

## **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)**

### **Recommandations pour le traitement biologique de la Schizophrénie**

#### **Partie 2: Traitement à long terme de la Schizophrénie**

***Peter Falkai<sup>1</sup>, Thomas Wobrock<sup>1</sup>, Jeffrey Lieberman<sup>2</sup>, Birte Glenthøj<sup>3</sup>, Wagner F. Gattaz<sup>4</sup>, Hans-Jurgen Moller<sup>5</sup> & WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia+<sup>1</sup>***

*1 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Saarland, Homburg/Saar, Germany,*

*2 Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA,*

*3 Department of Psychiatry, University of Copenhagen, Bispebjerg Hospital, Denmark,*

*4 Department of Psychiatry, University of Sao Paulo, Brazil, and*

*5 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Munich, Munich, Germany*

**Traduction française : H. Verdoux, Université Victor Segalen Bordeaux 2,**

**INSERM U657, Bordeaux, France**

**Email : [helene.verdoux@u-bordeaux2.fr](mailto:helene.verdoux@u-bordeaux2.fr)**

### **Résumé**

Ces recommandations pour le traitement biologique de la schizophrénie ont été développées par une Task Force internationale de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). L'objectif lors de l'élaboration de ces recommandations a été de passer systématiquement en revue toutes les données valides disponibles concernant le traitement

---

<sup>1</sup> + Jeffrey Lieberman (Chairman; USA), Birte Glenthøj (Co-Chairman; Denmark), Wagner F. Gattaz (Co-Chairman; Brazil), Peter Falkai (Secretary; Germany), Thomas Wobrock (Co-Secretary; Germany), Hans-Jurgen Moller (Chairman of the WFSBP Scientific Publication and Guideline Task Force Committee; Germany), A. Carlo Altamura (Italy), Nancy Andreasen (USA), Thomas R.E. Barnes (UK), Helmut Beckmann (Germany), Jorge Ciprian-Ollivier (Argentina), Tim Crow (UK), Anthony David (UK), Michael Davidson (Israel), Bill Deakin (UK), Helio Elkis (Brazil), Lars Farde (Sweden), Wolfgang Gaebel (Germany), Bernd Gallhofer (Germany), Jes Gerlach (Denmark), Steven Richard Hirsch (UK), Carlos R. Hojajj (Australia), Assen Jablensky (Australia), John Kane (USA), Takuja Kojima (Japan), Lars von Knorring (Sweden), Patrick McGorry (Australia), Herbert Meltzer (USA), Driss Moussaoui (Marocco), Franz Müller-Spahn (Switzerland), Jean-Pierre Olie (France), A. Pacheco Palha (Portugal), Mitsumoto Sato (Japan), Heinrich Sauer (Germany), Nina Schooler (USA), Daniel Weinberger (USA), Shigeto Yamawaki (Japan).

Correspondence: Thomas Wobrock, MD, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Saarland, Kirrberger Strasse, D-66421 Homburg/Saar, Germany. Tel: +49 6841 16 24216. Fax: +49 6841 16 24270. E-mail: [thomas.wobrock@uniklinik-saarland.de](mailto:thomas.wobrock@uniklinik-saarland.de)

de la schizophrénie, et d'aboutir à un consensus sur une série de recommandations pratiques ayant un intérêt clinique et scientifique basé sur les données disponibles. Ces recommandations sont destinées à tous les médecins voyant et traitant des personnes souffrant de schizophrénie. Les informations utilisées pour élaborer ces recommandations ont été extraites essentiellement de différentes recommandations thérapeutiques nationales et de groupes d'experts sur la schizophrénie, et aussi de méta-analyses, revues et essais cliniques randomisés sur l'efficacité des traitements pharmacologiques et autres interventions biologiques, identifiés par une recherche dans la base de données MEDLINE et dans la Librairie COCHRANE. La littérature identifiée a été évaluée vis à vis du niveau de preuve concernant l'efficacité, puis catégorisée en 4 niveaux de preuve (A-D). Cette seconde partie des recommandations porte sur le traitement à long terme ainsi que la prise en charge des effets secondaires. Ces recommandations concernent essentiellement le traitement biologique (incluant le traitement antipsychotique, les autres options thérapeutiques pharmacologiques, l'électroconvulsivothérapie, les traitements adjuvants et nouveaux) des adultes souffrant de schizophrénie.

**Mots clés :** *schizophrénie, traitement à long-terme, médecine basée sur les preuves, recommandations pratiques, traitements biologiques, antipsychotiques.*

## **Résumé des recommandations pour la prise de décision**

### **▪ Recommandations générales**

Des stratégies thérapeutiques spécifiques sont nécessaires non seulement pour les patients souffrant de schizophrénie aiguë, mais aussi dans les phases de stabilisation et de stabilité de la maladie. La période de stabilisation suit la phase aiguë et constitue une transition à durée limitée vers la phase de maintenance des traitements pendant la phase de stabilité. La phase de stabilité représente une période prolongée de traitement et de réhabilitation où les symptômes sont contrôlés de manière adéquate, et au cours de laquelle l'objectif est d'améliorer le fonctionnement et le « rétablissement » (NDT *pour « recovery » terme sans équivalent exact en français qui décrit ici le processus de convalescence après une phase aiguë et le processus actif d'adaptation à et d'acceptation de l'existence d'une maladie chronique*). Les buts du traitement à long terme doivent être discutés avec le patient sur la base d'une information fournie de manière adéquate et de ses objectifs personnels, afin de trouver un socle commun favorisant une stratégie thérapeutique à long terme (prise de décision partagée). Dans cette perspective, un plan thérapeutique doit être élaboré et mis en place. Pendant la phase de stabilisation, les principaux objectifs du traitement sont de

permettre le maintien de la réduction des symptômes, de consolider la rémission et de favoriser le processus de « rétablissement ». Les objectifs principaux pendant la phase de stabilité sont d'assurer le maintien de la rémission ou du contrôle des symptômes, que le patient maintienne ou améliore le niveau de son fonctionnement et de sa qualité de vie, de prévenir les rechutes, et que la surveillance des effets secondaires du traitement continue. Le traitement pharmacologique antipsychotique doit être associé à des interventions psychosociales. Plusieurs types d'interventions psychosociales ont démontré leur efficacité pendant la phase de stabilité, incluant les interventions familiales, les emplois protégés, le traitement intensif dans la communauté (NDT : pour *Assertive Community Treatment*), l'entraînement aux compétences sociales, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC). La sélection des traitements psychosociaux appropriés est orientée par les caractéristiques des besoins du patient et le contexte social. De la même manière, le traitement psychopharmacologique doit être adapté de manière individuelle aux besoins et préférences du patient, et ciblé sur la prévention des rechutes, la suppression des symptômes et l'amélioration du bien-être subjectif et de la qualité de vie.

### ▪ **Recommandations thérapeutiques spécifiques**

Le traitement à long terme est indiqué pour tous les patients souffrant de schizophrénie. Si le patient s'est amélioré avec un type de traitement donné, la poursuite de ce traitement est recommandée pour une durée d'au moins 6 mois pendant la phase de stabilisation. Une réduction prématurée des doses peut entraîner la réapparition des symptômes et une rechute. Les effets secondaires doivent être évalués et, si nécessaire, le traitement pharmacologique doit être ajusté. Les traitements antipsychotiques réduisent de manière importante le risque de rechutes pendant la phase de stabilité de la maladie et sont fortement recommandés pour une durée de 1-2 ans chez les patients présentant un premier épisode, de 2-5 ans chez les patients ayant fait une rechute, et de plus de 5 ans (et probablement à vie) chez les patients ayant fait des épisodes multiples. La monothérapie antipsychotique doit être préférée. Un traitement continu a montré sa supériorité par rapport à un traitement intermittent. Il est difficile de décider de la dose du traitement pendant la phase de stabilité car il n'existe pas de méthode valide permettant d'identifier la dose minimale efficace permettant de prévenir les rechutes. On ne dispose pas de preuve que les fortes doses de traitement de maintenance (par ex pour les antipsychotiques de première génération (APG), supérieure à 600mg équivalent-chlorpromazine) sont plus efficaces que les doses standards pour la prévention des rechutes. Les patients présentant un premier épisode peuvent nécessiter des doses plus faibles pour la prévention des rechutes que les patients ayant présenté des épisodes multiples. Les antipsychotiques de deuxième génération (ADG) ont montré une efficacité similaire ou supérieure dans la prévention des

rechutes ou la suppression (ou l'amélioration) des symptômes par rapport aux APG (des données pour des périodes supérieures à deux ans sont disponibles pour des produits spécifiques). Les traitements neuroleptiques typiques ou atypiques sous forme retard injectables doivent être privilégiés quand un patient exprime une préférence pour ce type de traitement du fait de ses aspects pratiques, ou en tant qu'élément d'un programme thérapeutique dans lequel une priorité clinique est d'éviter une non-observance dissimulée. Les traitements antipsychotiques sont associés à plusieurs risques d'effets secondaires, incluant les effets secondaires neurologiques, métaboliques, sexuels, endocriniens, sédatifs et cardiovasculaires. Ces effets secondaires peuvent avoir un plus grand impact sur le choix du traitement à long terme que pendant la phase aiguë du traitement. La surveillance des effets secondaires est basée sur le profil d'effets secondaires de l'antipsychotique prescrit. Pendant la phase de stabilité, il est important de surveiller en routine tous les patients pour la prise de poids, la survenue de symptômes extra-pyramidaux (SEP) (en particulier dyskinésies tardives), et les effets secondaires métaboliques et cardiovasculaires. La surveillance des problèmes de santé liés à l'obésité (par ex. tension artérielle élevée, anomalies lipidiques et symptômes cliniques de diabète) et la mise en place d'interventions appropriées sont recommandées si nécessaire. Les prescripteurs doivent envisager la surveillance régulière de la glycémie ou de l'hémoglobine glyquée pour détecter des diabètes débutants, car les patients ont souvent des facteurs de risque multiples pour le diabète, en particulier les patients présentant une obésité. Comparés aux APG, les ASG ont une supériorité certaine concernant les SEP (en particulier dyskinésies tardives) et pourraient avoir une supériorité dans l'amélioration des déficits cognitifs, des symptômes négatifs et dépressifs, le bien-être subjectif et la qualité de vie. Cette supériorité doit être mise en balance avec les autres effets secondaires, c'est à dire un risque plus élevé de prise de poids et de diabète avec certains produits. Il est important d'évaluer si les symptômes négatifs résiduels sont en fait secondaires à un syndrome parkinsonien ou à une dépression non traitée, car ces causes de symptômes négatifs sont accessibles à des interventions thérapeutiques. Les options thérapeutiques pour les symptômes négatifs primaires incluent le changement pour un antipsychotique atypique ou des stratégies de potentialisation. Des traitements adjuvants sont prescrits pour les troubles comorbides dans la phase de stabilité. La dépression majeure comorbide et le trouble obsessionnel compulsif peuvent répondre à des traitements antidépresseurs, des traitements thymorégulateurs peuvent traiter une instabilité thymique importante, et les benzodiazépines sont utiles pour traiter l'anxiété et l'insomnie. D'autres stratégies thérapeutiques, incluant la prise en charge adéquate des effets secondaires, sont discutées de manière détaillée dans les sections respectives des recommandations ci-dessous.

# **Aspects généraux des recommandations de la WFSBP pour le traitement à long terme de la schizophrénie**

## ***Introduction***

La schizophrénie est un trouble (ou un ensemble de troubles) psychotique majeur qui représente un poids considérable pour les patients et leurs proches. Les patients souffrant de schizophrénie éprouvent une souffrance considérable, une qualité de vie amoindrie, soit pour une durée variable de temps soit de manière permanente, et des handicaps chroniques qui peuvent avoir des répercussions négatives sur l'emploi, les revenus, les relations interpersonnelles et le niveau de satisfaction. Le trouble peut persister après la résolution de la phase aiguë, et des périodes de rémission peuvent alterner avec des périodes d'exacerbation. Parfois des symptômes négatifs différents de ceux présents pendant la phase aiguë peuvent être observés. L'efficacité et l'efficience du traitement antipsychotique ont été prouvées par des études standards et bien établies, par des essais cliniques (DGPPN 1998 ; NICE 2002, APA 2004), non seulement pendant la phase aiguë, mais aussi dans la phase de stabilisation et de maintenance. Pour réduire le poids de la maladie, il est très important de développer des stratégies thérapeutiques efficaces, incluant une approche multidimensionnelle. Les traitements pharmacologiques doivent toujours être accompagnés par des interventions psychothérapeutiques et complétés par des stratégies psychosociales. Cette seconde partie des recommandations et les recommandations présentées sont ciblées sur le traitement à long terme de la schizophrénie. Ces recommandations ont pour objectif d'aider les cliniciens, les usagers et les soignants à être informés des différents traitements disponibles et à être utiles pour évaluer leurs niveaux de preuve respectifs.

## ***Objectif et public ciblé par les recommandations de la WFSBP***

Ces recommandations sont destinées à être utilisées dans la pratique clinique par tous les médecins évaluant, diagnostiquant et traitant des personnes souffrant de schizophrénie. De ce fait, elles fournissent une mise au point de l'état des connaissances actuelles concernant différents aspects de la schizophrénie, notamment des options thérapeutiques. L'objectif de ces recommandations est d'améliorer le niveau des soins, de réduire les variabilités inadmissibles dans les ressources thérapeutiques et la qualité des soins, et d'aider les prescripteurs dans la prise de décision clinique. Même si ces recommandations sont favorables à des traitements particuliers en fonction des données disponibles, le médecin traitant reste seul responsable de son évaluation et de son choix thérapeutique. Ces traitements portent essentiellement sur le traitement biologique (somatique) des adultes et émet des recommandations dans ce champ. Les objectifs spécifiques de ces recommandations sont d'évaluer le rôle des produits pharmacologiques dans le traitement et

la prise en charge de la schizophrénie, tandis que le rôle d'interventions psychologiques spécifiques et d'organisation des soins spécifiques ne sera que brièvement abordé. L'efficacité des traitements somatiques est prise en compte.

Ces recommandations ont été développées par les auteurs et finalisées par consensus par la WFSPB Task Force on Schizophrenia, qui réunit 37 experts internationaux de ce champ.

### ***Méthode de recherche bibliographique et extraction des données***

Dans le développement des recommandations, les rapports consensuels et sources suivantes ont été prises en considération :

- American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia (APA 1997), et American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Second Edition (APA 2004);
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Praxisleitlinien Psychiatrie und Psychotherapie: Schizophrenie (DGPPN 1998); Guidelines for Neuroleptic Relapse Prevention in Schizophrenia (Kissling 1991);
- National Institute for Clinical Excellence, Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia London (NICE 2003), et National Institute for Clinical Excellence, Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia (NICE 2002);
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Schizophrenia, draft only (RANZCP 2003), et Summary Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Schizophrenia (McGorry et al. 2003);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Psycho-social Interventions in the Management of Schizophrenia (SIGN 1998);
- Task Force of the World Psychiatric Association, The Usefulness and Use of Second-Generation Antipsychotic Medications . an Update (Sartorius et al. 2002);
- The Expert Consensus Guideline Series, Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders (Kane et al. 2003);
- The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of Schizophrenia (Marder et al. 2002);
- The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) Schizophrenia Algorithms (Miller et al. 1999);
- Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations (Lehman et al. 1998);
- World Health Organization, WHO Guide to Mental Health in Primary Care (WHO 2000);
- The Cochrane Library, Méta-analyses sur l'efficacité des différents produits et interventions utilisés dans la schizophrénie (Issues 2004);

Revue, méta-analyses et essais cliniques randomisés contribuant à des interventions thérapeutiques dans la schizophrénie identifiés par une recherche MEDLINE (jusqu'en février 2004) et l'expérience clinique individuelle des auteurs et membres de la WFSPB Task Force on Schizophrenia.

### ***Classifications basées sur les preuves des recommandations***

Les informations issues de la recherche bibliographique et l'extraction des données ont été résumées et catégorisées en fonction de leur probabilité de biais (Shekelle et al, 1999). Le coût du traitement journalier n'a pas été pris en compte du fait de la variabilité des coûts à travers le monde. Chaque recommandation thérapeutique a été évaluée et discutée vis-à-vis du niveau de preuve concernant l'efficacité, la sûreté, la tolérance et la faisabilité. Il est nécessaire de garder à l'esprit que le niveau de la recommandation est fonction du niveau d'efficacité et pas forcément de son importance. Quatre catégories ont été utilisées pour déterminer la hiérarchie des recommandations (en fonction du niveau de preuve décrit) :

**Niveau A.** Il existe de bonnes preuves issues de la recherche pour étayer cette recommandation. Ces preuves ont été obtenues à partir d'au moins trois études positives contrôlées randomisées (en double-insu) de taille modérément importante. De plus, au moins une de ces 3 études doit être une étude contrôlée versus placebo bien conduite.

**Niveau B.** Il existe des preuves correctes issue de la recherche pour étayer cette recommandation. Ces preuves ont été obtenues à partir d'au moins deux études positives de taille modérément importante, contrôlées, randomisées en double-insu (pouvant être soit au moins deux études de comparaison à un produit actif ou une étude contrôlée contre produit actif et une étude contrôlée contre placebo) ou d'une étude positive de taille modérément importante randomisée en double-insu (contre produit actif ou contre placebo) et au moins une étude prospective ouverte naturaliste de taille modérément importante (au moins 50 participants).

**Niveau C.** Il existe peu de preuves issues de la recherche pour étayer cette recommandation. Ces preuves ont été obtenues à partir d'au moins une étude de comparaison à un produit actif de taille modérément importante, contrôlée, randomisée en double-insu, ou l'efficacité a été montrée par au moins deux études prospectives ouvertes de série de cas (au moins 10 participants).

**Niveau D.** Les preuves ont été fournies par l'opinion d'experts (auteurs et membres de la WFSBP Task Force on Schizophrenia) étayée par au moins une étude prospective ouverte de série de cas (au moins 10 participants).

**Pas de niveau de preuves ou bonnes pratiques clinique.** Cette catégorie inclut les opinions d'experts concernant les procédures générales de traitement et les principes.

## **Aspects généraux du traitement à long terme de la schizophrénie**

### ***Indications et objectifs d'un traitement à long terme dans la schizophrénie***

La schizophrénie est une condition hétérogène qui a une évolution et un pronostic variable, et qui affecte de nombreux aspects de la vie du patient. La prise en charge de la plupart des patients souffrant de ce trouble nécessite de multiples actions et une équipe multidisciplinaire pour réduire la fréquence, la durée, et la sévérité des épisodes, pour réduire la morbidité globale et la mortalité de ce trouble, et améliorer le fonctionnement psychosocial, l'indépendance et la qualité de vie.

Les traitements spécifiques doivent être poursuivis pendant la phase de stabilisation et de stabilité de la schizophrénie et le traitement à long terme est indiqué pour tous les patients souffrant de schizophrénie. Les questions cliniques portent sur la prévention des rechutes et l'amélioration des symptômes, incluant la réduction de l'impact démoralisant de la persistance de symptômes psychotiques, le traitement de la dépression et la prévention du suicide, la diminution de l'abus de substances et du tabagisme, et l'amélioration des relations familiales et la réhabilitation professionnelle.

La phase de stabilisation (durant en général 3-6 mois), fait suite à la phase aiguë et représente une transition de durée limitée vers la poursuite du traitement dans la phase de stabilité. Les objectifs principaux pendant la phase de stabilisation sont la consolidation de la relation thérapeutique, la réduction des symptômes positifs, l'amélioration des symptômes cognitifs et négatifs, la réduction du stress pour le patient, l'amélioration des déficits sociaux et la consolidation de la rémission, la promotion de l'insight et de l'observance, le soutien au développement de stratégies d'ajustement individuelles, la mise en place de soutien pour minimiser la probabilité de rechute, l'amélioration de la capacité du patient à s'adapter à la vie dans la communauté, et la promotion du processus de « rétablissement ». Si le patient s'est amélioré avec un traitement donné, il est recommandé de poursuivre ce traitement pendant au moins 6 mois (APA 2004). Il est aussi indispensable d'évaluer la persistance d'effets secondaires qui ont pu être présents pendant la phase aiguë et d'ajuster le traitement pharmacologique pour minimiser ces effets qui pourraient autrement entraîner une non-adhérence médicamenteuse et une rechute.

La phase de stabilité (durant de quelques mois à des années) représente une période prolongée de traitement et de réhabilitation au cours de laquelle les symptômes sont contrôlés de manière adéquate et la cible est alors d'améliorer le fonctionnement et le « rétablissement ». Les principaux objectifs du traitement pendant la phase de stabilité sont

de s'assurer que la rémission ou le contrôle des symptômes est maintenu, que le patient maintient ou améliore son niveau de fonctionnement et sa qualité de vie, que la recrudescence des symptômes ou les rechutes sont effectivement traitées, et que la surveillance des effets secondaires se poursuit. Pour la plupart des personnes souffrant de schizophrénie, des interventions psychosociales sont recommandées pendant la phase de stabilité comme un traitement adjuvant au traitement pharmacologique utile pour améliorer le pronostic. Les principaux objectifs du traitement pharmacologique pendant la phase de stabilité sont de prévenir les rechutes, d'aider la personne suffisamment stable à mener une vie aussi normale que possible, et de continuer à promouvoir le processus de « rétablissement » (dans le sens du maintien ou de la poursuite du traitement).

Les objectifs du traitement à long terme doivent être discutés avec le patient et, s'il est d'accord, avec les membres de la famille, proches, aidants, ainsi que dans certains cas, les avocats, afin de fournir des informations adéquates et prenant en compte les objectifs personnels du patient. Quand un accord est atteint dans un contexte de prise de décision partagée, un plan thérapeutique doit être élaboré et mis en place. Les traitements psychopharmacologiques doivent être adaptés de manière individuelle aux besoins et préférences du patient, ciblés sur la prévention des rechutes, la disparition des symptômes et l'amélioration du bien être subjectif et de la qualité de vie. Les interventions psychothérapeutiques restent « soutenantes » mais peuvent être moins directives que lors de la phase aiguë. Les programmes éducationnels ont été utilisés avec efficacité dans la phase de stabilité chez un large panel de patients souffrant de schizophrénie pour leur apprendre la gestion du traitement (par ex les bénéfices du traitement antipsychotique de maintenance, comment gérer les effets secondaires), la gestion des symptômes (par ex comment identifier les signes précoces de rechute, mettre en place un plan de prévention des rechutes, refuser les substances illicites et l'alcool), et les compétences sociales de base (APA 1997).

### ***Traitement antipsychotique***

Le traitement antipsychotique doit être poursuivi en tant que composante d'un programme thérapeutique exhaustif portant sur les besoins individuels cliniques, émotionnels et sociaux (NICE 2002). Les médicaments antipsychotiques constituent une option thérapeutique indispensable pour la plupart des personnes dans la phase de stabilité de la schizophrénie. L'objectif principal est ici de prévenir les rechutes et d'aider la personne à rester suffisamment stable pour mener une vie aussi normale que possible (NICE 2002). Les antipsychotiques sont aussi nécessaires pour que les traitements psychothérapeutiques

soient efficaces. Inversement, les interventions psychosociales sont toujours un élément essentiel en adjonction au traitement pharmacologique (Mc Gorry et al. 2003). Les cibles du traitement à long terme incluent le traitement de maintenance pour stabiliser la rémission et prévenir les rechutes, et permettre la disparition des symptômes ou la poursuite de l'amélioration symptomatique. Une surveillance et une évaluation continues sont nécessaires pendant la phase de stabilité pour déterminer si le patient peut bénéficier de modifications de son programme thérapeutique (APA 2004). Toutefois, la fréquence des évaluations par le psychiatre ou les membres de l'équipe soignante dépend du type de traitement et des variations attendues de la maladie. Par exemple, les patients traités par antipsychotique à action prolongée doivent être évalués au moins mensuellement, les patients traités par clozapine doivent l'être hebdomadairement pendant les 18 premières semaines puis mensuellement, et ceux qui traversent des événements de vie potentiellement stressants doivent parfois être évalués quotidiennement (APA 1997).

Le choix de l'antipsychotique doit être fait conjointement par la personne traitée et le prescripteur sur la base d'une discussion informative sur les bénéfices relatifs des produits et leurs profils d'effets secondaires. Les médicaments antipsychotiques, atypiques ou conventionnels, ne doivent pas être prescrits de manière concomitante, sauf pendant de courtes périodes de chevauchement dans le cas d'une substitution, dans le cas de résistance thérapeutique sévère ou afin de combiner des effets pharmacologiques différents (par ex des traitements associés avec des APG de faible puissance à visée sédatrice) (APA 1997, DGPPN 1998 ; Working Group for the Canadian Psychiatric Association 1998 ; NICE 2002 ; McGorry et al. 2003).

Il est important de définir les symptômes cibles des traitements à long terme et d'évaluer si les symptômes négatifs résiduels sont en fait secondaires à un syndrome parkinsonien ou à une dépression avérée non traitée, puisque des interventions existent pour ces causes de symptômes négatifs. Les options thérapeutiques pour les symptômes négatifs primaires incluent le remplacement par un antipsychotique atypique ou des stratégies d'augmentation de doses (pour des informations détaillées voir Partie 1 de ces recommandations, Falkai et al. 2005). Des traitements adjuvants sont prescrits pour les troubles comorbides dans la phase de stabilité. La dépression majeure comorbide et le trouble obsessionnel compulsif peuvent répondre à des traitements antidépresseurs, des traitements thymorégulateurs peuvent traiter une instabilité thymique importante, et les benzodiazépines sont utiles pour traiter l'anxiété et l'insomnie (voir Partie 1 de ces recommandations, Falkai et al. 2005).

Les dosages d'antipsychotiques habituellement recommandés pour le traitement à long terme sont indiqués dans les Tables I et II.

**Tableau I. Doses recommandées des traitements antipsychotiques par voie orale dans le traitement à long terme.**

Antipsychotique	ID <sup>1</sup>	Premier épisode (mg/j)	Multiplés épisodes (mg/day)	Dose maximale <sup>2</sup> (aiguë) (mg/day)
<b>ASG</b>				
Amisulpride	(1)-2	200	400-800	1200
Aripiprazole	1	15	15-30	30
Clozapine	2-(4)	100-500	200-600	900
Olanzapine	1	5-20	10-20	20*
Quetiapine	2	300-600	400-750	750*
Risperidone	1-2	2-4	3-6	16
Ziprasidone	2	80-160	120-160	160*
Zotepine	2-(4)	50-150	100-200	450*
<b>APG</b>				
Chlorpromazine	2-4	200-500	300-600	1000
Fluphenazine	2-3	2.5-12.5	5-15	20-(40)
Flupentixol	1-3	2-10	3-15	60
Haloperidol	(1)-2	1-5	5-10	100
Perazine	1-2	50-200	100-300	1000
Perphenazine	1-3	6-36	12-42	56
Pimozide	1-2	2-6	2-8	16
Zuclopenthixol	1-3	2-5	2-25	75

<sup>1</sup>ID (intervalles entre les doses) : distribution recommandée de la dose journalière : une prise= 1 ; deux= 2 ; etc.

<sup>2</sup> Les doses supérieures à la fourchette indiquée ne sont pas approuvées dans de nombreux pays, mais dans la pratique clinique et dans des études cliniques certains ASGs (\*) sont données à doses encore supérieures.

**Table II. Doses recommandées des traitements antipsychotiques à action prolongée dans le traitement à long terme.**

Antipsychotique	Intervalle D (intervalle entre les doses, semaines)	Premier épisode (mg)	Multiplés épisodes (mg)
<b>ASG</b>			
Risperidone microspheres	2	25	25-50
<b>APG</b>			
Flupentixol decanoate	2-3	20-40	20-100
Fluphenazine decanoate	2-4	6.25-37,5	12.5-50
Haloperidol decanoate	4	50-100	100-200
Perphenazine decanoate	2-4	12-100	50-200
Zuclopenthixol decanoate	2-4	100-200	200-400

**Efficacité comparative des antipsychotiques.** Comme cela a été mentionné pour le traitement aigu de la schizophrénie (voir Partie 1 de ces recommandations, Falkai et al. 2005), il existe encore une controverse concernant le fait que l'efficacité et l'efficience des ASGs soient supérieures à celles des APGs dans le traitement à long terme de la schizophrénie. Des méta-analyses récentes ont rapporté les points cruciaux issus des études contrôlées randomisées publiées (Sartorius et al. 2002). Dans une revue systématique et analyse par méta-régression des essais randomisés contrôlés à court et long terme, une hétérogénéité importante a été observée dans les résultats de l'étude comparant les APGs aux ASGs, partiellement liée aux doses d'APGs utilisées. Quand la

dose était aux alentours de 12 mg/j d'halopéridol (ou équivalent), les antipsychotiques atypiques n'avaient pas de bénéfice en termes d'efficacité ou de tolérance globale, mais induisaient moins d'effets secondaires extrapyramidaux (Geddes et al. 2002). Dans une méta-analyse des essais randomisés d'efficacité comparant les ASGs aux APGs, et les différents ASGs entre eux, les tailles d'effets de la clozapine, de l'amisulpride, de la rispéridone et de l'olanzapine étaient plus importantes que celles des APGs, la taille d'effet de la zotépine était supérieure de manière marginale, alors qu'il n'existait pas de supériorité claire pour les autres ASGs (Davis et al. 2003). Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre l'amisulpride, la rispéridone et l'olanzapine quand celles-ci ont été comparées directement l'une à l'autre. Il n'existait pas d'argument indiquant que la dose d'halopéridol (ou d'autres APGs comparateurs convertis en halopéridol-équivalent) avait un impact sur ces résultats. Une revue des études évaluant l'efficacité de l'olanzapine, de la rispéridone, de la quétiapine et du sertindole a rapporté une supériorité vis-à-vis du placebo (Leucht et al. 1999). La quétiapine et le sertindole ont été trouvés comparables à l'halopéridol, alors que l'olanzapine et la rispéridone ont montré une discrète supériorité dans le traitement global des symptômes schizophréniques. De plus, l'olanzapine et la rispéridone ont montré une discrète supériorité dans l'amélioration des symptômes négatifs. La fréquence de survenue de SEP mesurée par l'utilisation d'antiparkinsoniens a été moins fréquente avec tous les ASGs comparés à l'halopéridol. Une méta-analyse de tous les essais randomisés contrôlés comparant les ASGs aux APGs de faible puissance (équivalents ou moins puissants que la chlorpromazine, CPZ) a montré qu'en tant que groupe, les ASGs étaient modérément plus efficaces que les antipsychotiques de faible puissance, en grande partie indépendamment de la dose utilisée pour la molécule de comparaison (Leucht et al. 2003a). De plus, il a été observé que les APGs de faible puissance à doses inférieures à 600mg/jour de CPZ-équivalent pourraient ne pas induire plus de SEP que les ASGs.

Dans ce contexte, il est notable qu'il n'a jamais été affirmé que les ASGs étaient plus généralement plus efficaces que les APGs, mais qu'en terme d'efficacité globale ils sont aussi efficaces sur les symptômes positifs et ont certains avantages pour la réduction des symptômes négatifs, dépressifs et cognitifs. L'avantage majeur des ASGs réside dans le fait que leur tolérance en terme de SEP est généralement meilleure (Coryell et al. 2004). Le profil clinique alliant une efficacité comparable et un risque plus faible d'effets secondaires extra-pyramidaux constitue l'ingrédient essentiel du terme « neuroleptique atypique », dont l'exemple le plus accompli est celui du premier antipsychotique atypique, la clozapine (Möller 2000, 2004a). De ce fait, la discussion sur les avantages des ASGs ne devrait pas se focaliser outre mesure sur l'efficacité mais plus sur les avantages en termes de réduction des effets secondaires extrapyramidaux, ainsi que sur un spectre plus large d'efficacité. Il

faut aussi noter que les méta-analyses représentent seulement un aspect de la médecine basée sur les preuves, et que les revues traditionnelles d'études systématiques qualitatives sont importantes (Maier et Möller 2005).

Ces points conflictuels étant présents à l'esprit, les essais contrôles randomisés disponibles comparant les ASGs aux APGs dans le traitement à long terme sont présentés et discutés dans ces recommandations.

***Durée du traitement à long terme.*** La schizophrénie est une maladie chronique et récurrente. De ce fait, une des cibles principales du traitement à long terme est la prévention des rechutes. La définition des rechutes varie selon les études. Par exemple, une rechute a été définie comme une hospitalisation pour des manifestations symptomatiques (Tran et al. 1998) ; une aggravation des symptômes positifs (3 ou plus des items BPRS) ne répondant pas à une augmentation des doses (Speller et al. 1997) ; et des critères multiples tels que l'hospitalisation, l'augmentation du niveau de soins et l'augmentation de 20% du score PANSS, une auto-agressivité, une idéation suicidaire, une idéation d'homicide ou des comportements violents, ou encore une CGI>6 (Csernansky et al. 2002). La plupart des patients qui ne prennent pas de traitement antipsychotique font une rechute dans les 3 à 5 ans. De ce fait, un traitement neuroleptique continu est recommandé pendant plusieurs années (Kissling 1991). Quand on évalue les effets de l'interruption du traitement antipsychotique, soit au décours d'un épisode aigu, soit pendant le traitement à long terme, le taux de rechutes paraît être similaire. Les personnes qui sont bien stabilisées avec un traitement de maintenance présentent des taux élevés de rechute quand leur antipsychotique est interrompu ou remplacé par un placebo (NICE 2002). Environ 20% des personnes présenteront un épisode unique (Möller 2004), et un pourcentage similaire présentera une rechute malgré la poursuite du traitement antipsychotique. Cependant, en l'absence de critères prédictifs du pronostic ou de la réponse thérapeutique, un traitement pharmacologique préventif doit être envisagé pour tous les patients souffrant de schizophrénie. Les exceptions possibles sont les personnes présentant de très brefs épisodes psychotiques sans conséquences psychosociales négatives, et les très rares patients pour lesquels tous les antipsychotiques disponibles exposent à un risque important pour la santé (NICE 2002). Il est clair d'après les essais randomisés contrôlés versus placebo et les études d'interruption que l'efficacité des antipsychotiques dans la prévention des rechutes est établie (DGPPN 1998 ; NICE 2002 ; APA 2004) (*Niveau A*). Le traitement effectif à long terme peut être limité par le fait que les patients préfèrent fréquemment interrompre le traitement et par le nombre d'effets secondaires rapportés.

**Stratégies thérapeutiques.** La méthode traditionnelle de traitement à long terme de la schizophrénie est la poursuite du traitement neuroleptique pendant une ou plusieurs années. Il a été montré qu'un traitement neuroleptique intermittent avec une réduction progressive des doses jusqu'à l'arrêt, une observation attentive et une augmentation rapide des doses aux premiers signes de la maladie était moins efficace qu'un traitement continu car entraînant une fréquence plus élevée de rechutes et de réhospitalisations (Schooler 1993; Schooler et al. 1997; Gaebel et al. 2002) (Niveau A).

## **Aspects particuliers du traitement à long terme de la schizophrénie**

### ▪ **Prévention des rechutes chez les patients présentant un premier épisode**

Environ 20% des patients présentant un premier épisode psychotique ne présentera ultérieurement aucun nouveau symptôme psychotique. Cependant, il n'existe à ce jour aucun facteur pronostique clairement identifié permettant d'estimer la réponse au traitement pharmacologique et l'évolution à long terme. Dans une étude de suivi à 5 ans, seuls 13,7% des patients ayant fait un premier épisode remplissaient les critères de rémission totale depuis au moins deux ans (Robinson et al. 2004). L'existence d'une rémission était prédite par la brièveté de la période psychotique avant l'inclusion dans l'étude, et par un meilleur fonctionnement cognitif. Même si peu d'études ont exploré les facteurs qui favorisent le maintien du « rétablissement » chez les patients en rémission après un premier épisode, les données disponibles suggèrent que les antipsychotiques sont très efficaces dans la prévention des rechutes (APA 2004). Chez les patients ayant une prescription d'antipsychotiques, le taux de rechute à un an varie entre 0 et 46%, et les taux de rechutes chez les patients interrompant leur traitement peuvent être jusqu'à 5 fois plus élevés que chez ceux qui poursuivent le traitement (par ex. Kane et al, 1982 ; Crow et al, 1986 ; McCreddie et al. 1989 ; Robinson et al, 1999b) (Niveau A). La variabilité des taux de rechutes mis en évidence dans ces études peut être due à des différences dans les critères utilisés pour définir les rechutes, dans les populations étudiées, dans les durées de suivi, et peut être en partie expliquée par des différences d'adhésion au traitement de maintenance. Les rechutes sont fréquentes pendant les 5 ans suivant le premier épisode psychotique, phase qui a été qualifiée de « période critique » (McGorry et al. 2003). Dans une étude, 82% des patients présentant un premier épisode ont présenté une rechute dans les 5 ans (Robinson et al. 1999b). Il est indispensable que des soins biopsychosociaux intensifs et de grande qualité soient mis en œuvre de manière continue et avec détermination pendant cette période critique. En complément du traitement antipsychotique de maintenance, les autres stratégies potentielles permettant de maintenir le « rétablissement » chez les patients en

rémission après un premier épisode psychotique incluent l'amélioration de la gestion du stress et l'absence d'exposition aux cannabinoïdes et psychostimulants (APA 2004). Les psychiatres peuvent subir des pressions de la part du patient et de sa famille pour interrompre le traitement après que les patients se soient « rétablis » d'un premier épisode psychotique, mais les études de suivi indiquent que le taux de rechute après un premier épisode est relativement élevé. Environ 40 à 60% des patients non traités rechuteront moins d'un an après le « rétablissement ». De ce fait, la poursuite du traitement joue un rôle important dans la prévention des rechutes.

***Efficacité des antipsychotiques de première génération.*** Il existe peu d'études randomisées contrôlées ayant comparé les APG au placebo dans le traitement de maintenance et la prévention des rechutes dans la population spécifique des patients présentant un premier épisode. Une revue systématique a identifié 6 études randomisées contrôlées évaluant le traitement de maintenance chez ces patients et montrant une efficacité dans la prévention des rechutes (Bradford et al. 2003) (*Niveau A*). Le traitement de maintenance avec le decanoate de fluphenazine a montré une efficacité supérieure au placebo dans la prévention des rechutes (taux de rechute à un an 0% avec la fluphenazine versus 41% avec le placebo) (Kane et al. 1982). Dans une autre étude, le taux de rechute sur une période de 6 à 24 mois était significativement plus faible comparé au placebo (46 versus 62%) avec le décanoate de flupenthixol (au moins 40 mg/mois IM), la chlorpromazine (au moins 200 mg/j), l'halopéridol (au moins 3 mg/j), le pimozide (au moins 4 mg/j) ou la trifluopérazine (au moins 5 mg/j) (Crow et al. 1986).

***Efficacité des antipsychotiques de deuxième génération.*** Dans une étude multicentrique en cours randomisée, en double-insu, la rispéridone est comparée à de faibles doses d'halopéridol dans la première année de traitement, et dans le cadre d'un traitement d'intervention précoce en cas de prodromes (traitement discontinu) pendant la deuxième année. Les résultats préliminaires montrent que les deux neuroleptiques sont efficaces dans le traitement des premiers épisodes de schizophrénie ; cependant ces patients sont à haut risque d'interruption du traitement (Gaëbel et al. 2004). Sur la base de ces résultats et d'étude de phase d'extension dans les études portant sur les traitements aigus dans les premiers épisodes psychotiques, et dans les études portant sur des sous-groupes de patients inclus dans les études de maintenance avec les ASGs, on peut conclure que les ASGs ont une efficacité égale ou supérieure à celle des APGs dans le traitement à long terme des premiers épisodes psychotiques.

Dans une étude randomisée en double-insu comparant la rispéridone et l'halopéridol, les scores symptomatiques et de sévérité de la maladie se sont améliorés significativement,

sans différence significative entre les groupes (Schooler et al. 2005). La durée d'évolution médiane avant rechute était significativement plus longue dans le groupe rispéridone. Il existait plus de signes et de symptômes extrapyramidaux et de traitements adjuvants dans le groupe halopéridol, et plus d'augmentation des taux de prolactine dans le groupe rispéridone. Cependant, des essais randomisés contrôlés manquent dans cette population comparant les ASGs au placebo ou aux APGs et les preuves d'efficacité des ASGs sont limitées en terme de prévention des rechutes dans les premiers épisodes psychotiques (*Niveau B*). Des essais sont actuellement en cours pour comparer les ASGs aux APGs dans le traitement de maintenance des premiers épisodes (par ex. EUFEST).

**Dosage.** Si un patient s'est amélioré avec un traitement donné, la poursuite et la surveillance de ce traitement sont recommandées pendant au moins 6 mois (phase de stabilisation) et au moins un an avec des doses plus faibles, si possible (DGPPN 1998 ; APA 2004). Une réduction prématurée des doses peut entraîner une réapparition des symptômes et une rechute. La plupart des recommandations indiquent que des doses plus faibles doivent être utilisées pour les patients présentant un premier épisode que pour les patients ayant fait de multiples épisodes, même s'il existe peu de bases empiriques pour cette recommandation. Cette stratégie peut être liée au fait que les effets secondaires sont plus fréquemment observés chez les patients présentant un premier épisode, qui ont en particulier une plus forte vulnérabilité aux SEP (voir section traitement phase aiguë). De ce fait, il est recommandé d'utiliser dans la phase de maintenance des doses situées dans la fourchette inférieure des doses thérapeutiques.

**Durée du traitement.** Il est recommandé de maintenir au moins 1 à 2 ans le traitement après un premier épisode psychotique (par ex DGPPN 1998 ; NICE 2002 ; APA 2004). Même si cette durée peut être plus longue que celle pratiquée dans de nombreux endroits, elle est recommandée car la détérioration sociale et les dommages potentiels suivant une rechute peuvent être sévères. Même si cette recommandation est issue d'un consensus d'experts dans le domaine, il existe actuellement peu de bases empiriques pour cette stratégie, et cette situation demeurera inchangée tant qu'on ne disposera pas de davantage d'études en double-insu randomisées méthodologiquement correctes chez des patients présentant un premier épisode (Gaebel et al. 2004). Cependant, des données récentes suggèrent que même si les patients répondent bien initialement au traitement, le risque de rechutes reste trop élevé et non acceptable (Schooler et al. 2005). La sévérité du premier épisode et le niveau de la rémission pourraient être des paramètres supplémentaires pour déterminer la durée recommandée de traitement après un premier épisode schizophrénique. Les doses pourraient être diminuées de manière progressive au bout d'un an chez les

patients présentant une rémission complète (Gaebel et al. 2002), et le traitement devrait être poursuivi deux ans voire plus chez les patients qui ont présenté un épisode sévère ou une réponse tardive (*Niveau D*). Si on considère l'argument du taux élevé de rechute, la prolongation de la durée du traitement préventif des rechutes fait actuellement l'objet de débat (Robinson et al. 2004 ; Schooler et al. 2005).

▪ ***Prévention des rechutes chez les patients ayant présenté des épisodes multiples***

Les stratégies de prévention des rechutes, les doses et la durée des traitements diffèrent chez les patients ayant présenté plusieurs épisodes par rapport aux patients ayant présenté un premier épisode. Après plusieurs rechutes, la probabilité d'atteindre une rémission totale est réduite.

***Efficacité des antipsychotiques de première génération.*** L'efficacité des antipsychotiques typiques dans la prévention des rechutes a été démontrée par de nombreuses études. Environ 70% des patients qui ne reçoivent pas de traitement actif vont présenter une rechute au cours de l'année suivante, alors que le taux de rechute des patients traités par antipsychotiques conventionnels est d'environ 30% (Davis 1975). Au bout de deux ans, environ 80% des patients non traités et 50% des patients traités vont rechuter une nouvelle fois (APA 1997 ; NICE 2002). Dans une méta-analyse de 35 essais contrôlés randomisés, le taux de rechute des sujets randomisés dans le groupe placebo était de 55% contre seulement 21% dans le groupe traité par antipsychotique conventionnel (Davis et al. 1993) (*Niveau A*). Une revue des études de sevrage en antipsychotique montre que le taux moyen cumulatif de rechute dans le groupe avec sevrage était de 53% (durée de suivi de 6-10 mois) comparé à un taux de 16% dans le groupe poursuivant le traitement de maintenance (Gilbert et al. 1995) (*Niveau A*). Sur une période de plusieurs années, la poursuite du traitement antipsychotique conventionnel peut réduire jusqu'à 2/3 le risque de rechute (Kissling 1991).

***Efficacité des antipsychotiques de deuxième génération.*** Une méta-analyse incluant 6 essais randomisés contrôlés en double-insu comparant les ASGs au placebo démontre clairement l'efficacité des ASGs dans la prévention des rechutes (Leucht et al. 2003b) (*Niveau A*). En tant que groupe, les antipsychotiques atypiques sont nettement supérieurs au placebo dans la prévention des rechutes, cette supériorité ayant été démontrée dans des études individuelles pour l'olanzapine, la ziprasidone et la zotépine, mais pas pour l'amisulpride (NICE 2002).

Comparés aux antipsychotiques typiques, une méta-analyse de 11 essais randomisés contrôlés en double-insu a mis en évidence une supériorité faible mais significative dans

l'efficacité vis-à-vis de la prévention des rechutes des antipsychotiques atypiques en tant que groupe par rapport aux APGs (Leucht et al. 2003b) (*Niveau A*). Le gain annuel de réduction du risque de rechute était de 8% (35% de réduction du risque relatif de rechute) en cas de traitement par antipsychotiques atypiques par rapport au traitement par antipsychotiques typiques. Le fait que cette supériorité des antipsychotiques atypiques soit lié à une meilleure efficacité, une meilleure tolérance ou une meilleure observance n'est pas établi. A partir des données combinées pour les études portant sur un seul produit (Leucht et al. 2003b), une efficacité supérieure à celle des APGs a été mise en évidence pour la rispéridone (Czernansky et al. 2002 ; Marder et al. 2003) et l'olanzapine (Tran et al. 1998), mais pas pour la clozapine (Essock et al. 1996 a, b ; Rosehenck et al. 1999 a,b 2000 ; Tamminga et al. 1994) ou l'amisulpride (Speller et al. 1997). Même lorsque le taux de rechute n'était pas réduit significativement, le traitement par clozapine était associé à une durée plus longue passée dans la communauté (Leucht et al. 2003b) et un taux de réadmission plus faible (Essock et al. 1996a,b). Une étude naturalistique a évalué le délai de réadmission sur deux ans de patients ayant comme traitement de sortie des antipsychotiques atypiques (rispéridone, clozapine) ou des antipsychotiques typiques (*Niveau C*). Le taux de réadmission était en faveur des ASGs. Il y avait significativement moins de rechutes sous rispéridone et olanzapine comparés à l'halopéridol, mais pas lorsque ceux-ci étaient comparés aux autres traitements antipsychotiques atypiques (Leucht et al. 2003b). Dans une étude naturalistique sur 3 ans, des taux de rechutes plus faibles ont été mis en évidence pour la rispéridone et l'olanzapine par rapport à l'halopéridol et la quétiapine (Dossenbach et al. 2005) (*Niveau C*).

**Dosage.** Plusieurs études ont étudié les traitements faisant appel à des doses d'APGs plus faibles dans le traitement de maintenance que celles utilisées dans le traitement aigu. Les résultats ont montré que comparativement à la poursuite du traitement préexistant, les taux de rechutes étaient discrètement augmentés dans des limites acceptables (par ex. Hogarty et al. 1998 ; Dixon et al. 1995) (*Niveau A*). Les doses plus faibles étaient en revanche associées à un profil d'effets secondaires plus favorable et à une meilleure observance. Une autre stratégie est l'utilisation de faibles doses de neuroleptiques à action prolongée avec l'adjonction de traitement par voie orale dès l'apparition de signes précoces prodromiques. Cette méthode apparaît adaptée pour que les stratégies de réduction des doses soient efficaces et sûres (Marder et al. 1994) (*Niveau D*).

**Durée du traitement.** Après la première rechute, le traitement de maintenance doit durer au moins 2 à 5 ans (NICE 2002 ; APA 2004) (*Niveau D*). Cette recommandation est basée sur l'expérience clinique, les études d'interruption de traitement et les études de suivi montrant

que la période de 5 ans qui fait suite à un épisode aigu est une période critique pour les rechutes. Cependant, on ne dispose pas d'études de durée supérieure à 5 ans dans la littérature, et de peu de données issues de l'expérience clinique à partir de patients traités par le même psychiatre. Néanmoins, la durée du traitement doit être déterminée sur une base individuelle, en prenant en compte les motivations du patient, la situation psychosociale et les autres prises en charge thérapeutiques. La poursuite à vie du traitement est recommandée chez les patients avec des antécédents de tentatives de suicide graves ou violentes, de comportement agressifs, et de rechutes fréquentes.

**Intervention précoce.** Une intervention précoce quand des symptômes prodromiques apparaissent peut être efficace dans la prévention des rechutes et des réhospitalisations, et fait partie intégrante de la prise en charge psychiatrique. Des études ont montré que les rechutes sont habituellement précédées par l'apparition de symptômes prodromiques, qui peuvent durer quelques jours, plusieurs semaines, ou plus longtemps. La phase prodromique de rechute se manifeste habituellement par des symptômes dysphoriques modérés à sévères, tels qu'une tension ou une nervosité, une réduction d'appétit, des difficultés de concentration et de mémorisation, des problèmes de sommeil, et des signes dépressifs. Elle peut aussi se manifester par des symptômes psychotiques atténués et des comportements idiosyncrasiques. Ces changements précédant la rechute indiquent soit l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes déjà présents à l'état de base. En plus de ces symptômes, des changements observables de comportement sont notés par les patients et les familles. Cela inclut par exemple un repli social, un maquillage excessif ou bizarre, ou la perte d'intérêt pour son apparence (APA 1997). Des études contrôlées ont démontré que des programmes spécifiques d'éducation des patients et des familles sur les symptômes prodromiques et l'intervention précoce quand ces symptômes apparaissent sont utiles pour réduire les taux de rechute (APA 1997, 2004) (*Niveau B*). Une composante de l'intervention précoce peut être aussi de réinstaurer le traitement pharmacologique s'il a été interrompu, ou d'augmenter les doses du traitement antipsychotique en cours. Même si le traitement antipsychotique est en place, la prescription de benzodiazépines peut être utile pour diminuer l'anxiété et la tension souvent associées à une rechute débutante (Carpenter et al. 1999 ; APA 2004) (*Niveau C*).

#### ▪ **Amélioration des symptômes**

Au-delà de la prévention des rechutes, les objectifs du traitement à long terme sont de garantir que le contrôle des symptômes se poursuit, que le patient maintient ou améliore son niveau de fonctionnement et sa qualité de vie, que les recrudescences symptomatiques ou

les rechutes sont effectivement traitées, et que la surveillance des effets secondaires continue. Du fait de ces objectifs, plusieurs études ont évalué non seulement l'efficacité des antipsychotiques en terme de prévention des rechutes, mais aussi en terme d'amélioration symptomatique.

***Efficacité des antipsychotiques de première génération.*** Les méta-analyses d'essais randomisés contrôlés en double-insu montrent une efficacité supérieure de l'halopéridol (Joy et al. 2004) et de la chlorpromazine (Thornley et al. 2004) par rapport au placebo concernant l'amélioration des symptômes et l'évolution clinique globale. Plusieurs recommandations se réfèrent à ces résultats (par ex. APA 1997).

***Efficacité des antipsychotiques de deuxième génération.*** L'amisulpride (400-1000 mg/j) a une efficacité comparable à celle de la rispéridone (4-10 mg/j) pour l'amélioration des symptômes positifs et de la symptomatologie globale sur une période de 6 mois, avec une meilleure réponse globale (Sechter et al. 2002). Des résultats similaires, indiquant une amélioration plus importante des symptômes négatifs, ont été mis en évidence dans un essai randomisé contrôlé en double insu de 12 mois amisulpride (200-800 mg/j) versus halopéridol (5-20 mg/j) (Colonna et al. 2000). Dans un essai randomisé contrôlé portant sur des patients ayant une symptomatologie négative prédominante, l'amisulpride à faibles doses a aussi été plus efficace dans l'amélioration des symptômes négatifs (Speller et al. 1997). De ce fait, il a été conclu que l'amisulpride était plus efficace dans le contrôle des symptômes psychotiques et l'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement social que l'halopéridol (Lecrubier et al. 2002). De plus, un autre essai randomisé contrôlé a montré une amélioration comparable de l'amisulpride et de l'olanzapine (Mortimer et al. 2004). Pour résumer, on dispose de données convaincantes concernant l'efficacité de l'amisulpride dans l'amélioration des symptômes dans la schizophrénie chronique (*Niveau A*).

Dans des essais randomisés contrôlés durant 6 à 12 mois, l'aripiprazole (15-30 mg/j) a montré une supériorité dans l'amélioration des symptômes comparé au placebo (Pigott et al. 2003), et une efficacité comparable à celle de l'halopéridol (Kasper et al. 2003) et de l'olanzapine (Kujawa et al. 2004) en ce qui concerne les symptômes positifs ; cette molécule a montré une efficacité discrètement supérieure à celle de l'halopéridol dans l'amélioration de la symptomatologie négative (Kasper et al. 2003). Pour résumer, on dispose de données de bonne qualité concernant l'efficacité de l'aripiprazole dans le traitement de la schizophrénie chronique (*Niveau A*).

La clozapine a montré une efficacité supérieure à celle de l'halopéridol durant un essai randomisé contrôlé de longue durée (plus de 6 mois) (Kane et al. 2001), effet qui a été confirmé dans des études ouvertes ultérieures (Essock et al. 1996a,b ; Rosenheck et al,

1999a,b). La clozapine a démontré sa capacité à améliorer significativement les symptômes négatifs par rapport aux APGs dans une étude ouverte sur un an (Meltzer et al. 1989). Pour résumer, il existe des données de qualité correcte concernant l'efficacité de la clozapine pour l'amélioration des symptômes de la schizophrénie chronique sur une période prolongée (*Niveau B*).

La quétiapine a montré une amélioration des symptômes et un maintien de l'efficacité dans des études ouvertes de traitement à long terme, incluant la symptomatologie négative (Buckley et al. 2004 ; Cheer & Wagstaff 2004 ; Kasper et al. 2004), et une efficacité comparable par ex. à celle de la rispéridone (Mullen et al. 2001). Cependant, on manque à ce jour d'essais randomisés contrôlés. On ne dispose que de données limitées concernant l'efficacité de la quétiapine dans le traitement à long terme de la schizophrénie (*Niveau C*).

Une supériorité de l'olanzapine (5-20 mg/j) dans l'amélioration des symptômes positifs a été observée comparativement à l'halopéridol (5-20 mg/) (Tollefson et al. 1997). De plus, deux études d'extension ont montré une amélioration plus importante des symptômes négatifs, de la qualité de vie et du fonctionnement social (Revicki et al. 1999 ; Hamilton et al. 2000). Une efficacité comparable pour les symptômes positifs et plus importante pour les symptômes négatifs a été mise en évidence comparativement à la rispéridone (dose moyenne 7 mg/j) (Tran et al. 1997), mais ce résultat concernant les symptômes négatifs n'a pas été confirmé par une étude ultérieure de 12 semaines basée sur des doses plus faibles de rispéridone (Conley & Mahmoud 2001). Comparée à la fluphénazine, l'olanzapine a montré une efficacité supérieure dans l'amélioration des symptômes positifs et de la symptomatologie globale (Dossenbach et al. 2004). Pour résumer, on dispose de données convaincantes concernant l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement à long terme (*Niveau A*).

De plus, la rispéridone a montré, comparativement à l'halopéridol, dans deux essais randomisés contrôlés en double-insu d'une durée de deux ans, soit une supériorité avec une stratégie de doses flexibles (Csernansky et al. 2002) soit une efficacité comparable (Marder et al. 2003). Dans une étude ouverte non comparative chez des patients présentant un premier épisode, de faibles doses de rispéridone (inférieures à 6 mg/j) ont été efficaces et bien tolérées, et une amélioration significative a pu être maintenue sur un an de traitement (Huq et al. 2004). Pour résumer, on dispose de données convaincantes concernant l'efficacité de la rispéridone dans le traitement à long terme (*Niveau A*).

Dans un essai randomisé contrôlé de 28 semaines, la ziprasidone (80-100 mg/j) a montré une action comparable à celle de l'halopéridol (5-15 mg/j) concernant les symptômes positifs et supérieure concernant les symptômes négatifs (Hirsch et al. 2002). Un essai randomisé contrôlé en double-insu comparant la ziprasidone au placebo a mis en évidence des avantages significatifs pour la ziprasidone chez les patients ayant des symptômes négatifs prédominants au bout d'un an de traitement (Arato et al. 2002). Pour résumer, il existe des

données de qualité correcte concernant l'efficacité de la ziprasidone dans le traitement à long terme de patients souffrant de schizophrénie (*Niveau B*).

La zotépine a montré une efficacité supérieure au placebo en ce qui concerne l'amélioration des symptômes positifs mais pas pour les symptômes négatifs dans un essai randomisé contrôlé de 26 semaines (Cooper et al. 2000). Comparée à l'halopéridol, la zotépine a montré une réduction plus importante de la symptomatologie négative (Barnas et al. 1992). Pour résumer, on ne dispose que de données limitées concernant l'efficacité de la zotépine dans le traitement à long terme de la schizophrénie (*Niveau B*).

Dans un essai randomisé contrôlé de 18 mois comparant l'efficacité relative de l'APGs pherphénazine à différents ASGs (étude CATIE), la durée avant interruption du traitement quelle qu'en soit la cause (le plus souvent inefficacité ou effets secondaires) était significativement plus longue dans le groupe olanzapine (7,5-30 mg/j) que dans les groupes quétiapine (200-800 mg/j) ou rispéridone (1,5-6 mg/j), mais pas dans les groupes pherphénazine (8-32 mg/j) ou ziprasidone (40-160 mg/j). La conclusion était que l'olanzapine était plus efficace en termes de taux d'interruption, et que l'efficacité de l'antipsychotique conventionnel pherphénazine paraissait similaire à celle de la quétiapine, de la rispéridone et de la ziprasidone (Lieberman et al. 2005). Cette conclusion est sujette à caution car les résultats pourraient être biaisés par l'exclusion après randomisation des sujets avec dyskinésies tardives du groupe pherphénazine. De ce fait, les avantages des ASGs sur les APGs (pherphénazine) pourraient avoir été sous-estimés.

#### ▪ **Traitement à action prolongée**

Une adhésion mauvaise ou partielle au traitement antipsychotique est un problème majeur dans la prise à charge à long terme de la schizophrénie. Une relation directe entre une adhésion médicamenteuse partielle et le risque d'hospitalisation peut être démontrée (Weiden et al. 2004). Le développement d'antipsychotiques injectables à action prolongée constitue donc une option thérapeutique importante, en particulier dans la prise en charge de la mauvaise adhésion.

Les traitements injectables à action prolongée se présentent essentiellement sous forme estérifiée de l'agent neuroleptique dans une solution huileuse, qui doit être administrée par voie intramusculaire profonde. A la suite de l'injection, le produit actif est libéré progressivement à partir du site d'injection. Cela permet d'obtenir des taux plasmatiques relativement stables sur de longues périodes, et d'espacer les injections toutes les 2 à 4 semaines. Les inconvénients de la forme retard sont une diminution de la souplesse d'administration, avec un processus d'ajustement de la dose optimale long et incertain, ainsi que le risque de douleur, œdème, prurit et parfois d'une induration palpable au niveau du site d'injection. Cependant, des personnes traitées par antipsychotiques à action prolongée

préfèrent cette option thérapeutique à la forme orale, essentiellement car elles considèrent qu'il s'agit d'un traitement plus pratique (Wallburn et al. 2001) (*Niveau A*).

Alors que dans les études contrôlées contre placebo, seuls le décanoate de fluphénazine et la rispéridone microsphère ont prouvé leur efficacité dans la prévention des rechutes (Adams et al. 2001 ; Kane et al. 2003), les preuves en faveur des autres formes retard sont extrapolées à partir du fait que les formes orales ont démontré une efficacité suffisante dans la prévention des rechutes au cours du traitement à long terme (ex pour l'halopéridol (Joy et al. 2004). Une revue systématique a conclu que dans des études en miroir, le nombre d'hospitalisation diminue après l'initiation de la forme retard chez des patients souffrant de schizophrénie et traités antérieurement uniquement par la forme orale (Davis et al. 1999) (*Niveau C*). Dans une méta-analyse, il n'y avait pas de preuves claires que les formes retard différaient significativement des formes orales en termes de taux de rechutes, de nombre de participants interrompant précocement l'étude ou d'effets secondaires (David & Adams 2001) (*Niveau A*). Cette méta-analyse incluait des études avec une durée aussi courte que 6 semaines, qui peuvent ne pas refléter les aspects réels du traitement à long terme avec un traitement à action prolongé. Les traitements à action prolongée ne paraissent pas associés à un risque accru de mouvements anormaux par rapport aux antipsychotiques conventionnels administrés par voie orale. Des résultats complémentaires de cette méta-analyse portant sur 92 essais randomisés contrôlés concernant 5 formes retard (décanoate de flupenthixol, décanoate de fluphénazine, décanoate d'halopéridol ; palmitate de pipotiazine et décanoate de zuclopenthixol) montrent qu'on ne dispose que de preuves limitées que les formes retards comparées aux formes orales confèrent un avantage en terme de fonctionnement global. Il n'y avait pas de preuve convaincante en faveur de la supériorité d'une forme de produit à action prolongée, même si des données limitées suggèrent que le décanoate de zuclopenthixol pourrait être associé à un risque moindre de rechutes par rapport au décanoate de flupenthixol ou au décanoate d'halopéridol. De plus, l'utilisation de décanoate de fluphénazine pourrait être associée à un plus grand risque de mouvements anormaux (tels qu'indiqués par l'utilisation d'anticholinergiques) par rapport aux autres formes retard. L'utilisation de faibles doses a montré une moins bonne efficacité que l'utilisation de doses standard, mais les fortes doses ne paraissent pas plus efficaces.

Une approche pharmacocinétique pourrait être particulièrement intéressante car il existe une grande variabilité interindividuelle dans les taux plasmatiques quand des doses standard sont utilisées, comme dans le cas du décanoate d'halopéridol (Altamura et al. 2003). En cas de substitution d'une forme orale à une forme parentérale du même antipsychotique (par ex. l'halopéridol), des taux plasmatiques comparables peuvent ne pas être atteints. Cela peut expliquer les rechutes précoces ou la mauvaise réponse à la forme retard de l'antipsychotique (Altamura et al. 1990). De plus, les taux plasmatiques peuvent être utiles

pour prédire et expliquer les effets secondaires indésirables des formes retard (Altamura et al. 1985).

Au moment où ces recommandations ont été élaborées, la rispéridone à action prolongée était le premier et le seul antipsychotique atypique disponible sous forme retard. La préparation consiste en une suspension aqueuse de microsphères comprenant la rispéridone et un copolymère biodégradable, et l'intervalle entre les injections est de deux semaines. Avec ce nouveau mécanisme, la libération significative de rispéridone débute 3 semaines après la première injection, et est suivie d'une libération progressive et constante pendant 4 à 6 semaines après la première injection (Harrison & Goa 2004). On dispose de données mettant en évidence une efficacité supérieure au placebo (Kane et al. 2003b) (Niveau C), d'absence de différence significative comparativement à la rispéridone orale dans des essais randomisés contrôlés à court et moyen terme (Harrison & Goa 2004) (Niveau C), et de données limitées pour l'efficacité à long terme dans un essai ouvert d'une durée de un an comparant 2 doses différentes (25 vs. 50 mg) de rispéridone à action prolongée (Fleischhacker et al. 2003). Cependant, des études à long terme comparant la rispéridone à action prolongée aux antipsychotiques par voie orale sont nécessaires.

### ***Résumé des recommandations pour le traitement à long terme***

Les traitements antipsychotiques réduisent substantiellement le risque de rechute dans la phase de stabilité de la maladie et sont fortement recommandés. Le choix du traitement à long terme doit être fait conjointement par le patient et le clinicien sur la base d'une information adéquate sur les risques et les bénéfices (par ex. NICE 2002 ; APA 2004). Si possible et si nécessaire, les membres de la famille, les aidants et dans certains cas les avocats doivent aussi être associés au processus décisionnel. Dans le traitement à long terme, l'antipsychotique qui a permis d'obtenir la rémission avec le profil d'effets secondaires le plus favorable doit être prescrit. La décision concernant la dose de traitement antipsychotique durant la phase de stabilité est complexe car il n'existe pas de stratégie fiable disponible permettant d'identifier la dose minimale efficace permettant de prévenir les rechutes. On ne dispose pas de preuves que de fortes doses de maintenance (par ex plus de 600g équivalent chlorpromazine pour les APGs) soient plus efficaces dans la prévention des rechutes que des doses standards. Les patients présentant un premier épisode peuvent nécessiter des doses plus faibles pour la prévention des rechutes que les patients ayant présenté plusieurs épisodes. La dose la plus faible doit être choisie, de préférence celle avec laquelle il n'existe pas d'effets secondaires, le risque de rechute paraît réduit de manière optimale, et si des symptômes sont toujours présents, leur contrôle est optimisé. Les effets secondaires doivent être évalués, et si nécessaire, le traitement doit être ajusté. Les ASGs ont montré une efficacité similaire ou supérieure dans la prévention des rechutes et la

disparition (voire même l'amélioration) des symptômes comparativement aux APGs (les études disponibles sur les produits spécifiques fournissent des données sur des périodes allant jusqu'à 2 ans). Les ASGs doivent être privilégiés dans le traitement à long terme du fait du risque diminué de SEP, en particulier des dyskinésies tardives, et du fait (observé dans la plupart des études) que ces molécules ont une efficacité plus importante dans l'amélioration des symptômes négatifs, cognitifs et dépressifs associée à une efficacité comparable (supérieure pour certains produits par ex rispéridone, olanzapine) dans la prévention des rechutes (par ex NICE 2002). Il n'est pas recommandé de remplacer un antipsychotique typique par un atypique si le contrôle symptomatique est bon et qu'il n'y a pas d'effets secondaires sévères (DGPPN 1998 ; NICE 2002 ; APA 2004), même si le risque probablement réduit de dyskinésies tardives avec un produit atypique doit être discuté avec le patient. Comme les traitements continus ont montré une meilleure efficacité que les stratégies de traitement intermittent, il est préférable d'administrer un traitement antipsychotique par voie orale en continu plutôt que toute autre stratégie. Dans tous les cas, les signes prodromiques de rechutes doivent être surveillés régulièrement avec un ajustement des doses si une rechute est imminente. En cas de rémission stable, et s'il existe des raisons valides contre la poursuite du traitement à long terme (par ex. du fait d'une non acceptance), on peut tenter une prévention des rechutes basée sur un traitement antipsychotique intermittent et une intervention précoce en cas de symptômes prodromiques, en particulier chez les sujets présentant un premier épisode avec un pronostic favorable. Dans ce type de stratégie, il est important que le patient identifie ses propres signes d'alerte grâce à des échanges dans le cadre d'un groupe d'entraide mutuelle et de la mise en place d'un réseau individuel de crise.

Les formes retard d'antipsychotiques typiques ou atypiques doivent représenter une option thérapeutique quand le patient exprime une préférence pour ce type de traitement du fait de ses aspects pratiques, ou une composante essentielle d'un programme thérapeutique dans lequel une des priorités cliniques est d'éviter une non observance cachée (*Niveau D*). Du fait d'effets secondaires ou après discussion avec le patient, de faibles doses d'antipsychotique à action prolongée en administration continue peuvent être envisagée avec une supplémentation orale en cas de signes prodromiques précoces de rechutes (*Niveau D*). Pour une efficacité optimale dans la prévention des rechutes, les formes retard doivent être prescrites dans la fourchette thérapeutique des doses et intervalles recommandés (*Niveau A*). Selon les bonnes pratiques cliniques, les doses tests d'antipsychotique per os doivent être utilisées avant l'introduction de la forme retard afin d'éviter des effets secondaires sévères. Des études randomisées contrôlées comparant le bénéfice des formes retard des antipsychotiques atypiques par rapport aux formes orales sont nécessaires. Actuellement, on

peut seulement estimer que les avantages des neuroleptiques atypiques existent aussi pour les formes retard.

## **Aspects particuliers du traitement à long terme**

### ***Symptômes négatifs***

Les symptômes négatifs dominent souvent au cours de l'évolution à long terme de la schizophrénie et sont de meilleurs indicateurs pronostiques que les symptômes positifs. Il est essentiel pour les stratégies thérapeutiques complémentaires de différencier la symptomatologie négative en symptômes négatifs primaires et symptômes négatifs secondaires liés à des symptômes positifs (par ex. un retrait social lié à des idées de persécution), à un SEP (par ex. une akinésie induite par les antipsychotiques), à des symptômes dépressifs (par ex. une dépression post-psychotique ou pharmaco-induite), ou à des facteurs d'environnement (par ex. une absence de stimulation sociale liée à un hospitalisme) (Carpenter et al. 1985). Le traitement de la schizophrénie avec des symptômes négatifs prédominants a été décrit précédemment (voir Partie 1 de ces recommandations : traitement aigu de la schizophrénie Falkai et al. 2005). Malheureusement, la plupart des études ont été conduites chez des patients présentant des décompensations aiguës ou une association de symptômes négatifs et positifs. De ce fait, l'amélioration des symptômes négatifs peut être interprétée au moins en partie comme étant liée à l'atténuation des symptômes négatifs secondaires (Möller 2003). Les points pertinents concernant l'efficacité sur les symptômes négatifs dans le traitement à long terme sont repris dans la section suivante.

***Efficacité des antipsychotiques de première génération.*** Dans la plupart des études à long terme, les symptômes négatifs s'améliorent avec les APGs mais les essais sont ciblés essentiellement sur les symptômes positifs (Davis et al. 1989 ; Dixon et al. 1995) (*Niveau A*). Il n'existe pas d'étude incluant des patients avec des symptômes négatifs prédominants comparant les APGs au placebo.

***Efficacité des antipsychotiques de deuxième génération.*** L'amisulpride a montré une amélioration plus importante de la symptomatologie négative comparativement à l'halopéridol dans une étude de maintenance randomisée en double-insu d'un an, avec des dosages flexibles (Colonna et al. 2000). Une étude randomisée en double-insu à long terme avec sélection de patients ayant des symptômes négatifs prédominants, comparant 6 dosages d'amisulpride à l'halopéridol a mis en évidence après un an de traitement une amélioration plus forte, mais non significative, favorisant l'amisulpride (Speller et al. 1997). De plus, deux essais randomisés contrôlés à court terme ont mis en évidence une meilleure

efficacité de l'amisulpride dans le traitement des symptômes négatifs par rapport au placebo dans un échantillon de patients présentant de manière prédominante des symptômes négatifs persistants (Danion et al. 1995 ; Paillère-Martinot et al. 1995). Dans trois essais randomisés contrôlés de petite taille comparant l'amisulpride aux APGs chez des patients ayant des symptômes négatifs prédominants (Pichot et Boyer, 1989 ; Speller et al. 1997), seule une tendance non statistiquement significative a été mise en évidence en faveur de l'amisulpride. Cependant, si on prend en compte les études contre placebo, il existe des arguments en faveur d'une efficacité de l'amisulpride dans l'amélioration des symptômes négatifs à des doses de 50-300 mg/j dans le traitement à long terme (*Niveau A*).

L'aripiprazole a montré une meilleure efficacité dans l'amélioration des symptômes négatifs sur 6 mois dans un essai randomisé contrôlé contre placebo (Pigott et al. 2003). Les données combinées de 2 essais randomisés contrôlés de 52 semaines comparant l'aripiprazole 30 mg/j à l'halopéridol 10 mg/j ont montré une efficacité supérieure dans l'amélioration de la symptomatologie négative en faveur de l'aripiprazole (Kasper et al. 2003). Pour résumer, même s'il existe des données en faveur de l'efficacité du traitement des symptômes négatifs dans le traitement à long terme (*Niveau A*), il n'y a pas de preuve claire avec l'aripiprazole chez les patients présentant des symptômes négatifs prédominants. La clozapine a montré son efficacité dans des études ouvertes non comparatives (à court terme) dans le traitement de patients résistants souffrant essentiellement de schizophrénie avec plus ou moins de symptômes négatifs prédominants (Meltzer et al. 1989 ; Lindenmayer et al. 1994), son efficacité est supérieure à la chlorpromazine dans un essai en double-insu (Kane et al. 1988), la clozapine est non significativement supérieure à l'halopéridol dans une étude (Breier et al. 1994), mais elle est cliniquement supérieure au plan clinique dans un essai randomisé contrôlé multicomparatif plus récent (Volovka et al. 2002). Dans une étude prospective ouverte sur 6 mois (Spivak et al. 2003) et un essai en double-insu sur 12 mois (Rosenheck et al. 1998), la clozapine a montré une efficacité supérieure à l'halopéridol dans la réduction des symptômes négatifs. Alors qu'une méta-analyse a rapporté qu'il y avait une faible preuve significative pour la supériorité de la clozapine comparée aux APGs dans le traitement des symptômes négatifs (Wahlbeck et al. 1999), une autre méta-analyse a rapporté un bénéfice de la clozapine dans le traitement des symptômes négatifs chez des patients résistants (Chakos et al. 2001), les deux méta-analyses évaluant essentiellement les études à court terme. Pour résumer, même s'il existe des données concernant l'efficacité de la clozapine dans le traitement des symptômes négatifs (*Niveau A*), on ne dispose pas de données chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants et on dispose de peu de données concernant le traitement des symptômes négatifs à long terme.

L'olanzapine a montré son efficacité dans le traitement des symptômes négatifs dans une étude d'extension de 24 semaines, mais il n'y avait pas de différence significative entre la

clozapine et l'halopéridol dans la réduction des symptômes négatifs (Hamilton et al. 1998). Une analyse des études de phase aiguë a montré que la plus grande part du changement dans les symptômes négatifs ne pouvait pas être expliquée par les autres variables (symptômes positifs, SEP, dépression) (Tollefson et al. 1997). Un essai randomisé contrôlé de 28 semaines a montré la supériorité de l'olanzapine (dose moyenne 17,2 mg/j) comparée à la rispéridone (dose moyenne 7,2 mg/j) dans l'amélioration des symptômes négatifs (Tran et al. 1997). Pour résumer, même s'il existe des données concernant l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement des symptômes négatifs (*Niveau A*), on ne dispose pas de données claires chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants et de peu de données concernant le traitement des symptômes négatifs à long terme (*Niveau B*).

La quétiapine a montré une efficacité supérieure dans l'amélioration des symptômes négatifs par rapport au placebo dans un essai randomisé contrôlé de phase aiguë (Arvanitis et al. 1997 ; Small et al. 1997). La quétiapine a montré une amélioration des symptômes et une efficacité prolongée dans des études ouvertes de traitement à long terme, incluant la symptomatologie négative (Buckley 2004 ; Cheer & Wagstaff 2004 ; Kasper et al. 2004), et une efficacité comparable, par ex à la rispéridone (Mullen et al. 2001). Globalement, on dispose de très peu de données concernant l'efficacité de la quétiapine dans le traitement à long terme des symptômes négatifs (*Niveau C*).

La rispéridone a montré une efficacité supérieure, comparée à l'halopéridol, sur la symptomatologie négative dans une étude de maintenance (Csernansky et al. 2002) et une efficacité inférieure à celle de l'olanzapine (Tran et al. 1997). Une méta-analyse des résultats combinés de 6 essais randomisés contrôlés en double-insu de phase aiguë comparant la rispéridone aux APGs a montré que la rispéridone était significativement plus efficace dans l'amélioration des symptômes négatifs (Carman et al. 1995), et il existe des données issues de multiples études en ouvert à long terme concernant l'efficacité de la rispéridone dans le traitement de la symptomatologie négative (*Niveau B*), mais pas de données claires chez des patients présentant des symptômes négatifs prédominants.

La ziprasidone a montré une efficacité supérieure à celle du placebo dans l'amélioration des symptômes négatifs dans une étude d'extension randomisée en double-insu sur un an, incluant des patients souffrant de schizophrénie chronique et présentant des symptômes négatifs prédominants à la fin de l'essai (doses 40, 80 et 160 mg/j) (Arato et al. 2002). Pour résumer, on dispose de données très limitées dans le traitement à long terme chez des patients présentant des symptômes négatifs prédominants (*Niveau C*).

La zotépine a montré de façon inconstante une efficacité supérieure aux APGs vis-à-vis de l'amélioration des symptômes négatifs dans les phases aiguës des essais randomisés contrôlés (Möller 2003). Une étude contrôlée contre placebo chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants n'a pas démontré l'efficacité de la zotépine (Möller et al.

2004). Un essai randomisé contrôlé en double-insu de prévention des rechutes sur 26 semaines n'a pas mis en évidence de différence significative par rapport au placebo concernant la symptomatologie négative (Copper et al. 2000). Pour résumer, il n'existe pas de données dans le traitement à long terme des symptômes négatifs et chez des patients présentant des symptômes négatifs prédominants.

**Efficacité des médicaments antidépresseurs.** Les antidépresseurs sont utilisés comme traitement adjuvant des antipsychotiques atypiques chez les patients avec des symptômes négatifs prédominants (APA 2004). La place de cette stratégie reste mal définie car les études disponibles (surtout conduites avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ISRS) fournissent des résultats inconstants et souffrent de limites méthodologiques (Siris 2003 ; Möller 2004b). Un essai randomisé contrôlé ancien indiquait, par ex. que l'imipramine ajoutée aux APGs à action prolongée pouvait apporter une amélioration des symptômes négatifs chez des patients ambulatoires stabilisés (Siris et al. 1991). La maprotiline n'a pas montré d'effet significatif dans une étude en double-insu en cross-over (Waehrens & Gerlach 1980). Sur six études randomisées contre placebo des ISRS sur les symptômes négatifs, une a mis en évidence un avantage modeste de la fluoxétine 20 mg/j ajoutée à un antipsychotique à action prolongée (Goff et al. 1995), et une autre a rapporté une amélioration significativement supérieure des symptômes négatifs avec la fluoxétine (Spina et al. 1994), tandis que les 4 autres n'ont pas mis en évidence d'avantages pour les ISRS, chez des patients recevant de la fluoxétine associée à de la clozapine (Buchanan et al. 1996), ou de la fluoxétine (Arango et al. 2000), du citalopram (Salakongas et al. 1996) ou de la sertraline (Lee et al. 1998) associés à des APGs. Quatre études contrôlées d'adjonction de fluvoxamine (100 mg/j) ont rapporté des résultats positifs (Silver & Nassar 1992 ; Silver & Shmugliakov 1998 ; Silver et al. 2000, 2003) tandis qu'il n'existait pas de bénéfice à associer de la maprotiline (100 mg/j) au traitement antipsychotique (Silver & Shmugliakov 1998). La mirtazapine a montré une amélioration significative de la symptomatologie négative au bout de 6 semaines dans une étude en double-insu contrôlée contre placebo (Berk et al. 2001). En revanche, la réboxétine (8mg/j) n'a pas montré d'effets sur les symptômes négatifs dans une étude en double-insu contrôlée contre placebo (Schutz & Berk 2001). Globalement, les données concernant l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie sont limitées (*Niveau C*), en particulier si on prend en compte le fait qu'il est parfois difficile de différencier l'amélioration des symptômes dépressifs et négatifs. Comme la plupart des études ont été conduites avec des APGs, il est possible que les résultats soient différents avec les ASGs, même si cette possibilité paraît peu probable (APA 2004).

**Efficacité des autres traitements.** Les études anciennes indiquaient que la potentialisation des antipsychotiques par le lithium améliorait spécifiquement les symptômes négatifs (Small et al. 1975 ; Growe et al. 1979), mais cette donnée n'a pas pu être confirmée dans des études ultérieures et dans les méta-analyses (par ex. Leucht et al. 2004). Il y a quelques données concernant l'adjonction « d'agonistes » glutamatergiques, par ex la d-cyclosérine (Möller 2003 ; APA 2004) et l'association de d-sérine aux APGs ou à la rispéridone dans le traitement des symptômes négatifs (Tsai et al. 1998). De plus, on ne dispose pas de données claires concernant l'efficacité d'une potentialisation par les œstrogènes ou par des stimulants cognitifs, mais des études pilotes montrent des résultats encourageants (Möller 2003).

**Recommandations.** Les ASGs doivent être privilégiés dans le traitement à long terme des symptômes négatifs (*Niveau A*). Parmi les antipsychotiques atypiques, l'amisulpride a fait la preuve de son intérêt chez des patients avec des symptômes négatifs prédominants (*Niveau A*), mais on dispose de données limitées concernant le traitement à long terme. En cas de réponse inadéquate, une association d'ISRSs (*Niveau B*) et possiblement de mirtazapine (*Niveau C*) pourrait être bénéfique. Les interactions pharmacocinétiques avec les ISRSs doivent être prises en compte avec précaution. L'adjonction d'agonistes glutamatergiques ou d'œstrogènes peut être discutée dans le cadre de stratégies expérimentales.

### **Symptômes cognitifs**

Les déficits neurocognitifs sont considérés comme une caractéristique importante, voire un déficit central, de la schizophrénie. Le fonctionnement cognitif est corrélé à l'évolution fonctionnelle globale et spécifique dans la schizophrénie, et les déficits cognitifs contribuent à une part importante du statut fonctionnel (Green 1996). Il a été rapporté que les ASGs avaient plus d'effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif que les APGs, mais la méthode utilisée pour évaluer les déficits cognitifs dans la schizophrénie était inadéquate dans de nombreuses études cliniques (Harvey & Keefe 2001). L'amélioration des déficits cognitifs est considérée comme une cible essentielle des traitements à long terme, qui a pris une importance croissante au cours des dernières années.

**Efficacité des antipsychotiques de première et deuxième génération.** Les APGs ont seulement montré des effets bénéfiques mineurs sur la cognition selon les revues et la plupart des études (par ex. Cassens et al. 1990 ; Sharma 1999). L'utilisation inappropriée de fortes doses induisant des SEP ou la prescription d'anticholinergiques, peuvent avoir eu un effet négatif sur le fonctionnement cognitif. Dans une méta-analyse incluant les effets des APGs comparativement au placebo ou à l'absence de traitement médicamenteux, des gains

modestes à modérés ont été mis en évidence pour les APGs dans de nombreux domaines cognitifs (Mishara & Goldberg 2004). Une méta-analyse de 20 essais cliniques (incluant 11 études de substitution, 4 études comparatives randomisées ouvertes et 5 essais randomisés contrôlés en double-insu) ont mis en évidence une supériorité des ASGs par rapport aux APGs dans les aspects essentiels de la cognition (Harvey & Keefe 2001) (*Niveau A*). Ceci a pu être confirmé pour certains domaines cognitifs dans une étude randomisée en double-insu comparant l'olanzapine, la rispéridone, la clozapine et l'halopéridol chez des patients ayant une amélioration sub-optimale avec les antipsychotiques conventionnels (Bilder et al ; 2002). Une revue systématique a mis en évidence des effets bénéfiques sur la cognition supérieurs chez les patients traités par ASGs (clozapine, rispéridone, olanzapine, quétiapine et zotépine) par rapport aux APGs, même si des études rapportent des résultats contradictoires et qu'on peut souligner diverses limites méthodologiques (Weiss et al. 2002). De plus, une étude randomisée en double-insu a montré des effets comparables d'amélioration cognitive chez des patients en phase aiguë traités par olanzapine ou ziprasidone par rapport au traitement précédent (essentiellement halopéridol ou rispéridone) (Harvey et al. 2004).

En opposition aux résultats précédents, la rispéridone (6 mg/j) comparée à l'halopéridol à faibles doses (5 mg/j) n'a pas montré d'amélioration supérieure des déficits cognitifs sur une étude de deux ans randomisée en double-insu (Green et al. 2002). Dans une étude randomisée en double-insu chez les patients présentant un premier épisode, l'olanzapine (dose moyenne 9,6 mg/j) a seulement montré un faible avantage vis-à-vis des déficits cognitifs par rapport à l'halopéridol à faibles doses (dose moyenne 4,6 mg.j) (Keefe et al. 2004).

**Recommandations.** Chez les patients souffrant de schizophrénie avec des déficits cognitifs les ASGs ont montré un bénéfice au minimum modeste sur les fonctions cognitives par rapport aux APGs (*Niveau A*), même si des résultats contradictoires sont fournis par quelques études. Les traitements adjuvants, les traitements antérieurs et les doses d'APGs doivent être prises en compte avant d'envisager une substitution par les ASGs dans l'objectif d'améliorer le fonctionnement cognitif.

### **Symptômes dépressifs**

Les symptômes dépressifs peuvent survenir dans toutes les phases de la schizophrénie, en particulier dans la dépression post-psychotique, et peuvent contribuer à la symptomatologie résiduelle de la schizophrénie, la proportion de patients souffrant de schizophrénie qui présente aussi une dépression varie entre 7 à 75% (Siris 2000). Les symptômes dépressifs doivent être différenciés des effets secondaires des traitements antipsychotiques (incluant la

dysphorie pharmaco-induite, l'akathisie et l'akinésie), et des symptômes négatifs primaires de la schizophrénie (APA 2004). Le fait que des APGs (par ex la thioridazine) et les ASGs soient efficaces dans le traitement des symptômes dépressifs de la schizophrénie est discuté. Il est suggéré que les ASGs sont supérieurs à cet égard aux APGs ; cependant, les données sont limitées (par ex. Tollefson et al. 1998 ; Peuskens et al. 2000 ; Möller 2005a,b). L'association d'un antidépresseur aux antipsychotiques est indiquée quand les symptômes remplissent les critères syndromiques de trouble dépressif majeur ou lorsqu'ils sont sévères et causent une détresse significative (par ex quand ils sont associés à une idéation suicidaire) ou encore lorsqu'ils entravent le fonctionnement (DGPPN 1998 ; APA 2004 ; Möller 2005c). Les antidépresseurs tricycliques (ATCs) ont été essentiellement évalués dans le traitement de la dépression post-psychotique (Siris et al. 2000) (*Niveau B*). Les autres antidépresseurs, les ISRSs et les ISRSNs, ont aussi montré leur utilité dans le traitement de la dépression dans la schizophrénie (Siris 2000) (*Niveau B*). Cependant, un essai randomisé contrôlé n'a pas montré d'avantage significatif de la sertraline comparée au placebo et a mis en évidence une forte réponse au placebo (Addington et al. 2002). Un essai randomisé contrôlé de petite taille comparant la sertraline et l'imipramine dans la dépression post-psychotique a montré une efficacité comparable, mais un début d'effet plus rapide avec la sertraline (Kirli & Caliskan 1998). Cependant, très peu d'études ont évalué l'effet des antidépresseurs chez des patients traités par ASGs, rendant difficile l'évaluation de l'utilité actuelle des traitements antidépresseurs comme traitement adjuvant. Quand ils sont prescrits, les antidépresseurs doivent l'être dans les mêmes fourchettes de doses que celles utilisées dans le trouble dépressif majeur (APA 2004). Il existe cependant des interactions pharmacocinétiques avec certains antipsychotiques ; par ex. les ISRSs (tels que la fluoxétine, la paroxétine et la fluvoxamine) sont des inhibiteurs du cytochrome P450 et de ce fait augmentent les taux plasmatiques des antipsychotiques. De même, les taux plasmatiques de certains antidépresseurs peuvent être augmentés par un traitement concomitant par antipsychotiques.

**Recommandations.** Quand les symptômes dépressifs remplissent les critères syndromiques de trouble dépressif majeur ou sont sévères et causent une détresse significative, un traitement antidépresseur en association avec un traitement antipsychotique est indiqué. Les traitements antidépresseurs comme les ISRSs, les ISRSNs, et les ATCs ont montré leur efficacité dans le traitement de la dépression dans la schizophrénie (*Niveau B*) et doivent être sélectionnés en fonction du profil des symptômes dépressifs (par ex. agitation associée à une insomnie versus ralentissement et perte d'énergie), de leur interactions pharmacologiques et des effets secondaires pertinents.

## **Qualité de vie**

Au-delà de l'amélioration symptomatique et du fonctionnement social, l'optimisation du bien être subjectif du patient et de la qualité de vie doit être un des objectifs majeurs dans la prise en charge de la schizophrénie. Comme il n'existe pas encore de consensus sur la définition du terme qualité de vie, ce concept est par essence subjectif. Plusieurs instruments (par ex Subjective Well-being under Neuroleptic Treatment (SWN) scale, Quality of Life (QLS) scale, Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire (SF-36)) ont été élaborés pour mesurer des aspects de la qualité de vie chez des patients traités par antipsychotiques. A ce jour peu d'études randomisées contrôlées ont rapporté des résultats sur l'impact des antipsychotiques sur la qualité de vie. L'utilisation d'instruments de mesure différents limite la validité d'une analyse comparative (Awad & Voruganti 2004).

**Efficacité des antipsychotiques de première et deuxième génération.** Une étude randomisée en ouvert a montré une amélioration supérieure de la qualité de vie (QLS, Social Functioning Scale) sous traitement avec amisulpride par rapport à l'halopéridol ou au placebo (Saleem et al. 2002). Une étude randomisée en ouvert comparant l'amisulpride et l'halopéridol a trouvé des résultats comparables (Colonna et al. 2000). Dans un essai de 16 semaines en double-insu, la qualité de vie (QLS, Social Functioning Scale) s'est améliorée de manière significativement supérieure sous amisulpride par rapport à l'halopéridol (Carrière et al. 2000). Aucune différence n'a été mise en évidence entre l'amisulpride et l'olanzapine dans une étude randomisée en double-insu de 6 mois (Mortimer et al. 2004).

Une étude en ouvert comparant la clozapine aux APGs chez des patients résistants a mis en évidence une amélioration comparable de la qualité de vie (Essock et al. 1996b). Dans une étude de suivi à un an randomisée en double-insu comparant halopéridol et clozapine, des patients résistants au traitement ont eu une amélioration significativement supérieure de leur qualité de vie (QLS), une meilleure adhésion au traitement et ont participé plus fréquemment à des programmes de réhabilitation sociale (Rosenheck et al. 1997, 1998, 1999b).

Des patients traités par olanzapine dans la fourchette thérapeutique médiane (7,5-12,5 mg/j) ou haute (10-20 mg/j) ont eu une amélioration significative de la qualité de vie (QLS) par rapport à ceux traités par placebo ou halopéridol après 24 semaines de traitement dans un essai en phase aiguë randomisé en double-insu (Hamilton et al. 1999). Ce résultat a pu être répliqué dans deux études multicentriques randomisées en double-insu avec une extension à long terme, au cours desquelles les patients traités par olanzapine ont eu une amélioration supérieure de la qualité de vie (QLS, SF-36) par rapport au placebo dans la phase aiguë, et cette amélioration a persisté dans la phase d'extension (Hamilton et al. 2000 ; Revicki et al. 1999). En revanche, une étude randomisée en double-insu durant 12 mois n'a pas mis en évidence de supériorité de l'olanzapine par rapport à l'halopéridol (Rosenheck et al. 2003). L'olanzapine n'était pas inférieure à la clozapine dans l'amélioration de la qualité de vie

(SWN, Munich Quality of Life Dimension List) dans une étude multicentrique récente randomisée en double-insu (Naber et al. 2005). Des patients âgés souffrant de schizophrénie avec une substitution des APGs par l'olanzapine ont eu une meilleure réponse que ceux substitués par la rispéridone dans le domaine psychologique de la WHO-Quality of Life (Brief) Scale dans une étude ouverte randomisée (Ritchie et al ; 2003). Dans une étude randomisée en double-insu de 30 semaines, les patients traités par olanzapine ont eu une plus grande amélioration dans certains aspects de la qualité de vie (QLS, SF-36) par rapport à la rispéridone (Guruje et al. 2003).

Des données transversales montrent la supériorité de la quétiapine par rapport aux APGs pour l'amélioration de la qualité de vie, et une étude de substitution à long terme a montré une amélioration comparable de la qualité de vie entre la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine (Awad et Voruganti 2004).

Une étude randomisée en double-insu a montré une amélioration comparable de la qualité de vie mesurée par la QLS par rapport à l'état initial chez des patients traités par olanzapine ou rispéridone (Tran et al. 1997). Dans une étude randomisée contrôlée, des patients traités par rispéridone ont présenté une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie, mesurée par la SF-36 et la Quality of Life Interview (QoLI) que des patients traités par APGs (Mahmoud et al. 1999). Une étude en simple-insu, naturalistique, transversale de patients stabilisés comparant la rispéridone, l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine aux APGs a mis en évidence une amélioration plus importante de la qualité de vie sous ASGs avec l'auto-évaluation mais pas avec l'évaluation faite par le clinicien (Voruganti et al. 2000). Une étude naturalistique en simple insu au cours de laquelle une substitution a été faite entre APGs et soit rispéridone, soit olanzapine, soit quétiapine a montré une amélioration significative dans différents aspects de la qualité de vie au suivi à un an (Voruganti et al. 2000). Une étude en double-insu comparant le flupenthixol et la rispéridone n'a pas mis en évidence de différence significative dans la qualité de vie subjective (EuroQuol-Visual Analogue Scale), alors que la capacité d'adaptation au stress, à parvenir à terminer quelque chose et à se sentir relaxé se sont significativement plus améliorées dans le groupe flupenthixol (Hertling et al. 2003).

La zotépine a amélioré la qualité de vie (Munich Quality of Life Dimension List) plus que les APGs mais moins que la clozapine ou la rispéridone dans une étude ouverte transversale avec de petits effectifs (Franz et al. 1997), elle a montré une efficacité supérieure au placebo (SF-36) dans une étude randomisée en double-insu de 8 semaines (Möller et al. 2004). Les études à long terme portant sur la qualité de vie avec la zotépine font défaut.

**Recommandations.** Même si certaines études ne permettent pas de conclure et que les résultats ne sont pas concordants, il existe une nette tendance en faveur de la supériorité de

l'amisulpride (*Niveau B*), de la clozapine, de la rispéridone et de l'olanzapine (*Niveau A*), de la zotépine (*Niveau B*) et de la quétiapine (*Niveau C*) par rapport aux APGs dans l'amélioration de la qualité de vie. Les données concernant la qualité de vie au cours du traitement à long terme sont seulement disponibles pour l'amisulpride (*Niveau B*), la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone (*Niveau A*) et très limitées pour la quétiapine (*Niveau C*). Pour résumer, les études mentionnées peuvent fournir des arguments supplémentaires pour choisir les ASGs par rapport aux aspects de type qualité de vie.

## **Autres traitements biologiques**

### ***Electroconvulsivothérapie (ECT)***

L'évaluation précédant l'électroconvulsivothérapie (ECT), la procédure, son application et l'efficacité globale des ECT ont été décrits précédemment (voir Partie 1 de ces recommandations ; traitement aigu de la schizophrénie, Falkai et al. 2005). Même si des données chez des patients souffrant de dépression suggèrent que, d'une part le placement des électrodes de façon unilatérale ou peut être bifrontale pourrait être associé à moins d'effets cognitifs, et que, d'autre part l'efficacité du placement unilatéral pourrait dépendre du niveau auquel l'intensité du stimulus dépasse le seuil épileptogène, l'application de ces résultats aux patients souffrant de schizophrénie reste incertaine (APA 2004). Les méta-analyses et avis de groupes d'experts concernant l'efficacité des ECT dans la schizophrénie chronique indiquent que les antipsychotiques en monothérapie permettent en général d'obtenir une évolution à court terme plus favorable que les ECT en monothérapie (par ex APA Task Force 2001 ; Tharyan & Adams 2004) (*Niveau A*). On dispose également de données issues d'au moins trois études montrant que l'ECT entraîne une meilleure impression globale comparée à une procédure sans traitement actif (placebo) (Tharyan & Adams 2004) (*Niveau A*). Cependant, il existe des points de vue différents et les autres auteurs ayant réalisé des revues n'ont pas identifié d'avantage significatif en faveur des ECT par rapport une procédure sans traitement actif (APA 2004). Il a été observé que le traitement associant ECT et APGs était plus efficace que le traitement ECT en monothérapie dans la plupart mais pas dans toutes les études (APA 2004). On ne dispose pas d'études portant sur un échantillon de grande taille prouvant l'efficacité à long terme des ECT.

Pour résumer, à l'exception de la catatonie, l'ECT doit être utilisé dans des cas exceptionnels de schizophrénie résistante, car ses bénéfices n'ont pas été clairement démontrés par rapport à la pharmacothérapie (*Niveau C*). La plupart des études d'ECT n'ont pas utilisé les ASGs en monothérapie comme comparateur. Les ECT peuvent être envisagés chez des patients présentant des symptômes thymiques sévères, car il existe quelques

données issues d'essais et de l'observation clinique confirmant leur efficacité dans ces situations (APA 2004 ; Tharyan & Adams 2004) (*Niveau C*).

### ***Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)***

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique non invasive de stimulation des neurones corticaux par l'application d'un champ magnétique bref de haute intensité. Cette nouvelle technique somatique a été étudiée dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques, mais à ce jour il ne s'agit pas d'un traitement validé pour les troubles neuropsychiatriques (Burt et al. 2002). Pour les patients souffrant de schizophrénie, les symptômes cibles de la rTMS sont les hallucinations auditives persistantes et les symptômes négatifs. Dans ces études, la rTMS a été utilisée comme traitement adjuvant en association avec un traitement antipsychotique.

L'amélioration des hallucinations auditives après stimulation du cortex pariéto-temporal gauche potentialisant le traitement antipsychotique a été observée dans deux études randomisées en double-insu contre procédure sans traitement actif (placebo) et dans une étude randomisée en double-insu et cross-over, chacune portant sur de petits effectifs (Hoffman et al. 2000 ; Hoffman et al. 2003 ; Poulet et al. 2005). Deux autres études randomisées contre procédure sans traitement actif n'ont pas confirmé ces résultats et n'ont pas trouvé de différence significative entre la procédure placebo et la stimulation (McIntosh et al. 2004 ; Schoenfeldt-Lecuona et al. 2004).

Dans une étude randomisée en double-insu contrôlée par procédure sans traitement actif sur 35 patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif, avec application de stimulation rTMS de faible fréquence sur le cortex préfrontal droit, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes à l'exception de l'utilisation de régulateurs de l'humeur dans le groupe avec stimulation effective (Klein et al. 1999). Dans une étude randomisée en double-insu contre procédure sans traitement actif, une rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche a entraîné une amélioration du score BPRS significative par rapport à la stimulation placebo chez 12 patients souffrant de schizophrénie (Rollnik et al. 2000 ; Huber et al. 2003). Une autre étude a mis en évidence une tendance à une amélioration temporaire immédiatement après l'application d'une session unique de rTMS à 20 Hz, persistant le jour suivant (Nahas et al. 1999). Cela est renforcé par une étude rapportant une amélioration significative des symptômes négatifs chez 20 patients souffrant de schizophrénie traités par rTMS à haute fréquence de 10 Hz par rapport à une stimulation placebo (Hajak et al. 2004). En opposition avec ces résultats encourageants, une étude récente n'a pas mis en évidence d'effet significatif d'une rTMS à 10 Hz du cortex préfrontal dorsolatéral gauche par rapport à la stimulation placebo chez 22 patients hospitalisés de manière chronique pour schizophrénie (Holi 2004). La sévérité de la

maladie et les doses de traitement ont été évoquées comme explications possibles à cette absence d'effet. En plus des études randomisées contrôlées contre placebo mentionnées précédemment, trois études ouvertes et une étude de cas ont mis en évidence une amélioration pouvant aller jusqu'à 33% des symptômes négatifs avec une rTMS à haute fréquence sur le cortex préfrontal gauche (Cohen et al. 1999 ; Rollnik et al. 2001).

Pour résumer, la rTMS à haute fréquence paraît être une technique prometteuse pour l'amélioration des symptômes négatifs dans la schizophrénie (*Niveau B*) bien que son efficacité doit être démontrée dans des études randomisées contrôlées avec de plus larges effectifs. Les résultats concernant l'utilisation de rTMS à faible fréquence pour réduire les hallucinations auditives persistantes sont inconstants.

## **Prise en charge des effets secondaires**

Les traitements antipsychotiques sont associés avec des risques différents vis à vis de plusieurs types d'effets secondaires, incluant les effets secondaires neurologiques, métaboliques, sexuels, endocriniens, sédatifs et cardio-vasculaires. Ces effets secondaires peuvent avoir une influence plus grande sur le choix du traitement à long terme que pendant la phase aiguë de la maladie. La surveillance des effets secondaires est fonction du profil d'effets secondaires de l'antipsychotique prescrit. Pendant la phase de stabilité il est important de surveiller régulièrement tous les patients pour la prise de poids, les SEP (en particulier dyskinésies tardives) et les effets secondaires cardiovasculaires et métaboliques. La surveillance des problèmes de santé liés à l'obésité (par ex. TA élevée, anomalies lipidiques et symptômes cliniques de diabète) et la prise en considération d'interventions appropriées sont recommandées si nécessaire. Les prescripteurs doivent envisager la surveillance régulière de la glycémie ou de l'hémoglobine glyquée pour détecter des diabètes débutants, car les patients ont souvent des facteurs de risque multiples pour le diabète, en particulier les patients présentant une obésité. Comparés aux APGs, les ASGs ont une supériorité certaine en ce qui concerne le risque de survenue de SEP (en particulier dyskinésies tardives) et pourraient avoir une supériorité dans l'amélioration des déficits cognitifs, des symptômes négatifs et dépressifs, du bien-être subjectif et de la qualité de vie. Cette supériorité doit être mise en balance avec les autres effets secondaires, c'est à dire un risque plus élevé de prise de poids et de diabète avec certains produits. Une prise en charge adéquate des effets secondaires peut contribuer à améliorer l'adhésion au traitement et le pronostic. De ce fait, les stratégies pour la prise en charge des effets secondaires handicapants sont passées en revue et recommandées dans les sections suivantes. Un bref aperçu des options thérapeutiques pour la prise en charge des effets secondaires est indiqué dans les Tableaux III et IV.

### ***Effets secondaires neurologiques.***

***Effets secondaires extrapyramidaux.*** Les effets secondaires extrapyramidaux peuvent être divisés en deux catégories aiguë (dyskinésie aiguë, syndrome parkinsonien, akathisie) et chronique (akathisie, dyskinésie tardive). Les effets secondaires extrapyramidaux aigus correspondent aux signes et symptômes apparaissant dans les premiers jours ou semaines de traitement antipsychotique, ils sont doses dépendants et sont réversibles avec la réduction des doses ou l'arrêt du traitement (APA 1997).

***Dyskinésie aiguë.*** Les dyskinésies aiguës répondent de manière spectaculaire aux traitements anticholinergiques ou antihistaminiques (APA 1997). L'administration parentérale a une action plus rapide que l'administration per os. La clozapine et les nouveaux produits atypiques ne paraissent pas induire de dyskinésie aiguë. Une dose réduite d'antipsychotiques typiques et l'administration préventive de produits anticholinergiques sont considérés comme permettant de réduire le risque de dyskinésie aiguë.

***Syndrome parkinsonien.*** Le syndrome parkinsonien induit par les antipsychotiques disparaît après l'arrêt du traitement antipsychotique, même si des cas de symptômes persistants ont été rapportés (Melamed et al. 1991). Le traitement primaire d'un syndrome parkinsonien pharmaco-induit repose sur la diminution préventive et thérapeutique des doses ou l'administration d'antipsychotiques atypiques. Si cela n'est pas possible, l'administration de traitement anticholinergique ou d'agoniste dopaminergique doit être envisagée. Cependant, les agonistes dopaminergiques exposent à un risque potentiel d'exacerbation psychotique, et les anticholinergiques peuvent entraîner des effets secondaires anticholinergiques. Donc les doses élevées ou l'utilisation chronique de ces produits doivent être évitées ou réduites au maximum.

**Table III. Options thérapeutiques de prise en charge des effets secondaires des antipsychotiques**

Effets secondaires	Prévention	Traitement
<i>SEP</i>		
Dyskinésie aiguë	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choisir un ASG avec un faible taux de SEP</li> <li>- débiter à faibles doses</li> <li>- augmenter les doses lentement et par palier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- administration orale or IV d'anticholinergique, par ex., 2.5-mg de biperiden, si nécessaire à répéter après 30 minutes, avec poursuite du biperiden per os (maximum 12 mg/j)</li> <li>- substitution par un ASG</li> </ul>
Syndrome parkinsonien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choisir un ASG</li> <li>- augmenter les doses lentement et par palier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réduire les doses</li> <li>- administration d'un anticholinergique per os (par ex., biperiden 4-12 mg/j)</li> <li>- substitution pour un ASG</li> </ul>
Akathisie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choisir un ASG</li> <li>- augmenter les doses lentement et par palier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réduire les doses</li> <li>- 1. administration d'un <math>\beta</math>-bloquant per os (par ex propanolol 30 – 90 mg/j)</li> <li>- 2. administration de benzodiazepines per os (par ex., diazepam)</li> <li>- 3. essayer les anticholinergiques (par ex biperiden, max. 12 mg/j)</li> <li>- substitution par un ASG</li> </ul>
Dyskinésie tardive	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choisir un ASG</li> <li>- évaluer les facteurs de risque pour les DT</li> <li>- supplémenter en vitamine E</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substitution par la clozapine (alternativement par un autre ASG, par ex., olanzapine, quetiapine, aripiprazole)</li> <li>- administration de tiapride per os</li> <li>- administration de baclofen (20-120 mg/j) ou valproate (500 -1200 mg/j)</li> <li>- essayer la supplémentation en vitamine E (400-1600 IE/j)</li> </ul>
<i>Syndrome malin des neuroleptiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- choisir un ASG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soins intensifs</li> <li>- arrêter l'antipsychotique</li> <li>- administration de dantrolene i.v. (2.5 -10 mg/kg poids/j)</li> <li>- administration de lorazepam 4-8 mg i.v./j</li> <li>- Alternativement bromocriptine, lisuride, amantadine ou clonidine</li> <li>- ECT dans des cas spécifiques</li> </ul>

**Akathisie.** Plusieurs stratégies ont été utilisées pour réduire l'akathisie. Il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé fournissant des données concernant l'utilisation des anticholinergiques dans le traitement de l'akathisie. Si une personne souffre d'akathisie en dépit des autres stratégies thérapeutiques, un traitement anticholinergique peut être tenté (Lima et al. 2004). Les benzodiazépines (clonazépam per os 0,5-2,5 mg/j) ont été utilisées dans deux essais randomisés contrôlés pour réduire l'akathisie (Kutcher et al. 1989 ; Pujalte et al. 1994). Le traitement de l'akathisie repose sur une réduction des doses ou l'administration de  $\beta$ -bloquants. Les nouveaux antipsychotiques atypiques sont nettement moins susceptibles d'induire une akathisie et sont donc les traitements de choix en cas d'akathisie intolérable survenant avec les antipsychotiques typiques. Les traitements effectifs pour l'akathisie incluent les  $\beta$ -bloquants à action centrale, tels que de faibles doses de propranolol (30-90 mg/j) (Fleischhacker et al. 1990). Quand ces traitements sont administrés, la tension artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillés à chaque changement de dose. Les benzodiazépines telles que le lorazépam ou le clonazépam sont également efficaces dans la réduction des symptômes d'akathisie (APA 1997).

**Dyskinésie tardive (DT).** L'administration de clozapine est recommandée dans les formes sévères, car ce produit pourrait avoir des effets antidyskinétiques, et permettrait possiblement d'éviter l'accumulation de risque. Il n'existe pas de données issues d'études randomisées contrôlées permettant de clarifier le rôle des neuroleptiques dans le traitement des DT. Ceci est aussi le cas pour les antipsychotiques atypiques et la clozapine, même si on dispose de données préliminaires issues d'études contrôlées non randomisées rapportant que la clozapine constitue un traitement efficace pour les DT (McGrath & Soares-Weiser 2004). Même si la recommandation de première ligne est d'arrêter les neuroleptiques, on ne dispose pas de données issues d'essais randomisés contrôlés pour étayer cette recommandation (McGrath & Soares-Weiser 2004). Deux études ont montré une réduction des DT associée à la réduction du neuroleptique (Kane et al. 1983 ; Cookson 1987), mais le risque de rechute psychotique doit être pris en compte en cas de diminution des doses de neuroleptique (Gilbert et al. 1995).

L'utilisation de produits cholinergiques comme la lécithine, le déanol ou le méclofénoxate pour le traitement des DT induites par les neuroleptiques n'est pas recommandée du fait de manque de données et du risque d'effets secondaires (Tammenmaa et al. 2004). Il n'y a pas de données convaincantes montrant que les benzodiazépines réduisent de manière suffisante les DT (Walker & Soares 2004). Deux essais randomisés contrôlés portant sur de petits effectifs n'ont pas mis en évidence de bénéfice clinique significatif pour les benzodiazépines (diazépam à dose moyenne de 12-48 mg/j et alprazolam à 7,2 mg/j) comparativement à l'absence de traitement associé au traitement standard ou au placebo (Weber et al. 1983 ; Csernansky et al. 1988).

En l'absence de données valides, les possibles bénéfices des inhibiteurs calciques dans le traitement des DT doivent être mis en balance avec les effets secondaires potentiels comme la chute de la tension artérielle, voire même une aggravation des DT (Soares-Weiser & Rathbone 2004).

Une tendance à la réduction des symptômes de DT a été rapportée pour les traitements avec des agonistes GABA (baclofène, prograbide 20-40 mg/j, valproate de sodium 500-1200 mg/j, ou tetrahydroisoxazolopyridine, THIP), mais trois essais randomisés contrôlés contre placebo n'ont pas mis en évidence d'amélioration clinique importante (réduction de 50% ou plus sur les échelles de TD) (Soares et al. 2004). Dans des études en cross-over, une amélioration significative a été rapportée dans deux études avec du baclofène 20-120 mg/j (Gerlach et al. 1978, Ananth et al. 1987), dans une étude avec du valproate de sodium 900mg/j (Linnoila 1976) et dans une étude avec du THIP 60-120 mg/j (Thaker et al. 1987), mais ces essais ont aussi mis en évidence plusieurs effets secondaires modérés à sévères. Dans une étude en cross-over, le baclofène jusqu'à 90 mg/j n'a entraîné ni amélioration ni effets secondaires au cours du suivi (Nair et al. 1978).

Des essais de petite taille avec une qualité incertaine concernant la randomisation indiquent que la vitamine E protège contre l'aggravation des DT mais il n'y a pas de preuve que la vitamine E améliore les symptômes de DT (Soares & McGrath 2004).

*Recommandations.* Les dyskinésies aiguës doivent être traitées avec des produits anticholinergiques (*Niveau D*). Dans les formes sévères, et en cas d'urgence, les anticholinergiques doivent être administrés par voie parentérale. Afin d'éviter la survenue de syndrome parkinsonien sévère induit par les antipsychotiques, de faibles doses d'APGs sont recommandées et le traitement peut reposer sur la réduction des doses d'APGs. Le syndrome parkinsonien induit par les antipsychotiques peut être traité de manière efficace avec les anticholinergiques (*Niveau D*). L'akathisie peut être traitée avec des  $\beta$ -bloquants (propranolol) en associant une surveillance cardiovasculaire, ou par des benzodiazépines (*Niveau C*). Pour les DT, la substitution par clozapine peut être le traitement le plus efficace (*Niveau A*) et en cas d'impossibilité, la réduction des doses de neuroleptiques est recommandée (*Niveau B*).

**Syndrome malin des neuroleptiques (SMN).** Le SMN est caractérisé par une dystonie, une rigidité, de la fièvre, une instabilité végétative avec tachycardie, un syndrome confusionnel, une myoglobulinurie, une augmentation des taux de CPK et des enzymes hépatiques et une hyperleucocytose. Si un SMN survient, le traitement antipsychotique doit être immédiatement interrompu, les fonctions vitales stabilisées avec une surveillance rapprochée, et l'hyperthermie traitée de manière adéquate. En plus de ces mesures thérapeutiques générales, des traitements pharmacologiques ou somatiques spécifiques peuvent être

Recommandations du WFSBP pour Traitements Schizophrénie – CH II : Long Terme, trad. H. Verdoux 41

envisagés. L'ECT a un intérêt, mais on manque d'essais randomisés contrôlés (Supprian 2004).

Le dantrolène a montré son efficacité (doses de 2,5-10 mg/kg de poids par jour en IV) et a permis la réduction la plus forte des taux de mortalité comparativement aux traitements par bromocriptine et amantadine (Sakkas et al. 1991). Il existe plusieurs cas rapportés de traitement efficace avec l'amantadine aux doses de 200-400 mg/j (Susman 2001). Les produits dopaminergiques, comme la L-Dopa elle-même, en association ou non avec la carbidopa et l'apomorphine, ont montré une certaine efficacité dans des cas rapportés de SMN (Wang & Hsieh 2001). Des études de cas recommandent l'utilisation de la bromocriptine aux doses de 7,5-45 mg/j (Susman 2001). L'efficacité du lisuride a aussi été rapportée, et ce produit pourrait avoir des avantages par rapport à la bromocriptine car il peut être administré à la fois par voie IV et sous-cutanée. Les benzodiazépines sont recommandées de manière habituelle et ont été utilisées en particulier si le SMN ne peut pas être différencié de la catatonie (« Le dilemme de la catatonie »). Aucun effet secondaire n'ayant été observé après mise en route d'un traitement par benzodiazépines, en particulier dans les cas sévères, un traitement par lorazépam à la dose de 4-8 mg/j est recommandé (Susman 2001). Le traitement par clonidine a démontré son utilité et a amélioré l'évolution du SMN (par ex réduction de la durée de séjour en soins intensifs) (Gregorakos et al. 2000). Il a été rapporté que l'administration d'anticholinergiques pouvait être bénéfique, mais ce traitement peut lui-même induire une hyperthermie, et n'est donc pas recommandé dans le traitement du SMN (Caroff et al. 2000).

Le traitement par ECT a démontré son efficacité dans le SMN dans des études en ouvert et dans des études de cas (Davis et al. 1991) par rapport à un groupe témoin. Une tentative de traitement par dantrolène peut être utile avant les ECT (Nisijima & Ishiguro 1999). Au décours du traitement du SMN, la réintroduction d'un traitement antipsychotique est recommandée, dans ce cas un produit atypique autre que celui impliqué dans la survenue du SMN doit être privilégié.

**Recommandations.** Le SMN nécessite une prise en charge en soins intensifs avec surveillance des paramètres vitaux. Si un SMN est suspecté, le traitement antipsychotique doit être interrompu et des benzodiazépines doivent être administrées (*Niveau D*). En cas de SMN probable ou cliniquement certain, un traitement additionnel par dantrolène doit être mis en place, et s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes, un traitement par ECT doit être envisagé (*Niveau C*).

**Crises convulsives.** Les crises convulsives surviennent chez 0,5-0,9% des patients traités par antipsychotiques, les traitements par clozapine ou zotépine sont associés de manière dose-dépendante avec le taux d'incidence le plus élevé (jusqu'à 17%). Les crises

convulsives peuvent être traitées de manière efficace par des benzodiazépines, ainsi que par des anticonvulsivants tels que la phénytoïne ou l'acide valproïque (APA 1997). La carbamazépine ne doit pas être utilisée en association avec la clozapine du fait d'une potentialisation de risque de neutropénie et d'agranulocytose. De manière générale, une réduction des doses est recommandée en cas de crises convulsives, ou une substitution de la clozapine ou de la zotépine par un autre antipsychotique si l'option précédente n'est pas justifiée par des motifs cliniques ou symptomatiques.

**Effets secondaires cognitifs.** Même si le traitement antipsychotique peut améliorer les fonctions cognitives dans la schizophrénie, les difficultés mnésiques et les troubles cognitifs peuvent aussi être des effets secondaires du traitement antipsychotique, associés en particulier aux effets anticholinergiques des traitements antipsychotiques ou à l'utilisation d'anticholinergiques tels que le bipériden. Les troubles cognitifs pharmaco-induits ont été plus fréquemment rapportés avec les traitements antipsychotiques typiques (Harvey & Keefe 2001).

La sédation est un effet secondaire fréquent des APGs, ainsi que de plusieurs ASGs, et peut être liée aux effets antagonistes des récepteurs histaminique, adrénergique ou dopaminergique. La sédation survient plus fréquemment avec les antipsychotiques typiques de faible puissance et la clozapine. La sédation est plus marquée dans les phases initiales du traitement, car la plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs avec la poursuite du traitement. La réduction des doses journalières, le passage d'une prise fractionnée dans la journée à une prise unique le soir, le changement pour un antipsychotique moins sédatif peuvent être des stratégies efficaces pour réduire l'intensité de la sédation. On ne dispose pas de données systématiques concernant des interventions pharmacologiques spécifiques pour la sédation, mais la caféine peut constituer une option relativement sûre. Certains types de psychostimulants (par ex. le modafinil) ont aussi été utilisés pour traiter la somnolence. Cependant, il y a eu des cas décrits de toxicité de la clozapine en association avec le modafinil et d'autres traitements stimulants, et cette association médicamenteuse doit être envisagée et utilisée avec précaution. Si un traitement anticholinergique est nécessaire pour prévenir ou améliorer les SEP (par ex. sous traitement par APGs), et que des effets cognitifs surviennent sous ce traitement, une substitution par ASGs doit être envisagée.

### ***Obésité et gain de poids***

Les patients doivent être informés du risque de prise de poids au cours du traitement antipsychotique. La prise en charge d'une prise de poids pharmaco-induite chez des patients souffrant de schizophrénie doit prendre en compte les aspects physiopathologiques

multidimensionnels de ce phénomène. Le mode de vie et le comportement jouent un rôle important dans le contrôle du poids chez les patients psychiatriques. De ce fait, les médecins doivent encourager les patients à augmenter graduellement et par paliers leur activité physique, en association avec des régimes alimentaires afin d'aboutir à une balance énergétique négative (Ananth et al. 2004).

Malheureusement, les interventions psychologiques concernant la perte de poids paraissent avoir une faible efficacité chez les patients souffrant de schizophrénie, même si 5 essais de thérapie comportementale et de conseils diététiques antérieurs aux ASGs suggèrent que les patients souffrant de troubles psychiatriques peuvent changer leur style de vie et perdre du poids (Birt 2003). Les facteurs ayant un impact sur la prise en charge de la prise de poids sont les symptômes négatifs, les déficits cognitifs, un faible niveau de ressources, la préférence pour la nourriture hypercalorique, une altération de la satiété, le niveau de sédation et une capacité réduite à effectuer les actes de la vie quotidienne (par ex. faire les courses et la cuisine) (Sharpe & Hills 2003). Chez des patients hospitalisés traités par clozapine et ayant des anomalies physiques ou métaboliques pré-existantes, une restriction alimentaire a permis sur une période de 6 mois une perte de poids moyenne de 7,1 kg chez les hommes et 0,5 kg chez les femmes, comparativement à une prise de poids moyenne de 2,0 kg chez les hommes et 6,1 kg chez les femmes sans régime (Heimberg et al. 1995). Dans une structure de long séjour, un régime pauvre en lipides et en calories n'a pas permis de changement de poids sur une période de 2 ans, mais les sujets sous clozapine ou olanzapine ayant pris du poids ont pu le perdre avec un programme de conseil nutritionnel (Aquila & Emanuel 2000). Un programme éducatif pour des patients ambulatoires n'a pas permis de perte de poids pour les patients sous clozapine, alors que les patients sous olanzapine ont obtenu quelques bénéfices (Wirshing et al. 1999b). Dans une petite étude concernant des patients ambulatoires traités par olanzapine, un programme Weight Watcher avec 10 sessions hebdomadaires a permis une perte de poids modérée chez les hommes, mais rarement chez les femmes participant aux sessions (Ball et al. 2001). Une inversion réussie de la prise de poids induite par les antipsychotiques sur 6 mois a été décrite dans un groupe de patients bénéficiant d'un programme de perte de poids élaboré pour les patients souffrant de trouble psychiatrique avec des conseils diététiques, des programmes d'activité physique et de l'auto-surveillance (Centorrino et al. 2002). L'efficacité d'un programme intensif multimodal de prise en charge du poids, incluant des conseils sur l'activité physique, la nutrition et le comportement, a pu être démontrée par une perte de poids significative à 12 mois d'évolution chez des patients traités par différents atypiques appariés à un groupe témoin (Menza et al. 2004). Un programme de psychoéducation intensif avec des sessions hebdomadaires d'une heure, ciblé sur l'alimentation et l'activité physique, sur une durée de 4 mois, a montré dans le cadre d'un schéma expérimental randomisé sa supériorité pour

Recommandations du WFSBP pour Traitements Schizophrénie – CH II : Long Terme, trad. H. Verdoux 44

prévenir la prise de poids induite par l'olanzapine vis-à-vis des soins standards basés sur les conseils diététiques et l'exercice (Littrell et al. 2003). Une approche cognitivo-comportementale incluant 7 à 9 sessions individuelles et 10 sessions bi-hebdomadaires de groupe suivies de 6 sessions de groupe sur la maintenance du poids a permis une réduction significative de l'indice de masse corporelle moyen dans un petit groupe de patients ambulatoires traités par olanzapine ou clozapine, mais l'effet à long terme n'a pas été évalué (Umbricht et al. 2001). Une revue systématique des interventions comportementales en cas de prise de poids sous antipsychotiques, incluant 13 études, conclut que la restriction calorique dans un environnement protégé, des conseils structurés associés à une psychothérapie cognitivo-comportementale, des conseils sur le style de vie et la mise en place de renforcements positifs peuvent potentiellement permettre une perte de poids. Ce résultat est limité par les faiblesses méthodologiques des études, de plus seules 2 parmi les 7 études contrôlées ont obtenu des résultats significatifs (Werneke et al. 2003).

Même si les approches pharmacologiques, comme la réduction des doses ou la substitution par un ASGs induisant moins de prise de poids, peuvent représenter des interventions permettant une perte de poids, cette stratégie doit être mise en balance avec le risque de rechute lié au changement d'un traitement efficace (Sharpe & Hills 2003). Dans une étude en ouvert de 8 semaines, la substitution d'autres antipsychotiques par de l'aripiprazole a permis une perte de poids significative (Casey et al. 2003b). Dans une étude en ouvert incluant 12 patients stabilisés souffrant de schizophrénie, de trouble schizoaffectif ou de trouble bipolaire et présentant une prise de poids excessive sous olanzapine, la substitution par quetiapine a entraîné une perte de poids moyenne de 2,25 kg en 10 semaines (Gupta et al. 2004). Dans une étude en ouvert avec groupes parallèles pendant 6 semaines, la substitution par ziprasidone a entraîné une perte significative du poids pris sous rispéridone (changement moyen de 0,9 kg) et olanzapine (changement moyen de 1,8 kg) mais une faible augmentation (changement moyen 0,3 kg) dans un groupe de patients ambulatoires avec des symptômes persistants ou des effets secondaires invalidants (Weiden et al. 2003 a,b). Dans toutes ces études, aucune aggravation symptomatique n'a été observée. Dans une population non psychiatrique des traitements spécifiques pour l'obésité sont recommandés exclusivement dans le cadre d'un programme intégratif chez les patients avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, ou chez les patients ayant un IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup> et présentant d'autres facteurs de risque d'obésité ou de maladie associée à l'obésité (Zimmerman et al. 2003). Il n'existe qu'une étude de cas suggérant que l'adjonction à l'amisulpride d'orlistat, un inhibiteur des lipases réduisant l'absorption intestinale des lipides, entraîne une perte de poids modeste (Anghelescu et al. 2000). Une étude en ouvert portant sur 19 patients pédiatriques traités par olanzapine, rispéridone, quetiapine ou valproate a montré une diminution du poids moyen (2,9 kg au bout de 12 semaines) après l'adjonction d'un

Recommandations du WFSBP pour Traitements Schizophrénie – CH II : Long Terme, trad. H. Verdoux 45

traitement antidiabétique (metformine 500 mg 3 fois par jour) (Morrison et al. 2002). En revanche, aucun effet de la metformine n'a été mis en évidence chez 5 patients traités au long cours par halopéridol, fluphénazine, triflupérazine ou rispéridone (Baptista et al. 2001). Une perte de poids a été rapportée au bout de deux semaines dans une étude ouverte d'adjonction d'amantidine chez 10 patients traités par APGs (Correa et al. 1987). Cet effet a été confirmé par l'adjonction de 100-300 mg/j d'amantidine pendant 3 à 6 mois chez 12 patients ayant eu une prise de poids excessive sous olanzapine (Floris et al. 2001) et également dans une étude en double-insu contre placebo de 16 semaines chez 60 patients souffrant de schizophrénie, trouble schizoaffectif ou trouble bipolaire (Debert et al. 2005). L'amantidine est un agoniste dopaminergique qui peut aggraver les symptômes psychotiques (Ananth et al. 2004). Il a été rapporté que la nizatidine, un inhibiteur périphérique des récepteurs H<sub>2</sub>, induisait une perte de poids à la dose de 300mg/j chez un patient traité par olanzapine, en agissant probablement par l'induction d'une satiété rapide et par une réduction de la production d'acide gastrique et une augmentation de la cholecystokinine (Sachetti et al. 2000). Dans une étude de 8 semaines randomisée en double-insu contrôlée contre placebo, la réduction de poids sous nizatidine a été confirmée (perte de poids moyenne de 1 kg) (Atmaca et al. 2003), ainsi que l'interruption de la prise de poids chez les patients traités par quétiapine (Atmaca et al. 2004). Une autre étude randomisée contrôlée en double-insu portant chez des patients traités par olanzapine (5-20 mg/j) a montré une perte de poids significative après 4 semaines d'adjonction de nizatidine à la dose de 300 mg deux fois par jour, sans différence significative en terme de survenue d'effets secondaires (Cavazzoni et al. 2003), mais la différence n'était plus significative à 16 semaines. Dans une étude ouverte de 16 semaines randomisée, des effets positifs ont été observés sur la prévention de la prise de poids après adjonction de ranitidine (300-600 mg/j) à l'olanzapine (Lopez-Mato et al. 2003), tandis qu'aucun effet de la famotidine n'a été mis en évidence dans une étude en double-insu contrôlée contre placebo (Poyurovsky et al. 2004). Il existe 4 rapports de cas publiés montrant un bénéfice en terme de perte de poids lors de l'adjonction de l'anticonvulsivant topiramate au valproate, à la carbamazépine, à la quétiapine et à l'olanzapine (Birt 2003). De plus, le topiramate à la dose de 125 mg/j sur 5 mois a entraîné une perte de poids chez un patient traité par clozapine (Dursun & Devarajan 2000). Les produits anorexigènes tels que la phentermine, la chlorphentermine, la sibutramine ou la phénylpropanolamine doivent être utilisés avec prudence chez les personnes présentant des troubles psychiatriques à cause du risque d'exacerbation des symptômes psychotiques. De plus, l'adjonction de phentermine ou chlorphentermine chez des patients avec une prise de poids induite par la chlorpromazine (Sletten et al. 1967) et de phénylpropanolamine chez des patients traités par clozapine (Borovicka et al. 2002) n'ont pas montré d'effet significatif sur le gain de poids.

**Tableau IV. Options thérapeutiques de prise en charge des effets secondaires des antipsychotiques**

<i>Effets secondaires</i>	<i>Prévention</i>	<i>Traitement</i>
Prise de poids	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélectionner un antipsychotique avec le plus faible risque de prise de poids</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régime, activité physique</li> <li>- TCC ou psychoéducation</li> <li>- Substitution par un autre antipsychotique</li> <li>- Associer un antagoniste des récepteurs H2 (par ex., nizatidine, ranitidine)</li> <li>- Associer du topiramate</li> </ul>
Hyperlipidémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépister les facteurs de risque, doser le cholestérol et les triglycérides (TG)</li> <li>- Sélectionner un antipsychotique avec le plus faible risque d'induction d'hyperlipidémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge diététique, perte de poids</li> <li>- Traitements pharmacologiques spécifiques (par ex., hypocholestérolémiant)</li> <li>- Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'induction d'hyperlipidémie</li> </ul>
Diabète	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépister les facteurs de risque de diabète, doser la glycémie et dans certains cas l'hémoglobine glyquée</li> <li>- Sélectionner un antipsychotique avec le plus faible risque d'induction de diabète</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge diététique</li> <li>- Adresser à un diabétologue pour un traitement pharmacologique du diabète</li> <li>- Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'induction de diabète</li> <li>- Activité physique</li> </ul>
Hypotension orthostatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Débuter à faibles doses, augmenter les doses progressivement et par paliers</li> <li>- Sélectionner un antipsychotique avec un profil de faible blocage <math>\alpha</math>-adrénergique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration de dihydroergotamine per os (max. 6 mg/j) ou d'étiléfrine (20-60 mg/j)</li> <li>- Substitution par un autre antipsychotique (en fonction du profil de récepteurs)</li> </ul>
Allongement QTc	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélectionner un antipsychotique ayant le plus faible risque d'allongement du QTc</li> <li>- Evaluation des facteurs de risque cardiaque</li> <li>- Contrôler les interactions pharmacologiques</li> <li>- Contrôler l'EKG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si QTc &gt;480-520 ms ou ayant augmenté de plus de 60 ms nécessité de substitution par un autre antipsychotique</li> </ul>
Sécheresse bouche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prescrire de faibles doses</li> <li>- Sélectionner un antipsychotique avec le plus faible risque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Boire fréquemment de petites quantités d'eau</li> <li>- Bonbons ou chewing-gum sans sucre</li> <li>- Réduction des doses</li> </ul>

---

Hypersialorrhée	- Sélectionner l'antipsychotique avec le plus faible risque	- Administration de pirenzépine 25-50 mg/j - Réduction des doses (par ex de clozapine)
Dysfunction sexuelle	- Sélectionner un antipsychotique avec un risque absent ou faible d'augmentation de la prolactine. Evaluer les taux de prolactinémie	- Substitution par un antipsychotique avec un faible risque d'augmentation de la prolactine
Constipation	- Sélectionner un antipsychotique ayant le plus faible risque	- Régime, activité physique - Lactulose 5-10 g/j, ou macrogol 13-40 g/j, ou natriumpicosulfate 5 – 10 mg/j
Rétention urinaire	- Sélectionner un antipsychotique avec peu d'effets anticholinergiques	- Réduction des doses - Substitution par un autre antipsychotique - Administration de carbachole 1-4 mg/day per os si nécessaire 0,25 mg i.m. or s.c. - Administration de distigmine per os 2,5-5 mg/j
Leucopénie	- Surveiller la NFS	- En cas d'agranulocytose (<1000 neutrophiles) arrêter immédiatement l'antipsychotique - Se mettre en contact avec un hématologue - Prévenir les infections, surveiller la NFS - Dans certains cas, administration de GM-CSF/G-CSF - Le traitement par clozapine doit être interrompu si les leucocytes <3500 ou si les neutrophiles <1500

---

L'association de fluoxétine (20 mg/j dans un essai randomisé contrôlé et 60 mg/ dans un autre) en association avec l'olanzapine n'a pas montré d'effet significatif sur la perte de poids ou la prévention de la prise de poids par rapport au placebo (Poyurovsky et al. 2002 ; Bustillo et al. 2003). Un essai randomisé contrôlé de potentialisation de la clozapine (doses allant jusqu'à 250 mg/j) par la fluvoxamine (50 mg/j) a montré une perte de poids significative par rapport à la clozapine en monothérapie (doses allant jusqu'à 600 mg/j), après ajustement sur les taux de clozapine (Lu et al. 2004). L'adjonction de reboxétine chez des patients traités par olanzapine a permis une perte de poids significative par rapport au placebo dans une étude randomisée contrôlée (Poyurovsky et al. 2003).

**Recommandations.** Pour résumer, en dépit du fait que l'on ne dispose que de données limitées, du fait que les programmes de réduction de poids, incluant des éléments de TCC, entraînent une perte de poids significatif, les médecins doivent encourager les patients souffrant d'obésité à participer à des interventions psychologiques ciblées sur l'alimentation, l'activité physique et l'auto-surveillance (*Niveau C*). Si cette méthode échoue, il est approprié d'envisager la réduction des doses de l'antipsychotique en cours (*Niveau D*), ou de le substituer par un autre antipsychotique induisant moins de prise de poids, par ex. la ziprasidone, l'aripiprazole ou la quétiapine (*Niveau C*).

### **Effets secondaires métaboliques**

**Diabète.** Il existe des données sur le fait que la schizophrénie en elle-même est un facteur de risque indépendant pour une diminution de la tolérance au glucose, elle-même facteur de risque connu de survenue d'un diabète de type 2, et ceci, indépendamment du fait que les patients soient traités par antipsychotique (Ryan et al. 2003 ; Bushe & Holt 2004). Les interactions entre la schizophrénie et le diabète sont probablement multifactorielles et incluent des facteurs génétiques et environnementaux. Les études pharmacologiques ont mis en évidence une association entre diabète et antipsychotiques atypiques. Même si les études ne permettent pas de conclure de manière définitive, les traitements par olanzapine et clozapine sont associés au risque le plus élevé (Marder et al. 2004). En conséquence, une mesure de la glycémie à jeun doit être effectuée pour tous les patients avant de débiter un traitement antipsychotique, ou alternativement l'hémoglobine glyquée peut être mesurée (Marder et al. 2004). Les patients et leurs soignants doivent être informés des symptômes de diabète, et les patients doivent être régulièrement surveillés concernant la survenue de ces symptômes. Les risques et conséquences du diabète doivent être mis en balance avec le contrôle des symptômes psychotiques si on envisage une substitution avec un autre antipsychotique induisant moins de risque de diabète.

**Hyperlipidémie.** Les études rétrospectives et pharmacoépidémiologiques ont montré une fréquence augmentée d'hyperlipidémie chez les patients traités par certains antipsychotiques (en particulier clozapine et olanzapine) (par ex. Wirshing et al. 2002). Avant et pendant le traitement, les taux de cholestérol total, LDL et HDL cholestérol et enfin de triglycérides doivent être mesurés (Marder et al. 2004). Si les LDL sont supérieures à 130mg/dl le patient doit être adressé à un interniste pour évaluer si un traitement par hypocholestérolémiant doit être envisagé.

### **Autres effets secondaires**

**Hyperprolactinémie et dysfonction sexuelle.** Si on suspecte une hyperprolactinémie chez un patient, les taux de prolactine doivent être mesurés et la cause déterminée si elle n'est pas liée à une hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques (par ex. exclusion d'un adénome hypophysaire) (Marder et al. 2004). Quand l'hyperprolactinémie induite par les antipsychotiques est associée à des perturbations des cycles et du comportement sexuel, il faut envisager de changer le traitement par un antipsychotique n'induisant pas d'hyperprolactinémie. Si les signes et symptômes disparaissent et que les taux de prolactine se normalisent, un bilan endocrinien peut être évité. Le traitement à choisir est la substitution par un autre antipsychotique et l'administration de bromocriptine. La gynécomastie et le priapisme sont des complications rares du traitement antipsychotique.

**Effets secondaires cardiovasculaires.** La prise en charge de l'hypotension orthostatique inclut la réduction ou le fractionnement des doses d'antipsychotique, ou la substitution par un antipsychotique sans effets adrénergiques. Les patients présentant une hypotension posturale sévère doivent être mis en garde contre le fait de se lever brutalement et sans assistance, car cela peut entraîner des chutes avec fracture de hanche ou d'autres accidents, en particulier chez les personnes âgées. Une augmentation progressive des doses, en débutant par de faibles doses, et la surveillance des signes d'hypotension orthostatique, réduit le risque de complications liées à l'hypotension orthostatique. Les mesures utiles incluent le port de chaussettes de contention, l'augmentation de la ration de sel dans l'alimentation et l'information des patients présentant une hypotension posturale sévère qu'ils ne doivent pas se lever brutalement et sans assistance. La tachycardie due aux effets anticholinergiques sans hypotension peut être traitée par de faibles doses de  $\beta$ -bloquant à action périphérique (par ex. aténolol) (Miller 2002).

Tous les antipsychotiques peuvent induire des effets secondaires cardiaques (dose-dépendants) dont la fréquence est variable ; parmi les APGs, ceci s'applique essentiellement

aux phénothiazines (par ex. chlorpromazine, prométhazine, perazin et surtout thioridazine) et enfin au pimozide. Parmi les ASGs, on a montré que le sertindole et la ziprasidone augmentaient l'intervalle QT de manière significative. L'allongement du QTc (QTc intervalle > 500 ms) est associé à un risque de torsade de pointe pouvant conduire jusqu'à la fibrillation ventriculaire. Si ceci survient sous traitement neuroleptique, le traitement doit être interrompu et substitué par un antipsychotique exposant à un plus faible risque de troubles de la conduction cardiaque (Marder et al. 2004). Des publications de cas indiquent que la clozapine expose à un risque de myocardite survenant chez 1 sur 500 à 1 sur 10 000 personnes traitées. Si le diagnostic est probable, la clozapine doit être immédiatement arrêtée et le patient adressé en urgence à un interniste (Marder et al. 2004).

**Effets secondaires hématologiques.** L'agranulocytose est l'effet secondaire le plus sévère observé avec la clozapine et certains APGs (par ex chlorprothixene). Cependant, dans de rares cas, ce problème peut survenir avec d'autres antipsychotiques. Au cours du traitement par clozapine, des leucocytes < 2000/mm<sup>3</sup> ou des polynucléaires < 1000/mm<sup>3</sup> sont des indicateurs d'agranulocytose imminente ou actuelle ; le médecin doit immédiatement interrompre le traitement par clozapine, vérifier quotidiennement la NFS et les différentes lignées, surveiller les signes d'infection et envisager une ponction médullaire et un isolement si la granulopoïèse est déficiente. Des leucocytes < 3000/mm<sup>3</sup> ou des polynucléaires < 1000-1500/mm<sup>3</sup> indiquent un risque élevé d'agranulocytose, le médecin doit immédiatement interrompre le traitement par clozapine, vérifier quotidiennement la NFS et les différentes lignées, et surveiller les signes d'infection. Si lors des NFS ultérieures, les leucocytes sont de 3000-3500/mm<sup>3</sup> et les polynucéaires > 1500/mm<sup>3</sup>, la NFS doit être répétée avec une mesure des différentes lignées deux fois par semaine jusqu'à ce que les leucocytes soient à nouveau > 3500/mm<sup>3</sup>.

**Autres.** L'*hypersialorrhée* et le fait de baver surviennent relativement fréquemment avec la clozapine et sont essentiellement dus à une diminution d'élimination de la salive par défaut de déglutition, ou peut être par une stimulation des récepteurs cholinergiques muscariniques M4 ou des récepteurs  $\alpha$  adrénergiques (Rabinowitz et al. 1996). Les options thérapeutiques pour l'hypersialorrhée incluent l'administration de pirenzepine 25-50 mg/j et la diminution des doses de clozapine dans la mesure du possible.

*Les effets allergiques et dermatologiques*, incluant la photosensibilisation, surviennent peu fréquemment mais sont plus souvent observés avec les phénothiazine de faible puissance. Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de s'exposer au soleil et utiliser des crèmes solaires protectrices d'indice élevé (APA 2004).

*Les effets hépatiques*, tel qu'une augmentation des enzymes hépatiques, peuvent être induits par plusieurs antipsychotiques, cet effet étant le plus souvent asymptomatique. L'hépatotoxicité directe ou l'ictère cholestatique surviennent très rarement et sont particulièrement associés aux phénothiazines de faible puissance (APA 2004). Des études portant sur l'olanzapine ont rapporté des augmentations discrètes et réversibles des enzymes hépatiques.

*Les effets ophtalmologiques* liés à l'accumulation de pigments dans la cornée et le cristallin, des rétinopathies, des oedèmes de la cornée, des troubles de l'accommodation et des glaucomes ont été décrits comme effets secondaires des antipsychotiques. Afin de prévenir les rétinopathies pigmentaires, les opacités de la cornée et les cataractes, les patients traités par thioridazine ou chlorpromazine doivent avoir un examen ophtalmologique régulier (environ tous les deux ans pour les patients ayant une dose cumulée de plus de 10 ans) ; la dose maximum recommandée de thioridazine est de 800 mg/j (APA 2004). Comme des cataractes ont été observées chez des chiens beagles traités par quétiapine, les psychiatres devraient poser des questions concernant la qualité de la vision de loin et une vision trouble, et ils devraient adresser le patient pour une évaluation ophtalmologique annuelle ou tous les deux ans (Marder et al. 2004).

*Des problèmes urinaires* tels qu'une rétention urinaire et une incontinence urinaire peuvent être provoqués, en particulier par les antipsychotiques avec un fort potentiel anticholinergique tels que les phénothiazines, ou ceux ayant un effet cholinergique. Les problèmes de rétention urinaire aiguë peuvent être traités par de faibles doses de carbachole.

*La sécheresse de la bouche et des yeux*, et la constipation peuvent être induits par une stimulation adrénergique et cholinergique, et sont souvent décrits dans les traitements par APGs. On peut conseiller aux patients d'utiliser du chewin-gum ou des bonbons sans sucre pour la sécheresse de la bouche. Pour traiter la constipation, il faut conseiller aux patients de boire d'avantage, et dans certains cas l'administration de lactulose peut être utile.

En général, les patients souffrent des effets secondaires végétatifs essentiellement à l'introduction du traitement antipsychotique ou à l'augmentation des doses.

## **Psychothérapie et interventions psychosociales dans le contexte du traitement à long terme**

La stratégie cible dans le traitement à long terme de la schizophrénie doit être l'association d'un traitement antipsychotique à long terme et de procédures psycho- et socio-thérapeutiques, afin que le risque de rechute soit d'autant plus réduit et l'évolution d'autant meilleure (NICE 2002 ; APA 2004).

Comme mentionné précédemment, ces recommandations sont centrées sur les traitements biologiques (somatiques) de la schizophrénie. De ce fait, les approches psychothérapeutiques et psychosociales associées à la pharmacothérapie et leur utilité dans le traitement à long terme ne seront que brièvement résumées. Aucune évaluation systématique de leur efficacité n'a été faite ici et les recommandations basées sur les preuves sont restreintes aux points principaux des recommandations, méta-analyses et revues systématiques. Les interventions liées à des caractéristiques particulières des systèmes de soin ne sont pas incluses car ces options diffèrent fortement selon les cultures et les pays, et sont donc difficiles à résumer dans des recommandations internationales. Les approches psychothérapeutiques et psychosociales peuvent être particulièrement bénéfiques dans le traitement de la schizophrénie, en particulier après la période de stabilisation, dans les phases de rémission et de stabilité.

### ***Psychothérapie***

Plusieurs approches psychothérapeutiques ont été utilisées dans le traitement à long terme. Les buts des méthodes de traitement psychologique dans la schizophrénie sont d'améliorer la gestion du stress, de réduire les effets adverses des facteurs de stress externes, d'améliorer la qualité de vie, d'atténuer les symptômes de la maladie et enfin de promouvoir et améliorer les outils de communication du patient et sa capacité à s'adapter à sa maladie. La psychothérapie doit prendre en compte les facteurs biologiques impliqués dans la schizophrénie et doivent avoir pour objectif de permettre au patient de s'adapter au trouble et à ses conséquences (accepter les rechutes, se prendre en charge, gérer les problèmes). En particulier dans des programmes thérapeutiques de longue durée (plus de 3 mois ou plus de 10 sessions thérapeutiques sur 6 mois), la TCC a montré son efficacité dans la réduction du taux de rechute, dans la réduction des symptômes psychotiques et dans l'amélioration de l'état mental (*Niveau A*) (NICE 2002). On dispose de données montrant que la TCC peut réduire les symptômes chez les patients souffrant de schizophrénie jusqu'à un an de suivi. La TCC peut aussi améliorer l'insight et l'adhésion au traitement médicamenteux et avoir un effet positif sur le fonctionnement social (NICE 2002).

Concernant la remédiation cognitive, se focalisant sur l'amélioration d'un déficit cognitif particulier, on dispose de données limitées portant sur l'amélioration de la mémoire visuelle, verbale et du raisonnement non-verbal. Dans une étude randomisée contrôlée d'une durée de 2 ans, la remédiation cognitive a montré son efficacité vis-à-vis de certains domaines neurocognitifs, de la cognition sociale et de l'adaptation sociale par rapport à une thérapie de soutien renforcée (Hogarty et al. 2004). Cependant, du fait des données limitées concernant l'efficacité de la remédiation cognitive, cette approche n'est pas recommandée en routine pour le traitement de la schizophrénie (NICE 2002).

Les données concernant l'efficacité de la psychoéducation font l'objet de débats. Une méta-analyse n'a retrouvé que des preuves limitées montrant que la psychoéducation, comparée au traitement standard, améliorait l'état mental et l'adhésion au traitement au cours du suivi mais n'avait pas d'effet sur le taux de rechute (NICE 2002). Une autre méta-analyse (Pekkala et & Merinder 2004) a mis en évidence une réduction significative des taux de rechute ou de réadmission, avec un effet supposé de la psychoéducation sur le bien être de la personne. De ce fait dans plusieurs recommandations, la psychoéducation est recommandée comme étant utile et devant faire partie des programmes thérapeutiques pour les patients souffrant de schizophrénie et troubles apparentés (Pekkala et & Merinder 2004). La psychoéducation doit informer les patients et leurs proches sur la maladie et ses traitements, promouvoir leur compréhension de la maladie, les encourager à se responsabiliser dans la gestion de la maladie et les soutenir dans leur prise en charge de la maladie (par ex. Bäuml & Pitschel-Walz 2003).

Du fait de la disponibilité limitée des autres interventions psychologiques ayant prouvé leur efficacité, et des préférences de nombreux patients, la plupart des recommandations recommandent la psychothérapie de soutien/conseil pour la schizophrénie (DGPPN 1998 ; NICE 2002 ; APA 2004). Une écoute empathique et bienveillante contribue à une alliance thérapeutique (NICE 2002). Les familles doivent être impliquées et participer le plus possible dans un processus de traitement collaboratif. Des études ont montré que des membres de la famille ayant une faible connaissance des manifestations comportementales de la schizophrénie peuvent être très critiques ou surprotectrices, et que ces comportements peuvent augmenter le risque de rechute (par ex. Brown et al. 1972 ; Bebbington & Kuipers 1994).

La psychothérapie psychodynamique n'est pas recommandée dans la plupart des recommandations concernant les patients souffrant de schizophrénie du fait de l'absence d'études randomisées contrôlées et son indication est restreinte aux patients stabilisés du fait du risque potentiel d'exacerbation des symptômes psychotiques (par ex. DGPPN 1998 ; Lehman & Steinwachs 1998 ; NICE 2002). Les interventions psychodynamiques doivent être des interventions de soutien et peuvent alors apporter des bénéfices individuels (Gottdiener & Haslam 2002).

Plusieurs études cliniques et quelques revues sont en faveur de l'efficacité d'un entraînement aux compétences sociales (APA 2004), même si une méta-analyse a montré que les données étaient insuffisantes pour montrer que l'entraînement aux compétences sociales réduisait les taux de rechute ou améliorait la qualité de vie, comparativement aux autres interventions incluant le traitement standard (NICE 2002).

## **Interventions psychosociales**

**Les interventions familiales** sont proposées comme traitement adjuvant au traitement médicamenteux et ont montré une réduction des taux de stress au sein de la famille ainsi qu'une diminution des taux de rechute (*Niveau A*) (Pharoah et al. 2004). De plus, les interventions familiales favorisent l'observance du traitement et peuvent améliorer le dysfonctionnement social général et le niveau d'émotions exprimées au sein de la famille. La plupart des recommandations recommandent des interventions familiales dans le traitement de la schizophrénie (NICE 2002 ; APA 2004).

**Les soins intensifs dans la communauté** (NDT : pour *Assertive Community Treatment, ACT*), incluant la gestion individuelle des patients (NDT : pour *case management*) et des interventions thérapeutiques actives par une équipe utilisant une approche intégrative, entraînent une réduction des taux de rechute et l'amélioration du fonctionnement social (NICE 2002).

**En général, la réhabilitation psychosociale** a pour objectif d'optimiser le niveau de « rétablissement » des individus souffrant de schizophrénie grâce à l'utilisation d'une large gamme d'interventions psychosociales, renforçant les soutiens et ressources disponibles dans la communauté, grâce à une collaboration avec les patients et leurs aidants naturels, et enfin grâce à une mise en exergue sur le fonctionnement plus que sur les symptômes. On tente d'améliorer et d'optimiser les performances dans le fonctionnement social, professionnel, scolaire et familial afin d'obtenir la meilleure qualité de vie et la meilleure productivité possibles pour des personnes souffrant de schizophrénie. La réhabilitation professionnelle peut inclure des emplois protégés, avec des durées de travail journalier réduites pour des patients qui ne sont pas prêts à avoir un emploi en milieu normal, elle peut également inclure du soutien professionnel, par exemple sous la forme de programme de soutien à l'emploi, et des emplois de transition basés sur la philosophie de l'auto-assistance et de la prise de contrôle (APA 1997 ; 2004).

**Les groupes d'entraide mutuelle** donnent aux patients et à leurs familles des responsabilités et un rôle actif croissant dans le processus thérapeutique. Leurs objectifs incluent l'accroissement de leur influence sur l'élaboration et la mise en place des traitements, l'indépendance vis-à-vis des professionnels de santé, la réduction de la stigmatisation associée à la maladie mentale, et des actions visant à obtenir des moyens suffisants pour le traitement et la recherche dans les maladies mentales (APA 1997 ; DGPPN 1998).

### ***Recommandations.***

Pour résumer, le traitement à long terme des patients souffrant de schizophrénie doit comporter un ensemble complet d'options thérapeutiques incluant les traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et psychosociaux. Des composantes supplémentaires telles que des soins intégratifs peuvent contribuer à un meilleur pronostic, et à une amélioration du fonction social et de la qualité de vie. En plus du traitement antipsychotique, la psychoéducation, les interventions familiales et la TCC peuvent être les meilleures stratégies pour améliorer les symptômes psychotiques, le fonctionnement social, la qualité de vie et le bien être subjectif.

### **Remerciements**

Nous souhaitons remercier Jacqueline Klesing, Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, pour son aide générale et éditoriale dans la préparation de ces recommandations. La version préliminaire de ces recommandations a été envoyée à tous les Présidents des différentes sociétés nationales des sociétés de psychiatrie biologique, membres de la WFSBP. Nous remercions les Présidents qui nous ont envoyé leurs commentaires sur ces recommandations.

## References

- Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. 2001. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 179:290-299.
- Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, Beauclair L. 2002. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 22:20-25.
- Altamura AC, Curry SH, Montgomery S, Wiles DH. 1985. Early unwanted effects of fluphenazine esters related to plasma fluphenazine concentrations in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berlin)* 87(1):30-33.
- Altamura AC, Colacurcio F, Mauri MC, Moro AR, De Novellis F. 1990. Haloperidol decanoate in chronic schizophrenia: A follow-up study of 12 months with plasma levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14:25-35.
- Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montresor C, Fumagalli S, Mundo E. 2003. Intramuscular preparations of antipsychotics (uses and relevance in clinical practice). *Drugs* 63(5):493-512.
- American Psychiatric Association. 1997. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154(Suppl 4):1-63.
- American Psychiatric Association. 2001. The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. *Am J Psychiatry* 161(Suppl 2):1-114.
- Ananth J, Djenderedjian A, Beshay M, Kamal M, Kodjian A, Barriga C. 1987. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia. *Curr Ther Res* 42:111-114.
- Ananth J, Venkatesh R, Burgoyne K, Gadasalli R, Binford R, Gunatilake S. 2004. Atypical antipsychotic induced weight gain: pathophysiology and management. *Ann Clin Psychiatry* 16(2):75-85.
- Angelescu I, Klawe C, Benkert O. 2000. Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 20(6):716-717.
- Aquila R, Emanuel M. 2000. Interventions for weight gain in adults treated with novel antipsychotics. *Primary Care Companion J Clin Pract* 2:20-23.
- Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. 2000. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis* 188:50-53.
- Arato M, O'Connor R, Meltzer HY. 2002. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: The Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:207-215.
- Arvanitis LA, Miller BG (The Seroquel Trial 13 Study Group). 1997 Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 42:233-246.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. 2003. Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 18(6):457-461.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Kilic N. 2004. Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 19(1):37-40.
- Awad AG, Voruganti LNP. 2004. Impact of atypical antipsychotics on quality of life in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 18(13):877-893.
- Ball MP, Coons VB, Buchanan RW. 2001. A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv* 52(7):967-969.
- Baptista T, Hernandez L, Prieto LA, Boyero EC, de Mendoza S. 2001. Metformin in obesity associated with antipsychotic drug administration: A pilot study. *J Clin Psychiatry* 62(8):653-655.
- Barnas C, Stuppach CH, Miller C, Haring C, Sperner-Unterweger B, Fleischhacker WW. 1992. Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevalingly negative symptoms. A double-blind trial vs. haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 7:23-27.
- Bäumli J, Pitschel-Walz G. 2003. Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. Konsensuspapier der Arbeitsgruppe 'Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. Stuttgart: Schattauer.
- Bebbington P, Kuipers L. 1994. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: An aggregate analysis. *Psychol Med* 24:707-718.

- Berk M, Ichim C, Brook S. 2001. Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16(2):87-92.
- Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Horowitz TL, Lieberman JA. 2002. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159:1018-1028.
- Birt J. 2003. Management of weight gain associated with antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry* 15(1):49-58.
- Borovicka MC, Fuller MA, Konicki PE, White JC, Steele VM, Jaskiw GE. 2002. Phenylpropanolamine appears not to promote weight loss in patients with schizophrenia who have gained weight during clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 63(4):345-348.
- Bradford DW, Perkins DO, Lieberman JA. 2003. Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs* 63(21):2265-2283.
- Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT. 1994. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:20-26.
- Brown GW, Birley JL, Wing JK. 1972. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: A replication. *Br J Psychiatry* 121:241-258.
- Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. 1996. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:1625-1627.
- Buckley PF. 2004. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine. *Hum Psychopharmacol* 19:121-124.
- Bushe C, Holt R. 2004. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 184(Suppl 47):S67-71.
- Bustillo JR, Lauriello J, Parker K, Hammond R, Rowland L, Bogenschutz M, Keith S. 2003. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology* 28(3):527-529.
- Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. 1995. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A metaanalysis. *Int Clin Psychopharmacol* 10(4):207\_ 213. WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia 33
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. 2000. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30:314-321.
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphas LD. 1985. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 11:440-452.
- Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF. 1999. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(2):299-303.
- Carriere P, Bonhomme D, Lemperiere T. 2000. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: Results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 15(5):321-329.
- Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, AliMW, Jody D, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. 2003. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berlin)* 166(4):391-399.
- Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. 1990. Neuroleptic effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 16:477-499.
- Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, Breier A, Allison DB. 2003. Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 13(2):81-85.
- Centorrino F, Wurtzman JJ, Duca KK, Kelleher JP, Fellman VH, Berry JM, Guay DM, Romeling M, Tardivo J, Kidwell JE, Fogarty KV. 2002. Comprehensive weight loss program for overweight subjects treated with atypical antipsychotics. Poster presented at 155th APA Annual Meeting, May 18-23, Philadelphia, PA.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. 2001. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 158:518-526.
- Cheer SM, Wagstaff AJ. 2004. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 18(3):173-199.
- Cohen E, Bernardo M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls-Sole, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomena FJ. 1999. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(1):129-130.

- Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W, Amisulpride Study Group. 2000. Long-term safety and efficacy of amisulpride in sub-chronic or chronic schizophrenia. *Int J Clin Psychopharmacol* 15(1):13-22.
- Conley RR, Mahmoud R. 2001. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 158:765-774.
- Cookson IB. 1987. The effects of a 50% reduction of cis(z)- flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients maintained on a high dose regime. *Int Clin Psychopharmacol* 2:141-149.
- Cooper SJ, Butler A, Tweed J, Welch C, Raniwalla J. 2000. Zotepine in the prevention of recurrence: A randomised, double-blind, placebo-controlled study for chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)* 150:237-243.
- Correa N, Opler LA, Kay SR, Birmaher B. 1987. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 7(2):91-95.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. 2004. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: A systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161:414-425.
- Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. 1986. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 148:120-127.
- Csernansky JG, Tacke U, Rusen D, Hollister LE. 1988. The effect of benzodiazepines on tardive dyskinesia symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 8:154-155.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. 2002. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *New Engl J Med* 346:16-22.
- Danion JM, Rein W, Fleurot O, Amisulpride Study Group. 1999. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Am J Psychiatry* 156:610-616.
- David AS, Adams C. 2001. Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes. *Health Technol Assessments* 5(34):1-61.
- Davis JM. 1975. Overview: Maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 132:1237-1245.
- Davis JM, Barter JT, Kane JM. 1989. Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 5th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. Pp 1591-1626.
- Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. 1991. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 7:111-120.
- Davis J M, Kane JM, Marder SR, Brauzer B, Gierl B, Schooler N, Casey DE, Hassan M. 1993. Dose response of prophylactic antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 54(Suppl):24-30.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. 2003. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60:553-564.
- Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, Trzaskoma QN, Carlson CD, Bymaster FP, Wiener K, Floris M, Breier A. 2005. Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(1):13-21.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), editors. 1998. *Praxisleitlinien in der Psychiatrie und Psychotherapie*. Band 1, Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff.
- Dixon LB, Lehman AF, Levine J. 1995. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 21(4):567-577.
- Dossenbach MR, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L, Uglesic B, Tollefson GD, Grundy SL, Friedel P, Jakovljevic MM; Olanzapine HGCH Study Group. 2004. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:311-318.
- Dossenbach M, Arango-Davila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O, Leadbetter J, Assuncao S. 2005. Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month followup of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 66(8):1021-1030.
- Dufresne RL, Valentino D, Kass DJ. 1993. Thioridazine improves affective symptoms in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 29:249-255.
- Dursun SM, Devarajan S. 2000. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss. *Can J Psychiatry* 45(2):198.
- Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. 1996a. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 22:15-25.

- Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. 1996b. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 32:683-697.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. 2005. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 6:132-191.
- Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. 1990. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 10:12-21.
- Fleischhacker WW, Eerdekens M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. 2003. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: A 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 64(10): 1250-1257.
- Floris M, Lejeune J, Deberdt W. 2001. Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(2):181-182.
- Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. 1997. Conventional versus atypical neuroleptics: Subjective quality of life in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 170:422-425.
- Gaebel W, Jaßner M, Frommann N, Pietzcker A, Köpcke W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J. 2002. First vs. multiple episode schizophrenia: Two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr Res* 53:145-159.
- Gaebel W, Møller HJ, Buchkremer G, Ohmann C, Riesbeck M, Wolwer W, Von Wilmsdorff M, Bottlender R, Klingberg S. 2004. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia - Study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254(2): 129-140.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. 2000. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 321(7273):1371-1376.
- Gerlach J, Rye T, Kristjansen P. 1978. Effect of baclofen on tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berlin)* 56:145-151.
- Gilbert PL., Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. 1995. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 52:173-88.
- Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. 1995. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)* 117:417-423.
- Gottdiener WH, Haslam N. 2002. The benefits of individual psychotherapy for people diagnosed with schizophrenia: A meta-analytic review. *Eth Hum Sci Serv* 4:163-187.
- Gottdiener WH, Haslam N. 2003. A critique of the methods and conclusions in the patient outcome research team (PORT) report on psychological treatments for schizophrenia. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry* 31(1):191-208.
- Green MF. 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321-330.
- Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Liberman RP, Mintz J. 2002. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 51:972-978.
- Gregorakos L, Thomaidis T, Stratouli S, Sakayanni E. 2000. The use of clonidine in the autonomic overactivity in neuroleptic malignant syndrome. *Clin Auton Res* 10:193-196.
- Grove GA, Crayton JW, Klass DB, Evans H, Strizich M. 1979. Lithium in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 136:454-455.
- Gupta S, Masand PS, Virk S, Schwartz T, Hameed A, Frank BL, Lockwood K. 2004. Weight decline in patients switching from olanzapine to quetiapine. *Schizophr Res* 70:57-62.
- Gureje O, Miles W, Keks N, Grainger D, Lambert T, McGrath J, Tran P, Catts S, Fraser A, Hustig H, Andersen S, Crawford AM. 2003. Olanzapine vs risperidone in the management of schizophrenia: A randomized double-blind trial in Australia and New Zealand. *Schizophr Res* 61(2-3):303-314.
- Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H, Eichhammer P. 2004. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med* 34(7):1157-1163.
- Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM Jr. 1998. Olanzapine versus placebo and haloperidol: Quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 18:41-49.

- Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. 1999. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics* 15(5):469-480.
- Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A. 2000. Functional outcomes in schizophrenia: A comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 15:245-255.
- Harrison TS, Goa KL. 2004. Long-acting risperidone. A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 18(2):113-132.
- Harvey PD, Keefe RS. 2001. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 158(2):176-184.
- Harvey PD, Siu CO, Romano S. 2004. Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of the cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology (Berlin)* 172(3):324-332.
- Heimberg C, Gallacher F, Gur RC, Gur RE. 1995. Diet and gender moderate clozapine-related weight gain. *Hum Psychopharmacol* 10:367-371.
- Hertling I, Philipp M, Dvorak A, Glaser T, Mast O, Beneke M, Ramskogler K, Saletu-Zyhlarz G, Walter H, Lesch OM. 2003. Flupenthixol versus risperidone: Subjective quality of life as an important factor for compliance in chronic schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 47(1):37-46.
- Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. 2002. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 63:516-523.
- Hoffmann RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. 2000. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 355(9209): 1073-1075.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. 2003. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 60(1):49-56.
- Hogarty GE, McEvoy JP, Munetz M, DiBarry AL, Bartone P, Cather R, Cooley SJ, Ulrich RF, Carter M, Madonia MJ. 1988. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 45:797-805.
- Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, Kechavan M, Cooley S, DiBarry AL, Garrett A, Parepally H, Zoretich R. 2004. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour. *Arch Gen Psychiatry* 61(9):866-876.
- Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, Marttunen M, Naukkarinen H. 2004. Left prefrontal repetitive transcranial WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia 35 magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 30(2):429-434.
- Huber TJ, Schneider U, Rollnik JD. 2003. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *J Psychiatry Res* 120(1):103-105.
- Huq ZU; RIS-GBR-32 Investigators. 2004. A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24(2):220-224.
- Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. 2004. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. 1982. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39:70-73.
- Kane JM, Rifkin A, Woerner M, Reardon G, Sarantokos S, Schiebel D, Ramos-Lorenz J. 1983. Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 40:893-896.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. 1988. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-796.
- Kane JM, Marder SR, Schooler NR, Wirshing WC, Umbricht D, Baker RW, Wirshing DA, Safferman A, Ganguli R, McMeniman M, Borenstein M. 2001. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: A 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch Gen Psychiatry* 58:965-972.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, editors. 2003a. The Expert Consensus Guideline Series. Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry* 63(Suppl 12):1-100.
- Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. 2003b. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 160(6):1125-1132.

- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, Archibald D, Ingenito G, Marcus R, Pigott T. 2003. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for longterm maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 6:325-337.
- Kasper S, Brecher M, Fitton L, Jones AM. 2004. Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the open-label treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 19:281-289.
- Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. 2004. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 161(6):985-995.
- Kirli S, Caliskan M. 1998. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizo-phrenia. *Schizophr Res* 33:103-111.
- Kissling W, editor. 1991. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin: Springer.
- Klein E, Kolsky Y, Puyarovsky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. 1999. Right prefrontal slow repetitive magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 46:1451-1454.
- Kujawa MJ, McQuade RD, Jody DN, Carson WH, Abou-Gharbia N, Iwamoto T, Archibald DG, Stock EG. 2004. Long-term weight effects of aripiprazole vs. olanzapine in a 26-week, double-blind study. Poster XXIVth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Paris, France, June 20-24.
- Kutcher S, Williamson, Mackenzie S, Marton P, Ehrlich M. 1989. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: A double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 9:403-406.
- Lecrubier Y. 2002. Amisulpride: Progress and outcomes. *Curr Med Res Opin* 18(Suppl 3):S18-22.
- Lee MS, Kim YK, Lee SK, Suh KY. 1998. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 18:399-403.
- Lehman AF, Steinwachs DM and PORT Co-investigators. 1998. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 24:1-10.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. 1999. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 35:51-68.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. 2003a. New generation antipsychotics versus low potency conventional antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361(9369):1581-1589.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. 2003b. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 160:1209-22.
- Leucht S, Kissling W, McGrath J. 2004. Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 65:177-186.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. 2005. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 353(12):1209-1223.
- Lima AR, Weiser KVS, Bacaltchuk J, Barnes TRE. 2004. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabusat L. 1994. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol* 14:201-204.
- Littrell KH, Hilligoss NM, Kirshner CD, Petty RG, Johnson CG. 2003. The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh* 35(3):237-241.
- Lopez-Mato A, Rovner J, Illa G, Vieitez A, Boullosa O. 2003. [Randomized, open label study on the use of ranitidine at different doses for the management of weight gain associated with olanzapine administration]. *Vertex* 14(52):85-96.
- Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. 2004. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 65:766-771.

- Mahmoud R, Engelhart L, Ollendorf D, Oster G. 1999. The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): A model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 60(Suppl 3):42-47.
- Maier W, Möller HJ. 2005. Metaanalyses - Highest level of empirical evidence? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* in press.
- Marder SR, Meibach RC. 1994. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:825-835.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, Lieberman J, Schooler NR. 2002. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 28(1):5-16.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T. 2003. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 61:123-136.
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT Jr, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S. 2004. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161(8):1334-1349.
- McCreadie RG, Wiles D, Grant S, Crockett GT, Mahmood Z, Livingston MG, Watt JA, Greene JG, Kershaw PW, Todd NA (Scottish Schizophrenia Research Group). 1989. The Scottish first episode schizophrenia study: VII. Two-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 80:597-602.
- McGorry P, Killackey E, Elkins K, Lambert M, Lambert T for the RANZCP Clinical Practice Guideline Team for the treatment of schizophrenia. 2003. Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. *Australasian Psychiatry* 11(2):136-147.
- McGrath JJ, Soares-Weiser KVS. 2004. Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DG, Johnstone EC, Ebmeier KP. 2004. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127(1-2):9-17.
- Melamed E, Achiron A, Shapira A, Davidovitz S. 1991. Persistent and progressive parkinsonism after discontinuation of chronic neuroleptic therapy: An additional tardive syndrome? *Clin Neuropharmacol* 14:273-278.
- Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. 1989. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology (Berlin)* 99(Suppl): S68-72.
- Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. 2004. Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry* 65(4):471-477.
- Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. 1999. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 60(10):649-657.
- Miller DD. 2000. Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry* 61(Suppl 8):14-17.
- Mishara AL, Goldberg TE. 2004. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55(10):1013-1022.
- Möller HJ. 2000. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: Methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry* 1:75-91.
- Möller HJ. 2003. Management of the negative symptoms of schizophrenia. New treatment options. *CNS Drugs* 17(11):793-823.
- Möller HJ. 2004a. Novel antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 5:9-19.
- Möller HJ. 2004b. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:108-116.
- Möller HJ, Riedel M, Müller N, Fischer W, Kohnen R. 2004. Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: A randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry* 37(6):270-278.
- Möller HJ. 2005a. Antidepressive effects of traditional and second generation antipsychotics: A review of the clinical data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255(2):83-93.
- Möller HJ. 2005b. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: Two different pharmacological mechanisms? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255(3):190-201.

- Möller HJ. 2005c. Occurrence and treatment of depressive comorbidity/cosyndromality in schizophrenic psychoses: Conceptual and treatment issues. *World J Biol Psychiatry* 6:247-263.
- Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. 2002. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs *Am J Psychiatry* 159(4):655-657.
- Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J; SOLIANOL Study Group. 2004. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 19:63-69.
- Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. 2001. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: The quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 23:1839-1854.
- Naber D, Riedel M, Klimke A, Vorbach EU, Lambert M, Kuhn KU, Bender S, Bandelow B, Lemmer W, Moritz S, Dittmann RW. 2005. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 111(2):106-115.
- Nahas Z, Molloy M, Risch SC, George MS. 2000. TMS in schizophrenia. In: George MS, Belmaker RH, editors. *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press. pp 237-252.
- Nair NP, Yassa R, Ruiz-Navarro J, Schwartz G. 1978. Baclofen in the treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 135(12):1562-1563.
- National Institute for Clinical Excellence. 2003. *Core Interventions in the Treatment of Schizophrenia*. NICE, London, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- National Institute for Clinical Excellence. 2002. *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. Technology Appraisal Guidance No. 43, London, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Nisijima K, Ishiguro T. 1999. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT* 15:158-163.
- Pailliere-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. 1995. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 152:130-133.
- Pekkala E, Merinder L. 2004. Psychoeducation for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Peuskens J, van Baelen B, de Smedt C, Lemmens P. 2000. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 15:343-349.
- Pharoah FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. 2004. Family intervention for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Pichot P, Boyer P. 1989. Controlled double-blind multi-centre trial of low dose amisulpride versus fluphenazine in the WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia 37 treatment of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *Ann Psychiatrie* 3(3 bis):312-320.
- Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. 2003. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: A placebocontrolled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 64:1048-1056.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M. 2005. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57(2):188-191.
- Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I, Maayan R, Schneidman M, Fuchs C, Weizman A. 2002. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 159(6):1058-1060.
- Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C, Schneidman M, Faragian S, Weizman R, Weizman A. 2003. Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160(2):297-302.
- Poyurovsky M, Tal V, Maayan R, Gil-Ad I, Fuchs C, Weizman A. 2004. The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: A double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 14(4):332-326.
- Pujalte D, Bottai T, Hue B, Alric R, Pouget R, Blayac JP, Petit P. 1994. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 17:236-242.
- Rabinowitz J, Hornik T, Davidson M. 2001. Rapid onset of therapeutic effect of risperidone versus haloperidol in a double-blind randomized trial. *J Clin Psychiatry* 62:343-346.
- Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr. 1999. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res* 8:417-426.

- Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, Hall K, Hassett A, Macfarlane S, Mastwyk M, O'Connor DW, Opie J, Ames D. 2003. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry* 18(5):432-440.
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. 1999. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:241-247.
- Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. 2004. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 161:473-479.
- Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. 2000. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 11(18):4013-4015.
- Rollnik JD, Seifert J, Huber TJ, Becker H, Panning B, Schneider U, Emrich HM. 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in a patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Depress Anxiety* 13(2):103-104.
- Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. 1997. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *New Engl J Med* 337(12):809-815.
- Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Grabowski J, Douyon R, Thomas J, Henderson W, Charney D. 1998. Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Health Serv Res* 33(5 Pt 1):1237-1261.
- Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, Charney D (Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia). 1999a. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:88-93.
- Rosenheck R, Evans D, Herz L, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. 1999b. How long to wait for a response to clozapine: a comparison of time course of response to clozapine and conventional antipsychotic medication in refractory schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:709-719.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, Leslie D, Allan E, Campbell EC, Caroff S, Corwin J, Davis L, Douyon R, Dunn L, Evans D, Frecska E, Grabowski J, Graeber D, Herz L, Kwon K, Lawson W, Mena F, Sheikh J, Smelson D, Smith-Gamble V; Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. 2003. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 290(20):2693-2702.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP). 2003. Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. Draft only.
- Ryan MC, Collins P, Thakore JH. 2003. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(2):284-289.
- Sacchetti E, Guarneri L, Bravi D. 2000. H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 48(2):167-168.
- Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, Wang ZY. 1991. Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 27:381-384.
- Saleem P, Olie JP, Loo H. 2002. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: Advantage of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol* 17(1):1-8.
- Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, Kallioniemi H, Lehto H, Niemi H, Tuominen J, Ahola V, Syvalahti E. 1996. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 94:175-180.
- Sartorius N, Fleischhacker W, Gjerris A, Kern U, Knapp M, Leonhard BE, Lieberman A, López-Ibor JJ, van Raay B, Tornquist E, Twomey E. 2002. The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications \_ An update. *Curr Opin Psychiatry* 15(Suppl 1):S1-51.
- Schönfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, Buchler N, Wunderlich A, Spitzer M, Herwig U. 2004. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport* 15(10):1669-1673.
- Schooler NR. 1993. Reducing dosage in maintenance treatment of schizophrenia. Review and prognosis. *Br J Psychiatry (Suppl)*:58-65.

- Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, Matthews SM, Bellack AS, Glick ID, Hargreaves WA, Kane JM, Ninan PT, Frances A, Jacobs M, Lieberman JA, Mance R, Simpson GM, Woerner MG. 1997. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54:453-463.
- Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, McGorry PD, Van Hove I, Eerdeken M, Swyzen W, De Smedt G; Early Psychosis Global Working Group. 2005. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: A longterm randomized trial. *Am J Psychiatry* 162(5):947-953.
- Schutz G, Berk M. 2001. Risperidone add on therapy to haloperidol in the treatment of schizophrenia: A preliminary double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16(5):275-278.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 1998. Psychosocial Interventions in the Management of Schizophrenia. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN Publication Number 30, [www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html](http://www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html).
- Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y. 2002. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: Results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 27:1071-1081.
- Sharma T. 1999. Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotic in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 174(Suppl 38):44-51.
- Sharpe JK, Hills AP. 2003. Atypical antipsychotic weight gain: a major clinical challenge. *Aust NZ J Psychiatry* 37(6):705-709.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. 1999. Developing guidelines. *Br Med J* 318:593-596.
- Silver H, Nassar A. 1992. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: An add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 31:698-704.
- Silver H, Shmugliakov N. 1998. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: Evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 18:208-211.
- Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. 2000. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: A placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 15:257-261.
- Silver H, Nassar A, Aharon N, Kaplan A. 2003. The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 18:87-92.
- Silver H. 2003. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18:305-313.
- Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. 1991. Antidepressant for substance-abusing schizophrenic patients: A minireview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15:1-13.
- Siris SG. 2000. Depression in schizophrenia: Perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 157:1379-1389.
- Siris S, Pollack S, Bermanzohn P, Stronger R. 2000. Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res* 44:187-192.
- Sletten IW, Ognjanov V, Menendez S, Sundland D, el-Toumi A. 1967. Weight reduction with chlorphenetermine and phenmetrazine in obese psychiatric patients during chlorpromazine therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 9(11):570-575.
- Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Moore J. 1975. A placebocontrolled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 132:1315-1317.
- Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG (Seroquel Study Group). 1997. Quetiapine in patients with schizophrenia: A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 54:549-557.
- Soares-Weiser K, Rathbone J. 2004. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Soares KVS, McGrath JJ, Deeks JJ. 2004. Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Soares KV, McGrath JJ. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Speller JC, Barnes TRE, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. 1997. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms: Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry* 171:564-568.

- Spina E, De Domenico P, Ruello C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, Di Rosa AE, Caputi AP. 1994. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 9(4):281-285.
- Spivak B, Shabash E, Sheitman B, Weizman A, Mester R. 2003. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: An open, nonrandomized, 6-month study. *J Clin Psychiatry* 64(7):755-760.
- Supprian T. 2004. Therapie. In: Assion HJ, Volz HP, Hrsg. *Malignes neuroleptisches Syndrom*. Stuttgart, New York: Thieme. pp 28-34.
- Susman VI. 2001. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q* 72:325-336.
- Tammenmaa IA, McGrath JJ, Sailas E, Soares-Weiser K. 2004. Cholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao XM. 1994. Clozapine in tardive dyskinesia: Observations from human and animal model studies. *J Clin Psychiatry* 55(Suppl B):102-106.
- Thaker GK, Tamminga CA, Alphas LD, Lafferman J, Ferraro TN, Hare TA. 1987. Brain gamma-aminobutyric-acid abnormality in tardive dyskinesia: Reduction in cerebrospinal fluid GABA levels and therapeutic response to GABA agonist treatment. *Arch Gen Psychiatry* 44:522-529.
- Tharyan P, Adams CE. 2004. Electroconvulsive therapy for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Thornley B, Rathbone J, Adams CE, Awad G. 2004. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. 1997. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 154:457-465.
- Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. 1998. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: A prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 55:250-258.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. 1997. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17(5):407-418.
- Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Wently AL, Beasley CM. 1998. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 172:499-505.
- Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. 1998. d-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:1081-1089.
- Umbricht D, Flury H, Bridler R. 2001. Cognitive behaviour therapy for weight gain. *Am J Psychiatry* 158(6):971.
- Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. 2002. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159:255-262.
- Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. 2000. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 43(2-3):135-145.
- Voruganti L, Cortese L, Owyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. 2002. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: Results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 57(2-3):201-208.
- Waehrens J, Gerlach J. 1980. Antidepressant drugs in anergic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 61:438-444.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. 1999. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 156:990-999.
- Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. 2001. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 179:300-307.
- Walker P, Soares KVS. 2004. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
- Wang HC, Hsieh Y. 2001. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with subcutaneous apomorphine monotherapy. *Mov Disord* 16:765-767.
- Weber SR, Dufresne RL, Becker RE, Mastrati P. 1983. Diazepam in tardive dyskinesia. *Drug Intell Clin Pharmacy* 17:523-527.

- Weiden PJ, Simpson GM, Potkin G, O'Sullivan RL. 2003a. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64:580-588.
- Weiden PJ, Daniel DG, Simpson G, Romano SJ. 2003b. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol* 23(6):595-600.
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. 2004. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 55(8):886-891.
- Weiss EM, Bilder RM, Fleischhacker WW. 2002. The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)* 162(1):11-17.
- Werneke U, Taylor D, Sanders TA, Wessely S. 2003. Behavioural management of antipsychotic-induced weight gain: A review. *Acta Psychiatr Scand* 108(4):252-259.
- Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, Mintz J, Marder SR, Wirshing WC. 1999a. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1374-1379.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. 1999b. Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 60(6):358-363.
- Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. 2002. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 63(10):856-865.
- Working Group for the Canadian Psychiatric Association and the Canadian Alliance for Research on Schizophrenia. 1998. Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia *Can J Psychiatry* 43(Suppl 2):25-40S.
- World Health Organization. 2000. WHO guide to mental health in primary care. London: WHO [www.royscomed.ac.uk].
- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmacher T. 2003. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 37(3):193-220.