L'activité des AP au niveau des récepteurs des neurotransmetteurs devrait être le principal déterminant du bénéfice clinique qui lui est associé, ainsi que pour la détermination des risques. Une bonne connaissance du profil d'activité de chaque ASG permet une adaptation optimale à la symptomatologie ou à l'évolution particulière de chaque patient.

L'activité des AP au niveau des récepteurs des neurotransmetteurs explique la ma-

jeure partie de leurs bénéfices et risques, et constitue donc un des socles de notre démarche thérapeutique. Bien que tous les AP, tant NL que ASG, agissent sur le récepteur dopaminergique D2, l'efficacité clinique des ASG semble découler d'une activité plus complexe au niveau des récepteurs des neurotransmetteurs et notamment d'une activité généralement plus marquée au niveau du récepteur sérotoninergique de type 2 (5-HT₂). De plus, le profil des récepteurs et des affinités, notamment la nature agoniste, antagoniste ou agoniste partielle d'un agent, détermine également les effets secondaires (voir **Tableau 5**), les modalités d'ajustement posologique, les effets indésirables lors de la période de transition (voir **Tableau 5**) et l'efficacité des associations thérapeutiques (151).

Évaluer le lien entre l'activité au niveau des récepteurs et la maîtrise des symptômes est donc une étape nécessaire pour l'optimisation de la prise en charge du patient. Le **tableau 6** laisse entrevoir que chaque ASG présente un profil de liaison particulier aux récepteurs cérébraux dont découlent ses propriétés psychopharmacologiques. Pour comparer l'affinité des AP envers un type de récepteurs donné, il est d'usage d'évaluer la constante d'inhibition ou Ki. Le Ki est la concentration qu'un AP doit atteindre pour occuper 50% des récepteurs à étudier (p. ex., les récepteurs D2). Plus l'affinité d'un médicament pour les récepteurs est grande, plus le Ki est faible (144). L'affinité des AP pour les récepteurs D2 postsynaptiques dans la voie mésolimbique serait directement corrélée à leur activité antipsychotique. Cependant, l'antagonisme des récepteurs D2 postsynaptiques (respectivement dans la voie nigrostriée et dans la voie tubéro-infundibulaire) est également responsable des effets secondaires neurologiques et de l'augmentation du taux de prolactine. Un agoniste dopaminergique postsynaptique D2 partiel, comme l'aripiprazole, a un double effet. Lors d'une activité dopaminergique réduite, il fonctionne comme agoniste à activité modérée, ayant un effet thérapeutique au niveau des symptômes négatifs, et prévient le développement d'une symptomatologie extrapyramidale. Lors d'une activité dopaminergique importante, il fait fonction d'antagoniste, inhibant ainsi l'hyperactivité du système dopaminergique. À l'exception de l'amisulpride, tous les ASG sont de puissants antagonistes des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques 5-HT_{2A}. L'antagonisme de ces récepteurs est considéré comme un facteur important pour expliquer le moindre risque de symptômes extrapyramidaux et l'effet thérapeutique sur les symptômes négatifs et dépressifs. Les agonistes 5HT_{1A}

sélectifs et puissants exercent des propriétés anxiolytiques et antidépressives tout en améliorant les capacités cognitives dans la schizophrénie. Certains ASG, par leur action antihistaminique, possèdent des propriétés sédatives, parfois utiles chez les patients agités. Cependant, les molécules en tête de l'incisivité antipsychotique sont en queue de peloton de la sédation et inversement (145).

Dose d'attaque et ajustement posologique

La dose d'attaque d'un antipsychotique dépend d'abord et avant tout du diagnostic et de l'acuité de la maladie. Cependant, d'autres facteurs entrent en ligne de compte, à savoir la réponse aux traitements antérieurs, la prise d'autres médicaments et les éventuels antécédents d'intolérance thérapeutique. Par exemple, en présence de symptômes psychotiques sévères, il faut généralement y aller d'une dose d'attaque plus forte et, si un ajustement posologique s'impose, d'une progression plus rapide. Toutefois, lorsqu'on se place d'emblée à la limite supérieure de l'éventail posologique, le risque d'intolérance, et donc de non-adhésion, augmente. En conséquence, on peut devoir se priver d'un traitement qui aurait pu se révéler efficace si on avait ajusté la posologie un peu plus lentement (145).

Afin d'éviter un possible rebond des symptômes lors du changement d'un AP pour une molécule dont l'affinité pour les récepteurs et la demi-vie sont différentes, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie du premier antipsychotique tout en commençant le second à la posologie minimale. Plus le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique de la deuxième molécule est différent de celui de la première, plus le passage de l'une à l'autre doit être lent.

Une certaine sédation, nécessitant une posologie d'attaque élevée, peut être recherchée dans les premiers moments de la prise en charge. Lors de la période de maintenance, une posologie trop élevée maintient une sédation qui peut être rapidement considérée comme ayant un impact négatif sur la qualité de vie du patient et devenir un obstacle à une bonne resocialisation. Dès l'obtention d'un effet clinique satisfaisant, une réduction par paliers successifs sera amorcée afin d'éviter tout surdosage responsable d'effets secondaires pénibles pouvant entraîner un arrêt prématuré du traitement. Cependant, une baisse posolo-

Tableau 5: Effets secondaires résultant du blocage des récepteurs et effets secondaires résultant du retrait (144).

Récepteurs	Effets du blocage	Effets possibles lors de l'arrêt
D2	Antipsychotique (réduction des symptômes positifs) Antimaniaque Anti-agression Symptômes extrapyramidaux (EPS) Dyskinésie tardive Akathisie Hyperprolactinémie Dysfonctionnement sexuel	Psychose, manie Agitation Akathisie Dyskinésie
$\alpha 1$	Problèmes cardiovasculaires (hypotension orthostatique, tachycardie) Troubles sexuels Effets secondaires sédatifs Indifférence/anti-agitation Vertiges Syncopes	Tachycardie Hypertension
$\alpha 2$	Antidépresseur Augmentation de la vigilance Hypertenseur	Hypotension
H1	Anxiolytique Sédation, somnolence Prise de poids Anti-EPS/akathisie Dépression globale du système nerveux central	Anxiété Agitation Insomnie Impatience motrice EPS/akathisie
M1 (central)	Intensification des troubles cognitifs, particulièrement amnésiques Risque accru de confusion et de délire Anti-EPS/akathisie, mais augmentation probable du risque de dyskinésies	Agitation Confusion Psychose Anxiété Insomnie Sialorrhée EPS/akathisie
M2-4 (péri-phérique)	Trouble visuel Sécheresse buccale Constipation Rétention urinaire Problèmes du glaucome Troubles sexuels, e.g. éjaculation rétrograde Tachycardie Hypertension	Diarrhée Transpiration Nausées Vomissements Bradycardie Hypotension Syncope
5-HT1A (agonisme partiel)	Anxiolytique Antidépresseur Anti-EPS/Akathisie	Anxiété EPS/akathisie
5-HT2A	Effet positif sur les symptômes négatifs Effet positif sur les symptômes dépressifs Effet positif sur les symptômes cognitifs Effet positif sur les symptômes agressifs/impulsifs Effet positif sur la qualité du sommeil Réduction considérable du risque d'EPS Antipsychotique?	EPS/akathisie Psychose?
5-HT2C	Prise de poids Augmentation de l'appétit	Diminution de l'appétit (?)

gique pourrait diminuer le pouvoir antipsychotique de la médication, entraînant un risque de rechutes. C'est pour cette raison que le traitement de maintenance s'ajuste très soigneusement, en impliquant le patient dans une recherche de la dose minimale efficace (145).

L'ajustement posologique d'un antipsychotique est fonction de diverses variables, dont la demi-vie et la tolérabilité de l'agent, la sévérité de l'atteinte et le fait que le patient soit hospitalisé ou non. La demi-vie conditionne, d'une part le nombre de prises quotidiennes et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle atteint après 5 demi-vies) (144). En cas d'un AP dont la demi-vie est longue (p. ex. l'aripiprazole), une progression posologique trop rapide conduit à la prise des doses trop fortes et à la survenue d'effets secondaires évitables. Les AP dont la demi-vie est nettement plus brève, tels que la quétiapine, parviendront à l'état d'équilibre beaucoup plus rapidement. La progression posologique peut donc se faire plus rapidement (144). Les valeurs des demi-vies des principaux ASG figurent dans le **tableau 6**. Le tableau laisse entrevoir que la demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules. Certains cliniciens craignent qu'un AP à demi-vie plus longue soit moins efficace en début de traitement. Pourtant, il n'y a pas de corrélation entre la demi-vie et l'efficacité, si bien que les avantages cliniques ne seront pas forcément retardés. Par ailleurs, rien ne dit que la dose thérapeutique ne se situe pas, chez un patient donné, à la limite inférieure de l'éventail posologique. De plus, la demi-vie plus longue présente un avantage: lors de l'oubli d'une dose, les symptômes sont souvent moins intenses et l'état du patient, moins déstabilisé. En effet, lorsque la demi-vie d'un antipsychotique est brève, l'oubli d'une dose ou deux peut entraîner une intensification des symptômes (143).

Changement de traitement («switching»)
Idéalement, on choisira pour le traitement de la phase aiguë le même médicament qui sera utilisé pour le traitement à long terme, car toute tentative de changement représente toujours un risque de déstabilisation pour le patient. Cependant, un changement de traitement pourrait être indiqué, par exemple en cas d'apparition d'effets secondaires tels que la dyskinésie tardive, une prise de poids persistante, des effets indésirables du métabolisme ou des troubles de la fonction sexuelle. Ces effets diminuent souvent la qualité de vie du patient et

conduisent à une interruption volontaire du traitement.

Le passage d'un AP à un autre est une opération délicate (144). En ce cas, le clinicien doit déterminer la sévérité de la maladie, la présence d'affections concomitantes, la prise d'autres médicaments ainsi que les propriétés pharmacodynamiques (la réceptologie) et pharmacocinétiques (la demi-vie) des deux médicaments. Lors du passage d'un AP à un autre, on doit se préoccuper tout particulièrement des différences d'affinité envers les récepteurs D2, alpha-adrénergiques (α 1), muscariniques (M1) et histaminergiques (H1).

Afin d'éviter un possible rebond des symptômes lors du changement d'un AP pour une molécule dont l'affinité pour les récepteurs et la demi-vie sont différentes, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie du premier antipsychotique tout en commençant le second à la posologie minimale.

Entre 24 et 100% des patients psychotiques chroniques ne répondent pas aux traitements antipsychotiques (157), et environ 50% d'entre eux conservent des symptômes résiduels de schizophrénie (160,161). Pour les patients ayant un premier épisode les taux de réponse oscillent entre 10 et 60% (158).

Le passage à un antagoniste D2 doté d'une affinité plus grande envers les récepteurs dopaminergiques que l'antagoniste D2 précédent peut donner lieu à des dyski-

nésies liées au blocage de ces récepteurs. L'apparition des symptômes est également fonction de la rapidité de la transition (144). Parfois, les symptômes dyskinétiques se manifestent dans les jours qui suivent le début de la transition. En pareil cas, on peut devoir: 1) diminuer la dose de l'agent à affinité plus forte, 2) ralentir la progression posologique de l'agent à affinité plus forte, 3) ralentir le passage d'un agent à l'autre (diminuer plus lentement la dose de l'agent à affinité moindre). En revanche, le passage d'un antagoniste D2 à forte affinité à un antagoniste D2 à affinité moindre peut réveiller les symptômes psychotiques (143).

Une réponse rapide (2 semaines) aux antipsychotiques est également un facteur prédictif de succès thérapeutique ultérieur. Plus la réponse au traitement est tardive, moins le pronostic sera favorable: la rémission sera moins nette et plus longue à obtenir (181).

Lorsqu'un changement d'AP s'impose, la meilleure façon de faire varie selon le patient. Toutefois, la substitution en plateaux croisés est souvent une bonne solution. Le patient commence à prendre le nouvel agent, tout en poursuivant son traitement en cours, sans modifier la dose. Une fois la dose du nouvel agent parvenue à un niveau jugé thérapeutique, on commence à diminuer lentement la posologie de l'ancien agent. Si des symptômes apparaissent, on cesse d'abaisser la dose de l'ancien agent

et on continue d'augmenter celle du nouvel agent. Lorsque les symptômes se sont de nouveau stabilisés, on peut recommencer à diminuer la dose de l'ancien agent. Les effets indésirables seront traités au fur et à mesure de leur apparition pendant ce processus de transition. Transitoirement, il y a donc association de deux médicaments, mais ce type de polymédication temporaire est justifié afin de réduire les effets indésirables et le risque de rebond des symptômes à l'arrêt du premier traitement (152). Toutefois, cette co-administration peut constituer un véritable piège. Il est très important de ne pas rester «coincé» dans la phase de l'ajustement croisé de la dose (*getting trapped in crosstiteration*) (152,153) car lors du switch, une amélioration temporaire peut apparaître au milieu de l'ajustement croisé et le clinicien peut alors décider de continuer à administrer les deux médicaments plutôt que d'achever le «switch». Sachant que l'amélioration n'est que temporaire, ce type de polymédication n'est pas justifié (152).

Le temps nécessaire au passage d'un traitement à un autre est fonction de la demi-vie des deux agents et de la tolérance du patient à l'égard des effets secondaires de sevrage. Ainsi, la transition pourra s'opérer en quelques semaines si la demi-vie des agents est relativement courte, tandis qu'il faudra 6 à 8 semaines pour passer à un agent dont la demi-vie est longue, tel que l'aripiprazole (143).

Polymédication antipsychotique

Bien que la polymédication antipsychotique

Tableau 6: Affinité des récepteurs et demi-vie des différents ASG et HAL (144).

Récepteur	AMI	ARI	ASE	CLO	OLA	PALI	QUE	RIS	SER	HAL
D2	1,3	0,66	8,9	210	20	2,8	770	3,77	2,7	2,6
5-HT1A	> 10.000	5,5	8,6	160	610	480	300	190	2.200	1.800
5-HT2A	2.000	8,7	10,15	2,59	1,5	1,2	31	0,15	0,14	61
5-HT2C	> 10.000	22	10,46	4,8	4,1	48	3.500	32	6,0	4.700
α 1	7.100	26	8,9	6,8	44	10	8,1	2,7	3,9	17
α 2	1.600	74	9,5	158	280	80	80	8	190	600
H1	> 10.000	30	9,0	3,1	0,08	3,4	19	5,2	440	260
M1	N/A	6.780	5,09	1,4	2,5	> 10.000	120	> 10.000	5.000	> 10.000
M2	N/A	3.510	4,5	204	622	> 10.000	630	> 10.000	N/A	> 10.000
M3	N/A	4.680	4,67	109	126	> 10.000	1.320	> 10.000	2.692	> 10.000
M4	N/A	1.520	5,09	27	350	> 10.000	660	> 10.000	N/A	> 10.000
Temps de demi-vie (heures)	12	50-72	23	12	30	21-30	7	3	53-102	3-6 po 10-20 im

AMI = Amisulpride; ARI = Aripiprazole; ASE = Asenapine; CLO = Clozapine; HAL = Halopéridol; OLA = Olanzapine; PALI = Palipéridone; QUE = Quétiapine; RIS = Risperidone; SER = Sertindole

Tableau 7: Etudes randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo évaluant l'efficacité de l'olanzapine pamoate, de la rispéridone à action prolongée et du palmitate de palipéridone chez des patients atteints de schizophrénie (195-208).

Référence	Antipsychotique à action prolongée	Durée (semaines)	Nombre de patients	Traitement	Résultats principaux
Witte et al. (2012)	OLZ	8	404 patients atteints de schizophrénie stabilisés	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	Amélioration du fonctionnement dans les 8 semaines suivant le début du traitement
McDonnell et al. (2011)	OLZ	190	909 patients atteints de schizophrénie et 22 patients schizo-affectifs	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	Les scores moyennes de la CGI-S restaient stables pendant l'étude
Kozma et al. (2011)	PALI	variable	323 patients atteints de schizophrénie stabilisés	PLC PALI 50mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Réduction du nombre d'hospitalisations parmi les patients traités par le PALI.
Sliwa et al. (2011)	PALI	13	216 patients atteints de schizophrénie	PLC PALI 25mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Diminution des symptômes cliniques et amélioration du fonctionnement dans les groupes 100 et 150mg eq.
Hough et al. (2010)	PALI	variable	410 patients atteints de schizophrénie stabilisés	PLC PALI 25mg eq PALI 50mg eq PALI 100mg eq	Les patients sous PALI présentaient significativement moins de rechutes par rapport à ceux du groupe PLC. Un délai considérablement plus long avant une rechute a été observé chez les patients traités au PALI par rapport au PLC.
Kane et al. (2010)	OLZ	24	1065 patients atteints de schizophrénie, stabilisés	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	Les patients recevant des doses faibles ont présenté un délai avant rechute significativement plus long que ceux recevant des doses plus élevées. La qualité de vie était meilleure.
Pandina et al. (2010)	PALI	13	652 patients atteints de schizophrénie	PLC PALI 25mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Une amélioration statistiquement significative versus PLC du score PANSS total a été observée dans chaque groupe. Une diminution statistiquement significative du score CGI-S était observée seulement dans les groupes 100 et 150mg eq.
Nasrallah et al. (2010)	PALI	13	518 patients atteints de schizophrénie	PLC PALI 25mg eq PALI 50mg eq PALI 100mg eq	Une amélioration statistiquement significative versus PLC du score PANSS total et du score CGI-S a été observée dans chaque groupe.
Kramer et al. (2010)	PALI	9	197 patients atteints de schizophrénie	PLC PALI 50mg eq PALI 100mg eq	Une amélioration statistiquement significative du score PANSS total et du score CGI-S a été observée dans les groupes 50 et 100mg eq.
Gopal et al. (2010)	PALI	13	388 patients atteints de schizophrénie aiguë	PLC PALI 50mg eq PALI 100mg eq PALI 150mg eq	Une diminution statistiquement significative du score PANSS total et du score CGI-S était observée seulement dans le groupe 100mg eq. Une différence significative n'a pas été observée entre les bras PALI 50 et 100mg eq et le PLC sur l'évolution du score PSP.
Lauriello et al. (2008)	OLZ	8	404 patients atteints de schizophrénie aiguë	PLC OLZ 210mg OLZ 300mg OLZ 405mg	Les scores sur les échelles PANSS et CGI-S se sont améliorés au cours du temps dans tous les groupes. La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.
Lauriello et al. (2005)	RIS	12	214 patients atteints de schizophrénie, en ambulatoire ou hospitalisés	PLC RIS 25mg RIS 50mg RIS 75mg	Une amélioration clinique avec diminution supérieure ou égale à 20% du score total de la PANSS par rapport au score initial a été constatée chez la moitié des patients (vs. 27% dans le groupe PLC) après 12 semaines de traitement avec RIS.
Nasrallah et al. (2004)	RIS	12	369 patients atteints de schizophrénie, en ambulatoire ou hospitalisés	PLC RIS 25mg RIS 50mg RIS 75mg	Après 12 semaines, tous les groupes RIS ont vu les scores des domaines de qualité de vie, évalués à l'aide du questionnaire SF-36, se corriger pour devenir statistiquement comparables à ceux de la population générale américaine, alors que les patients du groupe PLC ont accusé une aggravation de sept items sur huit.
Kane et al. (2003)	RIS	12	400 patients atteints de schizophrénie, en ambulatoire ou hospitalisés, non stabilisés	PLC RIS 25mg RIS 50mg RIS 75mg	Efficacité (mesurée par le score total PANSS) supérieure de la RIS par rapport au PLC dans les différents groupes de traitement actif. Dans les groupes 25 et 50mg de RIS, une amélioration clinique (diminution supérieure ou égale à 20% du score total de la PANSS par rapport au score initial) a été observée chez respectivement 47% et 48% des patients en fin d'étude.

CGI-S: *Clinical Global Impression- Severity scale*; OLZ: olanzapine pamoate; PALI: palmitate de palipéridone; PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*; PLC: placebo; PSP: *Personal and Social Performance*; RIS: rispéridone à action prolongée; SF-36: *Medical Outcomes Study Short Form 36-item Questionnaire*.

(l'utilisation concomitante de plusieurs AP) soit une règle plutôt qu'une exception, il semble que la littérature scientifique ne permette pas de confirmer l'impression clinique subjective de l'intérêt de cette stratégie pour le pronostic (154). En général, et selon les recommandations actuelles, les combinaisons d'AP devraient être réservées aux patients qui ont insuffisamment répondu à des traitements monothérapeutiques avec divers ASG, dont la clozapine, et des NL (52,145,152,155,156).

5.2. Réponse imprévisible au traitement antipsychotique

Le pronostic évolutif de la schizophrénie a été considérablement modifié par l'introduction des AP. Cependant, entre 24% et 100% des personnes atteintes de schizophrénie réfractaire ne réagissent pas adéquatement au traitement antipsychotique (157). Ce manque d'effet thérapeutique se retrouve déjà chez les patients avec un premier épisode. Selon une revue récente, pour les patients en premier épisode les taux de réponse oscillent entre 10 et 60% (158). Lieberman et al. (159), par exemple, ont montré que l'état de 17% des patients souffrant d'un premier épisode ne s'améliore pas même après une administration de longue durée de NL à fortes doses. La symptomatologie psychotique chronique et les récurrences psychotiques s'avèrent plus résistantes au traitement antipsychotique: on prévoit que 50% des patients présentent une réponse sous-optimale et que des symptômes résiduels subsistent ainsi que des déficits fonctionnels (160,161).

Une masse de données réfute de façon convaincante le concept d'apparition «tardive» de l'effet antipsychotique et indique plutôt une apparition «précoce» (162-166). Agid et al. (165,166) ont réuni des données provenant de 42 études (N = 7450) sur des AP qui montrent que leur effet se fait déjà sentir au cours de la première journée, qu'il est possible de distinguer l'effet de la sédation comportementale de l'effet spécifique des AP, qu'on le constate avec des préparations orales et parentérales et qu'il se fait sentir avec des NL et des ASG. On a constaté davantage d'améliorations anti-

psychotiques ($p < 0,01$) au cours des deux premières semaines qu'au cours de toute autre période de deux semaines par la suite et une amélioration plus marquée au cours du premier mois que pendant le reste de l'année de suivi.

Bien que l'effet antipsychotique est rapidement obtenu, la réponse aux AP est extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan de l'efficacité que des effets indésirables. Levine et Leucht (167) ont essayé de décrire la diversité des trajectoires des patients atteints de schizophrénie dans la réponse au traitement antipsychotique. Cette variabilité de réponse, difficile à prévoir, représente un frein au bon usage du médicament et occasionne des accidents médicamenteux dont la fréquence et le coût représentent un véritable problème de santé publique. Cependant, en ce qui concerne les indicateurs pronostiques, on peut dire que l'évolution de la maladie sera d'autant plus favorable dans le cas d'une bonne réponse au traitement durant les premières semaines. Selon beaucoup de cliniciens, le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 4 à 8 semaines (168,169). Par conséquent, à l'exception des cas où l'état des patients s'aggrave, il semble recommandé de ne pas interrompre un traitement antipsychotique en l'absence d'amélioration avant cette période de traitement à posologie efficace. Cependant, diverses études (168-179) ont montré qu'une amélioration plus précoce, spécifiquement dans les 2 (ou 4 dans les cas de troubles psychotiques sévères) (180) premières semaines du traitement antipsychotique, est déjà prédictive d'une réponse favorable ultérieure. Kinon et al. (168) ont montré que, dans la plupart (84%) des cas, une absence de réponse précoce (une diminution de $\geq 20\%$ du score total de la PANSS) après 2 semaines de traitement antipsychotique suffit pour conclure qu'une résistance thérapeutique existera à 3 mois. Les scores moyens obtenus à l'échelle totale de la PANSS diminuaient et se stabilisaient (= l'effet «plateau») après 6 à 8 semaines dans chaque groupe (respectivement une diminution du score moyen total de la PANSS de 20 et 40 points à 12 semaines. Cette diminution était significativement ($p < 0,001$) plus élevée à tout moment chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. Ascher-Svanum et al. (170) ont confirmé qu'une amélioration précoce (score ≤ 3 sur les 4 items psychotiques de la PANSS: hallucinations,

désorganisation, contenu inhabituel de la pensée, méfiance/persécution) dans les 2 premières semaines de traitement est prédictive d'une réponse favorable à 8 semaines, permettant d'identifier les répondeurs et non-répondeurs avec une probabilité de 71,8%.

Les AP à action prolongée représentent une alternative thérapeutique intéressante aux traitements oraux traditionnels. Plusieurs études ont démontré la supériorité des AP à action prolongée versus les AP oraux avec une diminution des effets secondaires et une réduction de l'incidence des rechutes.

6. Choix d'un antipsychotique: oral ou à action prolongée?

6.1. Profil d'efficacité et innocuité des antipsychotiques à action prolongée

Trois ASG sont désormais disponibles sous forme injectable d'action prolongée: la rispéridone injectable à action prolongée (Risperdal Consta, 2002 en Europe), l'olanzapine pamoate (ZypAdhera, 2010 en Europe) et le palmitate de palipéridone (Xeplion, 2011 en Europe) (182-184).

Les formes d'AP injectables à action prolongée ont l'avantage, par rapport aux formes orales, de garantir des taux sériques de principe actif moins fluctuants et d'assurer une délivrance médicamenteuse continue (185). Du fait de la réduction des variations quotidiennes des taux plasmatiques, ce type de produits permet une amélioration de la réponse clinique et une tolérance clinique supérieure (186). Comparativement aux formulations dépôt des NL, les AP à action prolongée offrent les bénéfices d'un ASG par leur profil d'innocuité différent en association avec les avantages d'une formulation à longue action. Les avantages des formes d'AP injectables ont été démontrés chez les patients atteints de schizophrénie (187, 188) ou de trouble bipolaire (189), ainsi que chez les patients ayant un premier épisode (184, 190, 191) ou double diagnostic (112) par de nombreuses études contrôlées (192) et naturalistes (193), soulignant que leur emploi réduisait les rechutes, la fréquence et la durée des hospitalisations (194), avec des bénéfices démontrés en termes d'efficacité, mais aussi de tolérance, par rapport aux formes orales. Cependant, les données disponibles pour les AP à action prolongée restent préliminaires (pour la rispéridone à action prolongée et le palmitate de pali-

L'administration d'une forme prolongée stabilise les taux plasmatiques du principe actif: le lissage des concentrations sériques évite les effets de pic plasmatique et donc une partie des effets indésirables, mais aussi les chutes brutales des taux en fin de dose.

péridone) ou fragmentaires (pour l'olanzapine pamoate). Le **tableau 7** mentionne les études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, évaluant l'efficacité de l'olanzapine pamoate, de la rispéridone à action prolongée et du palmitate de palipéridone chez les patients atteints de schizophrénie. Le **tableau 8** laisse entrevoir les recommandations du WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) et le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature concernant l'efficacité des AP à action prolongée dans la prise en charge de la schizophrénie (71). Cependant, les bénéfices attendus, à savoir la diminution des taux de rechute et de réhospitalisation, n'étaient pas toujours retrouvés (209). De plus, une méta-analyse récente de 21 études contrôlées et randomisées (n = 5176) a trouvé que les formes à action prolongée sont comparables aux formes orales, en ce qui concerne la prévention des rechutes (210). Cependant, afin de permettre une analyse adéquate des résultats des études comparant l'efficacité des AP à action prolongée et des formes orales, certains aspects méthodologiques doivent être pris en considération. Bien que la méta-analyse de Kishimoto et al. (210) a constaté que les AP à action prolongée, relativement aux formulations orales, ne réduisent pas de manière significative la rechute dans les études randomisées, les formes à action prolongée démontrent des avantages significatifs dans des études observationnelles non randomisées (211). Tout d'abord, la possibilité de mener une étude à double insu est limitée par les différences d'apparence évidentes entre les formes injectables ou orales. Puis, afin de participer aux études randomisées sur les AP à action prolongée, les patients doivent donner leur consentement éclairé à l'inclusion dans l'essai, ce qui constitue une population complètement à l'inverse de celle ciblée par les AP à action prolongée. De plus, les diagnostics concomitants d'abus de substance, où les problèmes de l'adhésion sont particulièrement fréquents, constituent souvent un critère d'exclusion. Ainsi, la composition des groupes de patients faisant partie d'études randomisées est généralement peu représentative des populations cliniques auxquelles sont souvent destinés les AP à action prolongée (212). Finalement, le contexte expérimental exige généralement une fréquence élevée de contacts avec les équipes médicales, ce qui peut favoriser une plus grande adhérence au traitement chez le groupe recevant la forme orale. Pour cette raison, on peut donc présumer que les études randomisées éliminent la différence entre les groupes oraux et dépôts et sous-estiment

Tableau 8: Recommandations et niveau de preuve scientifique fourni par la littérature concernant l'efficacité des AP à action prolongée dans la prise en charge de la schizophrénie (71).

AP à action prolongée	Niveau de preuve scientifique	Recommandation
Rispéridone	A	1
Palipéridone	A	1
Olanzapine	(A)/B	(2)/3

A = évidence forte de l'efficacité, fondée sur des études randomisées, B = évidence modérée de l'efficacité, fondée sur des études randomisées, avec un ratio bénéfice/risque modéré; 1 = évidence de la catégorie A avec un ratio bénéfice/risque positif; 2 = évidence de la catégorie A avec un ratio bénéfice/risque modéré; 3 = évidence faible, fondée sur des études randomisées.

donc l'amplitude des avantages des AP à action prolongée quant à la prévention des rechutes.

Les idées préconçues des psychiatres sur l'utilisation d'une forme injectable à longue durée empêchent souvent les patients de retirer tous les bienfaits d'un tel traitement.

6.2. Antipsychotiques à action prolongée: avantages et inconvénients

Les AP à action prolongée ont été élaborés pour améliorer la tolérance et l'adhésion. Le traitement par AP à action prolongée se distingue par rapport au traitement oral par les avantages suivants:

- certitude de l'adhésion, certitude de l'administration du traitement. L'oubli d'une dose peut facilement être détecté (car le patient ne se présente pas à son rendez-vous), ce qui permet d'agir avant l'apparition des conséquences néfastes,
- fréquence d'administration,
- avantages pharmacocinétiques: taux plasmatiques stables et prévisibles, et donc une réduction du risque de toxicité à moyen et long terme,
- possibilité de prescrire des doses plus faibles de la médication par rapport à l'oral,
- prévention du surdosage,
- réduction du taux de rechute et de réhospitalisation,
- la liberté de ne pas devoir prendre des médicaments usuels,
- plus grande efficacité.

Toutefois, le traitement par AP à action prolongée présente néanmoins les inconvénients suivants:

- l'ajustement de la dose est difficile lorsqu'un arrêt rapide du traitement est souhaité;

- réactions locales au site d'injection;
- la douleur au site d'injection;
- la persistance d'effets indésirables si nécessité d'arrêter le traitement.

Des études pharmaco-économiques montrent, globalement, qu'un recours aux formes injectables d'action prolongée réduit les coûts indirects du traitement (p.ex., nombre et durée des hospitalisations) et constitue donc une source d'économies (213, 214). Pour autant, le coût d'acquisition des formes injectables d'action prolongée est élevé dans un domaine de la thérapeutique, celui de la psychiatrie, où les budgets restent limités.

Les recommandations internationales prennent en compte l'existence des AP à action prolongée (voir **Tableau 9**) (215). Malgré tout, ces formes injectables d'action prolongée n'ont pas été prescrites d'une façon aussi fréquente que leur intérêt pouvait le suggérer (216). D'abord, elles ont pâti dans les années 1990 de la commercialisation des SGA, qui n'étaient alors disponibles que sous forme orale, jugés plus «modernes» et moins stigmatisants (193). De plus, certains psychiatres préfèrent ne pas les proposer, craignant le refus de leur patient face à cette galénique (217,218). Cependant, il faut noter que plusieurs études publiées ont mis en évidence que les patients préfèrent souvent les AP à longue durée d'action (219-225). Les raisons de cette préférence, exprimées par ces patients, sont: le contact régulier avec les infirmiers (88%) (222), la meilleure efficacité d'une injection intramusculaire (comparée avec les comprimés: 82-62%) (220,222), l'absence de risque d'oubli (77-75%) (220,222), la plus grande facilité (67-52%) (221,223), la rencontre avec des amis lors des rendez-vous au dispensaire (63%) (226), l'appréciation positive de se rendre au lieu d'administration (60%) (226), la «sortie agréable» (51%) (226) et les effets secondaires moindres

Tableau 9: Recommandations internationales et usage des AP à action prolongée (selon 215).

Année	Recommandations	Positionnement d'AP à action prolongée	Objectifs thérapeutiques cibles	Référence
2003	Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders (Expert Consensus Guidelines Series)	Maintenance ou premier épisode (en seconde intention)	Seconde ligne; rechutes multiples; faible compliance; déni/mauvais insight; agressivité/violence/tentative de suicide; mauvais support social; souhait du patient	J. Clin.Psychiatry,64 (suppl.12), pp. 5-19
2004	American Psychiatry Association	Maintenance	Diminuer le taux de rechute,mauvaise adhésion	Practice Guidelines
2005	Consensus canadien	2e ou 3e étape du traitement de maintenance	Améliorer l'adhésion en relais du traitement oral	Can. J. Psychiatry,vol. 50 (suppl.1).
2007	Texas Medication Algorithm Project	À n'importe quelle étape du traitement si le patient n'est pas adhérent	Avant tout: continuité du traitement	J. Clin. Psychiatry,68 (11),pp.1751-1762.
2009	NICE	Favoriser la réhabilitation	Souhait du patient, mauvaise adhésion au traitement	National Institute of Clinical Excellence
2013	World Federation of Societies of Biological Psychiatry	Forcement recommandé dans le traitement de maintien après un premier ou de multiples épisodes	Réduire les taux de rechutes	World J Biol Psychiatry 2013; 14(1): 2-44.

(47%) (222). En considérant ces faits, le médecin ne devrait pas partir de l'idée que le patient rejeterait *a priori* une forme injectable. Les patients manifestent clairement plus d'intérêt ou plus d'acceptation pour les formes intramusculaires que ne le pense le corps médical.

7. Approches contextuelles

Dans les soins de santé mentale, on a développé des modèles dans lesquels on a intégré les traitements de la toxicomanie des patients présentant un double diagnostic, parmi lesquels le modèle de l'équipe mobile assertive communautaire (*Assertive Community Team model*) et le modèle de l'entretien motivationnel (*Motivational Interviewing*). Ces modèles partagent des valeurs cliniques comparables, parmi lesquelles une approche empathique, la coordination des services, des services supervisés, la gestion des cas et des efforts au niveau de l'assistance sociale (227, 228). Diverses études, visant la réduction de la consommation de substances psychoactives auprès de personnes atteintes de troubles mentaux sévères, utilisant l'entretien motivationnel (229-236), ou en combinaison au traitement cognitif comportemental (237-239), mettent en évidence un

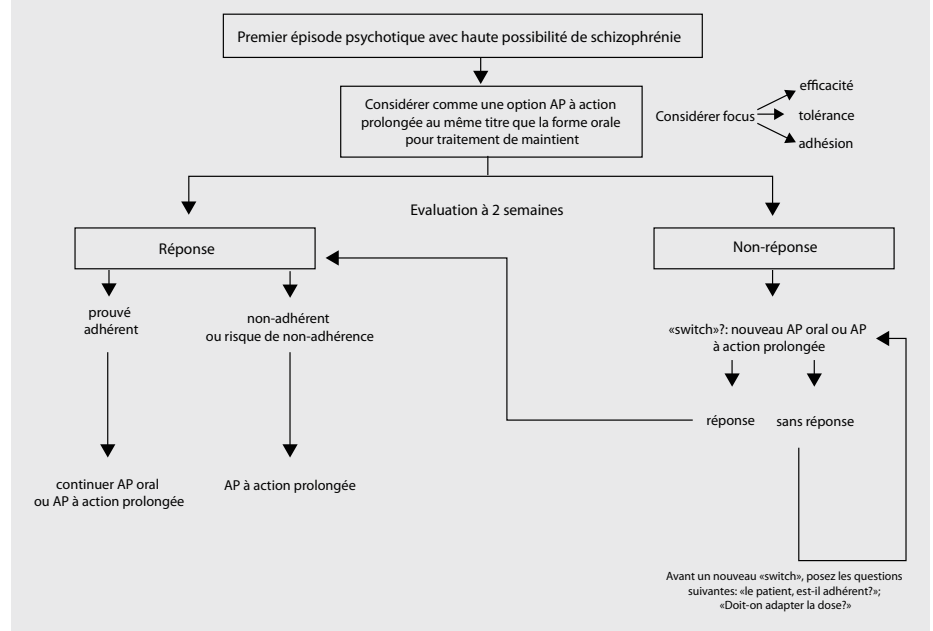
certain avantage à utiliser ce mode d'intervention en comparaison au traitement habituel ou au placebo (240). Notons que l'entretien motivationnel est aussi fréquemment utilisé dans des versions adaptées, comme introduction à un autre traitement en vue d'en favoriser l'adhésion (e.g., le LEAP⁴ modèle). La recherche (241-243) a montré que nous pouvons faciliter l'adhé-

sion au traitement du patient psychotique avec les techniques proposées par l'entretien motivationnel.

8. Conclusion: un nouveau paradigme?

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de schizophrénie, surtout au

Figure 6: Proposition d'algorithme.



début, a pour objectif de traiter l'épisode aigu (voire le prévenir), mais également de prévenir de nouvelles rechutes, du fait que, selon les données disponibles, la chronicité semble se produire à un point critique, très tôt dans l'évolution de la psychose, généralement avant le deuxième épisode de traitement. Cette prévention dépend en grande partie de l'adhésion des patients à leur traitement, adhésion que l'on sait être souvent partielle avec les AP administrés par voie orale. Il apparaît donc préférable de garantir une délivrance continue d'AP pour les patients atteints de schizophrénie avec un minimum d'interruption de traitement, la notion de continuité du traitement constituant ainsi la pierre angulaire de la prévention des rechutes. C'est dans ce but qu'il paraît légitime de s'intéresser aux AP à action prolongée et de pouvoir discuter de leur intérêt chez les jeunes schizophrènes.

De manière exploratoire, le groupe propose l'algorithme qui figure à la page précédente (**Figure 6**).

Notes

- Score égal à trois (faible) ou moins pour chacun des 8 items suivants sur la PANSS depuis au moins 6 mois: délire, troubles de la pensée, comportement hallucinatoire, affect émoussé, retrait social passif/apathique, manque de spontanéité et flot de conversation, maniérisme et affectation, contenu de la pensée extraordinaire.
- Le MPR (*Medication Possession Ratio*), utilisé dans diverses études, est un système de comptage de prise médicamenteuse permettant de mesurer l'adhésion à l'aide d'un rapport, le MPR est calculé comme étant l'expression en % de:

$$\frac{\# \text{ de doses journalières d'AP dispensées au patient par le pharmacien;}}{\# \text{ de doses journalières d'AP nécessaires pour le traitement continu en ambulatoire de ce patient selon la prescription médicale.}}$$
- L'EQ-5D est une échelle de qualité de vie européenne, développée dans les années 1990 par l'EuroQol Group. C'est un instrument simple et rapide ne comportant que cinq items correspondant à cinq dimensions: «la mobilité», «l'intérêt porté à sa propre santé», «les activités usuelles», «les douleurs et l'inconfort», «l'anxiété» et «la dépression».
- Listen, Empathy, Agree, Partnership

Références

- Ryckmans V. La schizophrénie: la prévalence des rechutes et l'importance du traitement à long terme dans la prévention des rechutes. Dans: Peuskens J (réd). N.O.T.I.S [schizophrénie]. La prévention des rechutes a de l'importance. Academia Press 2009.
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;172(33):53-9.
- Zaytseva Y. Critical Period and Duration of Untreated

- Psychosis. CEPiP 2011, Issue1.v.3.3.indd 44.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1-23.
 - Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14(4):429-47.
 - Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008016.
 - Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9831): 2063-71.
 - Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(7):498-511.
 - Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
 - Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):20-38.
 - de Araujo AN, de Sena EP, de Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. *Drug Healthc Patient Saf* 2012;4:173-80.
 - Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(6):1205-18.
 - Thomas SP, Nandhra HS, Singh SP. Pharmacologic treatment of first-episode schizophrenia: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14(1).
 - Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196(6):434-9.
 - De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(2):114-26.
 - Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.
 - Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56(1-2):1-10.
 - Bonham C, Abbott C. Are second generation antipsychotics a distinct class? *J Psychiatr Pract* 2008;14(4):225-231.
 - Salimi K, Jarskog LF, Lieberman JA. Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia: a comparative review. *CNS Drugs* 2009;23(10):837-55.
 - Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165(11):1420-31.
 - Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
 - Masson A, De Nayer A, Dubois V, et al. Application de l'evidence based medicine (EBM) dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(9)(Suppl).
 - Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res* 2001;48(2-3):335-42.
 - Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(5):278-87.
 - Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77(1):1-9.
 - Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull* 2006;32(Suppl 1):S64-S80.
 - Sarin F, Wallin L, Widerlöv B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: a meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry* 2011;65(3):162-74.
 - Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010;40(1):9-24.
 - Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(4):392-7.
 - Coldwell CM, Bender WS. The effectiveness of assertive community treatment for homeless populations with severe mental illness: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):393-9.
 - Bond GR, McGrew JH, Fekete DM. Assertive outreach for frequent users of psychiatric hospitals: a meta-analysis. *J Ment Health Adm* 1995;22(1):4-16.
 - Ziguras SJ, Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv* 2000;51(11):1410-21.
 - Puente. Remissie: een haalbaar streefdoel. Brochure.
 - Maillard C. Un «pont» vers la vie normale. «Puente» accompagne les schizophrènes vers la rémission. *Journal du médecin* 01.09.2006.
 - Schrooten P. 'Puente' werpt een brug naar schizofrenen. *Huisarts van* 14.09.2006.
 - Schrooten P. 'Puente' jette des ponts vers les schizophrènes. *Généraliste de* 14.09.2006.
 - Van Loon H, Vandenbroe H, De Bruyne S, Glorieux M, Wybo A, Gillain B, Dubois V, Peukens J. Economic impact of the "Puente Project" on public health spending in Belgium.
 - Van Loon H, Vandenbroe H, Dubois V, et al. Adherence of outpatients with schizophrenia and schizophrenic disorder using long-acting antipsychotics with supportive outreach: a matched case control study.
 - Girón M, Fernández-Yañez A, Mañá-Alvarenga S, et

- al. Efficacy and effectiveness of individual family intervention on social and clinical functioning and family burden in severe schizophrenia: a 2-year randomized controlled study. *Psychol Med* 2010;40(1):73-84.
40. Pharoah FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD000088.
41. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia—a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001;27(1):73-92.
42. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, et al. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32(5):763-82.
43. Kurtz MM, Mueser KT. A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *J Consult Clin Psychol* 2008;76(3):491-504.
44. Tungpukom P, Maayan N, Soares-Weiser K. Life skills programmes for chronic mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD000381.
45. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. *Schizophr Bull* 1996;22(2):327-45.
46. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22(2):305-26.
47. Birchwood M, Macmillan F. Early intervention in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1993;27(3):374-8.
48. Edwards J, Harris MG, Bapat S. Developing services for first-episode psychosis and the critical period. *Br J Psychiatry Suppl* 2005;48:s91-7.
49. Bartholomeusz CF, Allott K. Neurocognitive and social cognitive approaches for improving functional outcome in early psychosis: theoretical considerations and current state of evidence. *Schizophr Res Treatment* 2012;2012:815315.
50. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):241-7.
51. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1835-42.
52. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
53. Peeters E, Lowyck B, De Hert M, Torfs K, Peuskens J. Life chart data in first episode psychotic patients 10 years after hospital discharge.
54. Lieberman JA, Korean AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, Bilder R. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 9): 5-9.
55. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998; 24(1):75-85.
56. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus D, Martinez L. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(1): 80-83.
57. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, Conley R, Kapur S, Kane JM, et al. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the SIRS (Schizophrenia International Research Society) Congress at Florence, Italy, April 10-14, 2010.
58. Dubois V, Peuskens J, Geerts P, Detraux J. Clinical outcomes of long-acting risperidone in recent versus long-term diagnosed Belgian schizophrenic patients: results from e-STAR (electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) and TIMORES (Trial for the Initiation and Maintenance Of Remission in Schizophrenia with risperidone). *Early intervention in Psychiatry* 2013; Jan 24. doi: 10.1111/eip.12017.
59. Chen EY, Hui CL, Lam MM, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4024.
60. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis. I: relapse rates after 1 year. *Am J Psychiatry* 1986;143:1155-8.
61. McCreadie RG, Wiles D, Grant S, et al. The Scottish first episode schizophrenia study: VII. two-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:597-602.
62. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(1):70-3.
63. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986;148:120-7.
64. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2013;18(1):53-66.
65. Kane JM. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 14):27-30.
66. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 1989;15:1-46.
67. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus D, Martinez L. A prospective study of the clinical outcome following treatment discontinuation after 2 years in first-episode schizophrenia. Poster presented at the ECNP 2009.
68. Emsley R, Oosthuizen PP, Koen L, Niehaus DJ, Martinez G. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):e541-7.
69. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):1-49.
70. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134(2-3):219-25.
71. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
72. National Institute for Health and Clinical Excellence. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>. Last update: 25 January 2013.
73. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567-620.
74. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(2):269-84.
75. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines, Tenth Edition. Informa Healthcare, London 2009.
76. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
77. Argo TR, Crismon ML, Miller AL, et al. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual, Schizophrenia Treatment Algorithms 2008. <http://www.harding.edu/DrugInfo/PDF/TMAPAlgorithmForSchizophrenia.pdf>
78. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
79. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
80. International Psychopharmacology Algorithm Project - Schizophrenia Algorithm, 2004. <http://www.ipap.org/schiz/>.
81. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl 12): 2-97.
82. Organisation Mondiale de la Santé. La schizophrénie: étude multinationale: résumé de la phase d'évaluation initiale de l'étude pilote internationale sur la schizophrénie. *Cahiers de santé publique*, n°63, Genève, OMS 1977, 164.
83. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(10):826-36.
84. Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2004;70(2-3):187-94.
85. Buckley PF, Wirshing DA, Bhushan P, et al. Lack of insight in schizophrenia: impact on treatment adherence. *CNS Drugs* 2007;21(2):129-41.
86. Johnson S and Orrell M. Insight and psychosis: a social perspective. *Psychol Med* 1995;25(3):515-20.
87. Wilson WH, Ban TA, Guy W. Flexible system criteria in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry*

- 1986;27(3):259-65.
88. Amador XF, David AS (Eds.). *Insight and psychosis*. Oxford University Press, Inc 1998.
 89. Almeida OP, Levy R, Howard RJ, David AS. Insight and paranoid disorders in late life (late paraphrenia). *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:653-8.
 90. Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;27(1):37-44.
 91. Kim Y, Sakamoto K, Kamo T, Sakamura Y, Miyaoka H. Insight and clinical correlates in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1997;38(2):117-23.
 92. Lysaker PH, Bell MD, Bryson GJ, Kaplan E. Insight and interpersonal function in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(7):432-36.
 93. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E. Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97(4):297-301.
 94. Schwartz RC. Insight and illness in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1998;39(5):249-54.
 95. Schwartz RC. Symptomatology and insight in schizophrenia. *Psychological Reports* 1998; 82:227-33.
 96. Carroll A, Fattah S, Clyde Z, Coffey I, Owens DG, Johnstone EC. Correlates of insight and insight change in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35(3):247-53.
 97. Buckley PF, Hrouda DR, Friedman L, et al. Insight and its relationship to violent behavior in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1712-4.
 98. Olfson M, Marcus SC, Wilk J, West JC. Awareness of illness and nonadherence to antipsychotic medications among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57(2):205-11.
 99. Parellada M, Boada L, Fraguas D, et al. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: a 2-year longitudinal study. *Schizophr Bull* 2011;37(1):38-51.
 100. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2003.
 101. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Services* 1998;49(2):196-201.
 102. Lam FYW, Velligan DI, DiCocco M, et al. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self-report. Poster presented at the 42nd Annual Meeting of NCEU (New Clinical Drug Evaluation Unit); June 10-13, Boca Raton, Florida 2002.
 103. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):892-909.
 104. Floris M, Masson A, Delatte B, et al. Adh sion partielle au traitement, schizophr nie, et les antipsychotiques de seconde g n ration. *Neurone* 2005;10(3)(Suppl.).
 105. Dubois V, Masson AM, De Nayer A, et al. La prise en charge post-hospitali re. *Neurone* 2009;14 (Edition Sp ciale).
 106. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12(3):216-26.
 107. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004;55(8):886-91.
 108. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002;40(8):630-9.
 109. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264(19):2511-8.
 110. Carr  G, Johnson S, Bebbington P, et al. The lifetime and past-year prevalence of dual diagnosis in people with schizophrenia across Europe: findings from the European Schizophrenia Cohort (EuroSC). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262(7):607-16.
 111. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66(1):17-31.
 112. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The Potential Role of Long-acting Injectable Antipsychotics in People with Schizophrenia and Comorbid Substance Use. *J Dual Diagn* 2012;8(1):50-61.
 113. Koola MM, McMahon RP, Wehring HJ, et al. Alcohol and cannabis use and mortality in people with schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatr Res* 2012;46(8):987-93.
 114. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(2):71-83.
 115. Kendall T, Tyrer P, Whittington C, Taylor C; Guideline Development Group. Assessment and management of psychosis with coexisting substance misuse: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;342:d1351.
 116. Wade D, Harrigan S, Edwards J, et al. Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *Br J Psychiatry* 2006;189:229-34.
 117. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(7):413-31.
 118. Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, et al. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 2008;193(5):357-63.
 119. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, et al. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London. *Br J Psychiatry* 1996;168(5):612-9.
 120. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009;6(8):e1000120.
 121. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
 122. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
 123. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):611-22.
 124. Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS; EUFEST Steering Committee. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res* 2005;78(2-3):147-56.
 125. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164(7):1050-60.
 126. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603-9.
 127. Carpenter WT Jr, Hanlon TE, Heinrichs DW, et al. Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry* 1990;147(9):1138-48.
 128. Jolley AG, Hirsch SR, Morrison E, McRink A, Wilson L. Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients: clinical and social outcome at two years. *BMJ* 1990;301(6756):837-42.
 129. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(4):333-9.
 130. Pietzcker A, Gaebel W, K pcke W, et al. Intermittent versus maintenance neuroleptic long-term treatment in schizophrenia: 2-year results of a German multicenter study. *J Psychiatr Res* 1993;27(4):321-39.
 131. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, et al. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):654-61.
 132. Boonstra G, Burger H, Grobbee DE, Kahn RS. Antipsychotic prophylaxis is needed after remission from a first psychotic episode in schizophrenia patients: results from an aborted randomised trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011;15(2):128-34.
 133. Remington G, Seeman P, Feingold A, et al. "Extended" antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(8):1042-8.
 134. Gaebel W, Riesbeck M, W lwer W, et al. Relapse prevention in first-episode schizophrenia--maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention: results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):205-18.
 135. Alonso J, Croudace T, Brown J, et al. Health-related quality of life (HRQL) and continuous antipsychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. *Value Health* 2009;12(4):536-43.
 136. Rais M, Cahn W, Schnack HG, et al. Brain volume reductions in medication-naive patients with schizophrenia in relation to intelligence quotient. *Psychol Med* 2012;42(9):1847-56.
 137. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertensmg, et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):244-50.
 138. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Hospitalised schizophrenic patients in Belgium, demographic and clinical data. *Schizophr Res* 2000;41(1):82.

139. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):128-37.
140. Lewis DA. Antipsychotic medications and brain volume: do we have cause for concern? *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):126-7.
141. Floris M, Detraux J, Geerts P. Neuroprotection, schizophrénie, et antipsychotiques: revue systématique de la littérature. *Acta Psychiatr Bel* 2010;110(2):8-21.
142. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.
143. McIntosh DM, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le clinicien*, avril 2011, 11-22.
144. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl 2):S12-21.
145. De Nayer A, Lotstra F. Troubles psychotiques. Dans: Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D (Eds.). *Manuel de psychopharmacothérapie*. Academia Press 2012.
146. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10(1):79-104.
147. Paquet V, Fossion P, Strul J. Recommandations pour le traitement à long terme de la schizophrénie. Dans: Peuskens J (Ed.). *N.O.T.I.S. Schizophrénie. La prévention des rechutes a de l'importance*. Academia Press Gent.
148. De Nayer A, Masson A, Domken MA, et al. Prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des antipsychotiques. *Neurone* 2013;18(3)(Suppl.).
149. <http://www.fagg-afmps.be/fr/>, accès, 2013.
150. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, et al. Comédication bij schizofrenie. *Neuron* 2008; 13(7) (Suppl).
151. Kim DH, Maneen MJ, Stahl SM. Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia. *Neurotherapeutics* 2009;6(1):78-85.
152. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications* (3rd Ed). Cambridge University Press 2008.
153. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(12):873-9.
154. Floris M, Masson AM, De Nayer A, et al. La polymédication antipsychotique dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(4)(Suppl).
155. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11(3):313-27.
156. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, et al. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):649-57.
157. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):54-62.
158. Agid O, Schulze L, Arenovich T, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1017-22.
159. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(5):369-76.
160. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744-52.
161. Harrow M, Sands JR, Silverstein ML, Goldberg JF. Course and outcome for schizophrenia versus other psychotic patients: a longitudinal study. *Schizophr Bull* 1997;23(2):287-303.
162. Kapur S, Arenovich T, Agid O, et al. Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162(5):939-46.
163. Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM. Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry* 2005;57(12):1543-9.
164. Small JG, Kolar MC, Kellams JJ. Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(7):1017-23.
165. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1228-35.
166. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.
167. Levine SZ, Leucht S. Elaboration on the early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: treatment response trajectories. *Biol Psychiatry* 2010;68(1):86-92.
168. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):230-40.
169. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(5):e1-13.
170. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1163-71.
171. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):176-80.
172. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):352-60.
173. Chang YC, Lane HY, Yang KH, Huang CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):554-9.
174. Leucht S, Shamsi SA, Busch R, Kissling W, Kane JM. Predicting antipsychotic drug response - replication and extension to six weeks in an international olanzapine study. *Schizophr Res* 2008;101(1-3):312-9.
175. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2063-5.
176. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(2):581-90.
177. Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia: Results from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2009;24(8):501-6.
178. Schreiner A, Hoeben D, Tessier C, et al. Predictors for high treatment response in acute patients with schizophrenia. Poster presented at the 2nd Schizophrenia International Research Society (SIRS) Conference, 10-14 April 2010, Florence Italy.
179. Lin CH, Chou LS, Lin CH, et al. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1522-7.
180. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al. Early- and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(6):277-83.
181. Jäger M, Riedel M, Obermeier M, et al. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):183-8.
182. Chue P, Chue J. A review of olanzapine pamoate. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(11):1661-70.
183. [No authors listed]. Second-generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *Drug Ther Bull* 2012;50(9):102-5.
184. De Berardis D, Marini S, Carano A, et al. Efficacy and Safety of Long Acting Injectable Atypical Antipsychotics: A Review. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(3):256-64.
185. Spanarello S, La Ferla T. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Curr Clin Pharmacol* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print].
186. Park EJ, Amatya S, Kim MS, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013. [Epub ahead of print]
187. Cañas F, Möller HJ. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):683-97.
188. Kirk Morton N, Zubek D. Adherence challenges and long-acting injectable antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013;51(3):13-8.
189. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2012;26(5):403-20.
190. Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(7):624-30.
191. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2013;7(3):247-54.
192. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):83-92.
193. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use

- in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry* 2012;12:122.
194. Offord S, Wong B, Mirski D, Baker RA, Lin J. Health-care resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *J Med Econ* 2013;16(2):231-239.
 195. Witte MM, Casemg, Schuh KJ, Ascher-Svanum H. Effects of olanzapine long-acting injection on levels of functioning among acutely ill patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2012;28(3):315-23.
 196. McDonnell DP, Andersen SW, Detke HC, Zhao F, Watson SB. Long-term safety and tolerability of open-label olanzapine long-acting injection in the treatment of schizophrenia: 190-week interim results. *Clinical Medicine Insight: Psychiatry* 2011:3.
 197. Kozma CM, Slaton T, Dirani R, et al. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). *Curr Med Res Opin* 2011;27(8):1603-11.
 198. Sliwa JK, Bossie CA, Ma YW, Alphas L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. *Schizophr Res* 2011;132(1):28-34.
 199. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116(2-3):107-17.
 200. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167(2):181-9.
 201. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(3):235-44.
 202. Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(10):2072-82.
 203. Kramer M, Litman R, Hough D, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(5):635-47.
 204. Gopal S, Hough DW, Xu H, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(5):247-56.
 205. Lauriello J, Lambert T, Andersen S, et al. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):790-99.
 206. Lauriello J, McEvoy JP, Rodriguez S, Bossie CA, Lasser RA. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;72(2-3):249-58.
 207. Nasrallah HA, Duchesne I, Mehnert A, Janagap C, Eerdeken M. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):531-36.
 208. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, et al. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1125-32.
 209. Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011;364(9):842-51.
 210. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Schizophr Bull* 2013. [Epub ahead of print].
 211. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 2013.
 212. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy MA. [Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des médecins psychiatres du Québec]. *Can J Psychiatry* 2011;56(6):367-76.
 213. Edwards NC, Muser E, Doshi D, Fastenau J. The threshold rate of oral atypical anti-psychotic adherence at which paliperidone palmitate is cost saving. *J Med Econ* 2012;15(4):623-34.
 214. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). *Schizophr Res* 2012;134(2-3):187-94.
 215. Richard D, Remblier-Dejean C. Dossier. Antipsychotiques à libération prolongée. *Le moniteur hospitalier* n°230, 2010.
 216. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, et al. Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* 2010;24(10):1473-82.
 217. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res* 2010;175(1-2):58-62.
 218. Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(5):275-82.
 219. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:300-7.
 220. Jacobsson L, Odling H. Psychological aspects of depot treatment of schizophrenic syndromes. *Lakartidningen* 1980;77(40):3522-6.
 221. Hoencamp E, Knegeting H, Kooy JJS, Van der Molen AEGM. Patient requests and attitude towards neuroleptics. *Nord J Psychiatry* 1995;49(Suppl 35):47-55.
 222. Pereira S, Pinto R. A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(6): 464-68.
 223. Wistedt B. How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help? *Nord J Psychiatry* 1995;49(Suppl 35):41-6.
 224. Eastwood N, Pugh R. Long-term medication in depot clinics and patients' rights: an issue for assertive outreach. *Psychiatric Bull* 1997;21:273-5.
 225. Desai N. Switching from depot antipsychotics to risperidone: results of a study of chronic schizophrenia. *Advances in Therapy* 1999;16:78-88.
 226. Anderson D, Leadbetter A, Williams B. In defence of the depot clinic. The consumer's opinion. *Psychiatric Bull* 1989;13:177-9.
 227. Martino S, Carroll K, Kostas D, Perkins J, Rounsaville B. Dual Diagnosis Motivational Interviewing: a modification of Motivational Interviewing for substance-abusing patients with psychotic disorders. *J Subst Abuse Treat* 2002;23(4):297-308.
 228. Ziedonis DM, Trudeau K. Motivation to quit using substances among individuals with schizophrenia: implications for a motivation-based treatment model. *Schizophr Bull* 1997;23(2):229-38.
 229. Carey KB, Carey MP, Maisto SA, Purnine DM. The feasibility of enhancing psychiatric outpatients' readiness to change their substance use. *Psychiatr Serv* 2002;53(5):602-8.
 230. Martino S, Carroll KM, O'Malley SS, Rounsaville BJ. Motivational interviewing with psychiatrically ill substance abusing patients. *Am J Addict* 2000 Winter;9(1):88-91.
 231. Steinberg ML, Ziedonis DM, Krejci JA, Brandon TH. Motivational interviewing with personalized feedback: a brief intervention for motivating smokers with schizophrenia to seek treatment for tobacco dependence. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(4):723-8.
 232. Graeber DA, Moyers TB, Griffith G, Guajardo E, Tonigan S. A pilot study comparing motivational interviewing and an educational intervention in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Community Ment Health J* 2003;39(3):189-202.
 233. Kavanagh DJ, Young R, White A, et al. A brief motivational intervention for substance misuse in recent-onset psychosis. *Drug Alcohol Rev* 2004;23(2):151-5.
 234. Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR. Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(10):630-5.
 235. Barkhof E, Meijer CJ, de Sonnevile LM, et al. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia—a review of the past decade. *Eur Psychiatry* 2012;27(1):9-18.
 236. Paillot C, Goetz R, Amador X. Double blind, randomized, controlled study of psychotherapy designed to improve motivation for change, insight into schizophrenia and adherence to medication.
 237. Baker A, Bucci S, Lewin TJ, et al. Cognitive-behavioural therapy for substance use disorders in people with psychotic disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188(5):439-48.
 238. Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158(10):1706-13.
 239. Bellack AS, Bennett ME, Gearon JS, Brown CH, Yang Y. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(4):426-32.
 240. Smedslund G, Berg RC, Hammerström KT, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD008063.

241. Gray R, Robson D, Bressington D. Medication management for people with a diagnosis of schizophrenia. *Nurs Times* 2002; 98(47): 38-40.
242. Kemp R, Kirov G, Everitt B, Hayward P, David A. Randomised controlled trial of compliance therapy. 18-month follow-up. *Br J Psychiatry* 1998;172:413-9.
243. Kemp R, Hayward P, Applewhaite G, Everitt B, David A. Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *BMJ* 1996;312(7027):345-9.

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

