

Les rechutes psychotiques dans la schizophrénie

A Masson, V Dubois, B Gillain, E Stillemans, B Mahieu, A Dailliet, L Servais, I Meire

Introduction

La schizophrénie reste un trouble mental sévère et une lourde charge pour la famille. Les années les plus productives sont interrompues à l'adolescence ou chez le jeune adulte. C'est à la période de la vie où les parents attendent généralement de leurs enfants qu'ils deviennent autonomes que la dégradation fonctionnelle peut débuter, avant même l'épisode psychotique proprement dit. Malgré un suivi attentif par l'équipe thérapeutique, une fois qu'un premier épisode psychotique est survenu, les patients présentent un taux élevé de rechutes. Par "rechute", nous entendons des exacerbations aiguës de symptômes principalement positifs dans le processus chronique de la schizophrénie. Bien qu'un certain nombre de patients présentent des symptômes psychotiques résistants au traitement médicamenteux (1), nous parlerons ici des rechutes survenant dans le décours de la schizophrénie, sous forme d'épisodes aigus annoncés par des modifications du comportement, de l'idéation, de l'humeur, de la perception.

Dans la littérature, certains auteurs confondent "réadmissions" et "rechutes". Mettre la réadmission et la rechute sur le même pied restreint la définition, car la relation avec l'environnement est négligée. Csernansky (2) (article publié dans le *New England Journal of Medicine* 2002) a tenté de donner une définition large de la rechute. Selon cet auteur, une ou plusieurs des conditions suivantes doivent être remplies:

- hospitalisation psychiatrique,
- évaluation par le médecin traitant de la nécessité d'une intensification de soins ET augmentation de 25% du score PANSS par rapport au niveau initial, ou augmentation de 10 points si le score initial est < 40,
- automutilations,

- émergence d'idéation auto- ou hétéro-aggressives ou détérioration importante de biens,
- dégradation clinique significative du patient, selon le jugement de l'investigateur, définie comme un score CGI-C de 6 ("beaucoup plus mauvais").

La prévention des rechutes est un défi majeur dans la prise en charge des patients schizophrènes. Le laps de temps entre la perte de bien-être de l'individu et l'instauration du traitement est bien documenté (3-8). Johnstone et al (5) ont observé que plus la durée sans traitement est courte, moins le risque de rechute au cours des deux années suivantes est élevé. Reconnaître les signes précoces de la rechute permet aux sujets d'acquiescer un contrôle réel sur un événement qu'ils redoutent.

Dans cet article, nous examinerons de plus près les signes qui permettent de prédire les rechutes psychotiques et les mesures qui peuvent être prises pour les prévenir. Dans le dernier paragraphe, nous formulerons quelques recommandations pour le traitement d'une rechute psychotique aiguë. Mais attardons-nous d'abord quelque peu sur l'importance de la prévention des rechutes.

Pourquoi la prévention des rechutes est-elle importante?

La psychose a un impact important sur l'identité du patient. La maladie psychotique peut dévaster tous les aspects de la vie, menacer sa sécurité personnelle, hypothéquer la santé physique et modifier fondamentalement les relations de la personne avec sa famille, ses amis et son entourage. De plus, comme les patients présentant un premier épisode sont le plus souvent jeunes et poursuivent probablement des objectifs relationnels, sociaux et professionnels importants, la psychose peut réduire leur prise d'indépendance par rapport à leur famille.

Lorsqu'un premier épisode psychotique aigu est observé, le risque potentiel de rechute est élevé (1, 9, 10), même avec une combinaison idéale d'interventions pharmacologiques et psychosociales. Cinq ans après la fin du premier épisode, le taux cumulatif de première rechute est de 82% et le taux de seconde rechute de 78%. Et 4 ans après la fin d'une seconde rechute, le taux cumulé de troisième rechute est de 86% (11). On sait que chaque rechute entraîne une augmentation du risque de rechute ultérieure, de symptômes résiduels et de perturbations concomitantes de l'insertion sociale (12, 13). Il est clair que la prévention des rechutes ou l'amélioration de ce taux est importante pour le bien-être futur du patient atteint de schizophrénie.

Outre les conséquences pour l'individu, les rechutes engendrent également une charge financière à long terme pour la société. La schizophrénie est la maladie la plus coûteuse traitée par les psychiatres (14). De Hert et al (15) ont observé que les dépenses gouvernementales pour chaque patient schizophrène sont dix fois plus élevées que le coût des soins de santé d'un citoyen moyen. Ce coût représente 1,9% des dépenses globales du gouvernement belge pour les soins de santé.

Cette étude était centrée sur les coûts directs, mais elle a également identifié d'importants coûts indirects. Ainsi, 3 patients sur 4 étaient sans emploi et dépendaient pour leur revenu du système de sécurité sociale; 73% des patients avaient passé plus de 2 années de leur vie dans un hôpital psychiatrique. L'hospitalisation est responsable d'environ 90% des coûts totaux, tandis que la proportion consacrée au traitement médicamenteux est relativement faible.

La schizophrénie est une affection sévère qui hypothèque la santé des patients, freine leur autonomie naissante et perturbe gravement les familles concernées. L'instauration rapide du traitement et la prévention des rechutes sont deux atouts majeurs qui limitent l'évolution de la maladie, la fréquence d'hospitalisation ainsi que la charge incombant à l'entourage et à la société.

Comment prédire les rechutes?

• Signes d'alarme précoces (SAP)

Les observations suggèrent qu'une rechute de schizophrénie est précédée de modifications comportementales et émotionnelles psychotiques et non psychotiques. La plupart des études suggèrent que ces modifications suivent un schéma progressif, les symptômes aspécifiques cédant la place aux symptômes pathognomiques (16). Bien qu'il existe des points de vue très divergents sur ce phénomène, la plupart des théories s'accordent sur le fait que, durant la phase précoce, on observe une prédominance de symptômes non psychotiques et non spécifiques, tandis que dans la phase tardive on observe principalement des phénomènes psychotiques. Dans ce paragraphe, nous décrivons quelques points de vue sur les signes qui précèdent la rechute en tant que telle. La progression se déroule le plus fréquemment sur une période de moins de quatre semaines (17-19).

Docherty et al (1978) (16) différencient 5 stades dans la décompensation schizophrénique:

- la surtension: impression d'être dépassé;
- la restriction de la conscience: apparition d'une variété de phénomènes mentaux, semblant engendrer une limitation de la capacité de pensée de la personne;
- la désinhibition: apparition d'une expression relativement non modulée des impulsions, ressemblant à l'hypomanie;
- la désorganisation psychotique: dés-

structuration de la représentation du monde extérieur et de soi;

- la résolution psychotique: réduction d'anxiété, réorganisation psychotique, soit par l'élaboration d'un système délirant, soit par le déni massif des affects ou des responsabilités pénibles.

Selon Herz et Melville (1980) (17), les symptômes présentés au **tableau 1** sont les "signes psychotiques précoces" les plus courants.

Tableau 1: "Signes psychotiques précoces" les plus courants.

Hallucinations auditives	60%
Désorganisation du discours	76%
Exacerbation des pensées religieuses	48%
Syndrome d'influence	39%

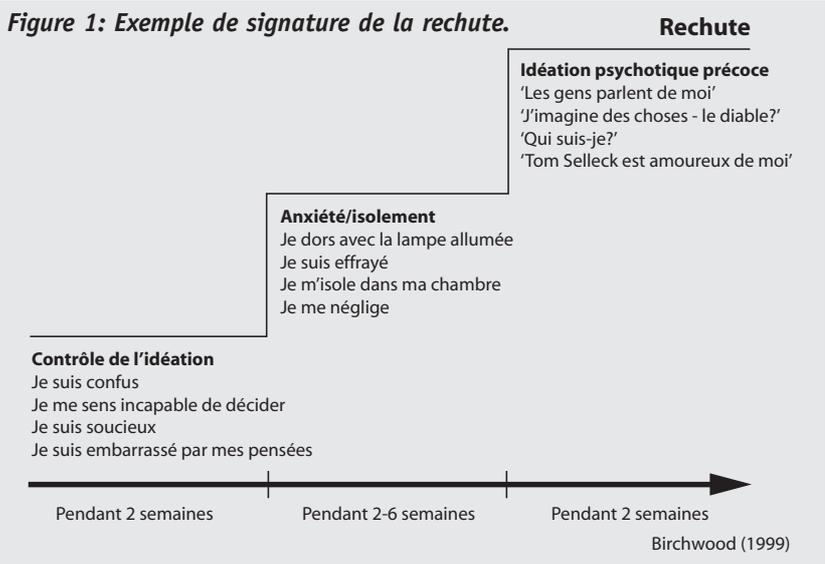
Birchwood (20) a introduit le concept de "signature de la rechute", soit un ensemble individualisé de symptômes précoces qui peut comporter des symptômes fondamentaux ou courants de la maladie, ainsi que des symptômes particuliers à chaque patient, survenant dans un ordre spécifique, en un laps de temps déterminé. Si l'on peut identifier précocément la "signature de la rechute" d'un patient, on

peut s'attendre à une amélioration de la puissance prédictive des SAP (21). La **figure 1** fournit un exemple de "signature de la rechute" pour un patient donné: K.F.

Bien que la "signature de la rechute" varie fortement selon les patients, les auteurs qui ont passé en revue la littérature sur les SAP il y a quelques années (16, 22) distinguaient quatre stades séquentiels.

Le premier stade, décrit par de nombreux auteurs, est un *sentiment de perte de contrôle sur les processus cognitifs et perceptifs*. On observe souvent: activité mentale accrue, créativité, bien-être (23-25), euphorie (18), impression de sur-stimulation, difficulté à empêcher les événements internes ou externes à envahir la conscience (26), distorsions proprioceptives, temporelles et visuelles, voire illusion visuelle. Les sensations de déréalisation et de dépersonnalisation se multiplient sans que le sujet puisse les distinguer des processus plus cohérents (22).

L'apparition des *symptômes de type dépressif* est souvent mentionnée au deuxième stade, et est considérée par certains auteurs comme une réaction psychologique à la détérioration des processus mentaux. Ces symptômes comprennent dégradation de



l'humeur, diminution de l'estime de soi, signes végétatifs, isolement social (22, 27, 28) et ruminations morbides.

Certains auteurs décrivent ensuite un troisième stade caractérisé par *l'impulsivité*: exagération des émotions normales et incapacité à exercer un contrôle sur l'expression de ses pensées personnelles (16).

Enfin, beaucoup de cas décrits dans les études cliniques suggèrent l'existence d'un quatrième stade, comprenant des *expériences d'idéation "prépsychotique"*: humeur inadaptée, idées de référence, impression d'étrangeté, perte de confiance dans les autres, illusions erronées, explications à tonalité délirante (29).

Selon **Spencer et al (2000) (30)**, les symptômes surviennent généralement d'une manière prévisible pour chaque individu, avec dans un premier temps les phénomènes non psychotiques, suivis d'une augmentation des troubles émotionnels, et enfin, du développement de symptômes psychotiques francs. Cette progression se déroule le plus souvent sur une période de moins de quatre semaines.

Le concept de signes d'alarme précoces de rechute est toutefois toujours un objet de controverses, et seules des études prospectives pourront clairement préciser la question essentielle qu'est la validité d'éléments prédictifs.

C'est selon un processus personnalisé, d'abord peu spécifique puis pathognomique de la psychose que la rechute s'installe, favorisée par la non-compliance au traitement, l'insertion sociale défailante et la comorbidité.

• Facteurs de risque

Les données disponibles suggèrent que les professionnels de la santé mentale ont beaucoup de mal à prédire l'évolution à court terme de la schizophrénie.

Néanmoins, en cas de co-diagnostic, les *troubles associés d'abus de substances* ont été clairement mis en relation avec les rechutes et les hospitalisations (31).

Dans l'étude de Robinson et al (11), le seul prédicteur de rechute, hormis le statut en matière de traitement médicamenteux, était l'ajustement social prémorbide (isolement social, mauvaise adaptation scolaire). Ceci signifie que des comportements spécifiques, présents longtemps avant l'expression de symptômes psychotiques francs, permettent de prédire certains aspects de l'évolution des symptômes psychotiques. Selon Ayuso-Gutiérrez et Del Rio Vega (32), plusieurs facteurs contribuent à la survenue d'une rechute: la non-adhérence du traitement médicamenteux, certains facteurs pharmacologiques, des facteurs psychosociaux, ainsi que l'alcoolisme ou la toxicomanie.

Comment prévenir les rechutes?

Ce paragraphe de l'article sera centré sur une série de stratégies disponibles pour prévenir ou couper court à une menace de rechute de schizophrénie aiguë.

L'engagement dans le traitement psychiatrique est un facteur important, nécessaire pour assurer que les patients bénéficient d'une aide appropriée. Le manque de conscience morbide ainsi que le refus de comprendre que le patient a un problème ont été associés à un retard dans la demande de traitement de la part du patient et à des obstacles à une aide concrète (7, 33, 34). Le déni de la maladie ou la conviction que le traitement médicamenteux est inutile ou inefficace vont souvent de pair avec la non-compliance (35, 36). Ces attitudes tendent à être plus courantes au début du décours de la maladie (36).

Certains auteurs débattent de l'efficacité prépondérante des interventions psychosociales ou des interventions psychopharmacologiques dans le traitement des patients

schizophrènes. Selon Fleischhacker et al (37), par exemple, il existe une interaction entre le traitement médicamenteux et le traitement psychosocial, tandis que Burns et al (38) vont jusqu'à affirmer que les interventions psychosociales sont plus importantes que le traitement pharmacologique. Dans ce paragraphe, nous allons examiner ces deux approches.

• Approche psychosociale

La reconnaissance précoce d'une décompensation psychotique imminente peut mener à des interventions bénéfiques pour l'avenir du patient. Or, on a constaté qu'un pourcentage élevé des patients schizophrènes et de leurs proches sont conscients de ces signes avant-coureurs. Herz et Melville (17) ont observé que 70% des patients schizophrènes et 93% de leurs familles étaient conscients des modifications indiquant que le patient allait moins bien. Une autre étude (39) a montré que 63% des patients étaient en mesure de constater la détérioration de leur état mental jusqu'à la rechute proprement dite. Un interrogatoire soigneux du patient ou de ses proches sur les modifications de sa pensée et de son comportement peut donc fournir des informations précises sur la signature de la rechute de l'individu.

Alliance thérapeutique et psycho-éducation

Une intervention précoce repose sur la coopération étroite entre le patient, ses proches et les professionnels. En effet, il est souhaitable de développer un climat de confiance et un "*partenariat informé*". Il faut partager avec le patient une information relative aux SAP et à l'intervention précoce (par exemple sur la possibilité de gérer la peur des rechutes via l'acquisition d'habiletés, et sur l'importance de disposer d'un "réseau de sécurité"), afin de pouvoir identifier aussi rapidement que possible une rechute potentielle, voire de l'éviter. Les cliniciens

doivent être conscients du fait que la rechute n'est pas rare, alors qu'un traitement est en cours. Cette possibilité devrait donc être mentionnée dans le cadre de l'information sur la maladie fournie aux patients et à leurs proches (37). L'engagement et l'observance seront meilleurs lorsque le patient a une *relation de confiance stable* avec les intervenants des services de santé mentale.

Conseil

Une fois que les SAP se sont déclarés, le patient et sa famille devraient pouvoir bénéficier d'un soutien intensif. Même avant la rechute proprement dite, le fait de disposer de ce soutien, de pouvoir accéder rapidement à l'équipe de soins, sont importants. La réaction psychologique à une perte de bien-être, et la possibilité que celle-ci soit annonciatrice d'une rechute, constituent une source de tension importante pour le patient et son entourage, ce qui peut accélérer le processus de décompensation (29).

Développement du réseau social

Le trouble schizophrénique entraîne des répercussions importantes sur les interactions sociales, et ce même si les symptômes aigus ont disparu, comme c'est généralement le cas dans le décours de la maladie. La perte des relations familiales, amicales ou professionnelles conduit à la marginalisation sociale. Il est dès lors impératif d'aider les patients à établir un réseau social de sécurité (40). Les médecins généralistes ont à ce titre un rôle crucial à jouer. Selon la *Conférence de consensus belge sur le traitement de la schizophrénie* (41), les patients devraient disposer d'une offre large de services, tels que "soins à domicile", services ambulatoires et hôpitaux de jour. Il ne faut pas négliger l'importance des groupes d'entraide organisés ou informels.

Interventions familiales

Des théories plus anciennes attribuaient parfois un rôle déterminant à la famille dans la

genèse de la schizophrénie. Heureusement, à l'heure actuelle, ces théories sont dépassées. Cependant, l'environnement personnel du patient est essentiel dans le décours de la maladie. Certains auteurs interprètent les interactions entre les patients et leurs proches en termes de "sur-implication émotionnelle" (*emotional over-involvement*, EOI). Il voit dans cette notion mesurable un prédicteur fiable dans des diagnostics très divers (42). Le concept d'émotion exprimée (EE) au sein de la famille permet de prédire un pronostic médiocre si la personne réintègre son environnement familial au cours des neuf mois qui suivent un épisode aigu. Ces travaux indiquent environ 50% des patients réintégrant des familles à EE élevée rechuteront au cours des neuf mois suivants, contre 21% parmi les patients réintégrant des environnements à EE faible (43-45). Leff et al (46) ont développé une forme de traitement pour réduire la charge affective supportée par ces familles, ce qui permet de réduire le taux de rechutes. Dans ce traitement, les membres de la famille reçoivent une information sur le trouble et sur les stratégies permettant de résoudre les conflits survenant fréquemment, sans sur-implication ou irritation. Les publications de thérapeutes familiaux comme Elkaim (47) et Ausloos (48) supportent cette approche de la famille en tant que ressource.

Thérapie cognitivo-comportementale

Au cours des dernières décennies, on s'est de plus en plus intéressé à l'efficacité possible des approches cognitivo-comportementales pour le traitement des symptômes psychotiques, principalement les hallucinations et le délire. Cette approche repose sur le principe suivant: modifier les convictions de l'individu sur ses propres expériences peut influencer de façon substantielle son degré de détresse ou de symptômes. En 1999, Norman & Townsend (49) ont revu la nature de la thérapie cognitivo-comportementale dans les troubles psychotiques et évalué son

efficacité. Leur conclusion indique que cette thérapie est efficace pour contrôler les symptômes positifs, et dès lors prévenir le développement d'une psychose plus floride.

Acquisition d'habiletés sociales

Des études contrôlées ont fourni des observations convergentes sur l'efficacité de l'apprentissage de compétences sociales (9, 50, 51). Cet apprentissage est la forme la plus structurée de thérapie psychosociale pour les patients schizophrènes. Les objectifs sont ciblés de manière très explicite (p.ex. gestion des médicaments, résolution de problèmes, prévention des rechutes). Les séances sont planifiées, on utilise des procédures comme des jeux de rôle ou l'utilisation de la vidéo, ainsi que des exercices "in vivo" et à domicile afin de favoriser la généralisation de l'usage de ces habiletés dans d'autres sphères de la vie. Les observations semblent confirmer l'intégration des habiletés enseignées, leur rétention pendant des périodes prolongées, avec comme conséquences une réduction du taux de rechutes, particulièrement lorsque cette approche est combinée à une pharmacothérapie adaptée.

Relation de confiance, alliance thérapeutique, partenariat concernent patients, familles et réseau social. L'information, la psycho-éducation, les interventions familiales, le développement des compétences sociales et les approches thérapeutiques spécifiques concourent à la prévention des rechutes.

• Approche pharmacologique

Traitement pharmacologique d'entretien

Selon l'*American Psychiatric Association* (52), il y a trois phases dans le traitement d'un épisode psychotique. La première phase est appelée une *phase aiguë*, au cours de laquelle les patients vivent des symptômes psycho-

tiques dits positifs, tels qu'hallucinations et délires. Cette phase est suivie par la *phase* dite de *stabilisation*, au cours de laquelle les symptômes psychotiques ont généralement disparu, mais où la vulnérabilité des patients est importante en cas de stress ou d'interruption du traitement médicamenteux. La troisième phase est une phase dite de *stabilité*, au cours de laquelle les symptômes aigus de l'épisode psychotique ont disparu. Les antipsychotiques sont efficaces durant la phase aiguë pour soulager les symptômes positifs qui sont à l'avant-plan. Évidemment, l'objectif du traitement ne se limite pas uniquement à ceci. Le traitement médicamenteux aide aussi à prévenir les rechutes psychotiques durant la seconde et la troisième phase, et à mettre en oeuvre un plan de réhabilitation. Cependant, au cours de ces phases, la durée et la posologie du traitement préventif d'entretien font moins l'unanimité (53).

Durant la première phase, la prescription d'un traitement médicamenteux répond à un large consensus. Dès le rétablissement, les cliniciens sont confrontés à un dilemme particulièrement difficile chez les patients rétablis. En effet, ces patients sollicitent rapidement une interruption de leur traitement alors qu'il conviendrait d'entamer le traitement d'entretien. De plus, les effets secondaires, particulièrement ceux des antipsychotiques classiques, renforcent encore l'insistance du patient à arrêter son traitement. Cette interruption entraînera pour un nombre considérable de rechutes dans l'année. Les nouveaux antipsychotiques ont permis d'atténuer ce dilemme en améliorant l'observance et réduisant le taux de rechutes et de réhospitalisations. Et ceci représente un bénéfice important pour les patients en termes de bien-être, pour leur entourage et pour la société en termes socio-économiques (54, 55).

Antipsychotiques classiques et rechutes

De nombreuses études ont comparé les taux de rechute sous placebo et sous anti-

psychotiques classiques (pour une revue, voir Davis, 1975 (56)). Les résultats indiquent qu'environ 70% des patients qui ont eu plusieurs épisodes psychotiques et ont été placés sous placebo ont eu une rechute durant l'année qui a suivi, contre environ 30% seulement sous antipsychotique classique (57). En 1990, Kane a revu des études au cours desquelles des patients bien stabilisés ont arrêté leur traitement médical, et a constaté que 75% d'entre eux ont rechuté dans les 6 à 24 mois (58).

En 1988, un groupe d'experts (59) a formulé quelques recommandations concernant la durée du traitement d'entretien à long terme pour la prévention des rechutes. Ils préconisent un traitement antipsychotique d'entretien dans les 6 à 24 mois après un premier épisode, et un traitement d'au moins 5 ans pour les patients qui ont présenté des épisodes multiples. Les patients présentant des épisodes "graves ou dangereux" devraient probablement être traités par antipsychotiques *ad vitam*. Ces recommandations sont toujours d'actualité (52). Hélas, le traitement à long terme par des antipsychotiques classiques présente des inconvénients majeurs. Outre son efficacité médiocre vis-à-vis des symptômes négatifs et le développement des ES extrapyramidaux décrits plus haut, le traitement prolongé peut chez certains patients s'avérer insuffisant et, par ailleurs, favoriser l'apparition des dyskinésies tardives (60).

Ces effets secondaires graves participent au manque d'observance, souvent surestimée par les cliniciens (61).

Les nouveaux antipsychotiques

Les nouveaux médicaments génèrent beaucoup moins d'effets secondaires extrapyramidaux que les plus anciens. Ceci est important, car l'une des principales raisons de non-observance est la tendance du médicament à provoquer une forte gêne subjecti-

ve. Les patients qui n'ont pas d'effets secondaires graves peuvent dès lors avoir une meilleure observance, ce qui se traduit par un taux de rechutes moins élevé.

Un autre avantage possible des nouvelles molécules est leur efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs, qui semble avoir une nette corrélation avec le pronostic à long terme des patients atteints de schizophrénie. Par exemple, on a pu démontrer que les patients présentant moins de symptômes négatifs et dont les fonctions cognitives sont moins altérées peuvent participer de façon plus bénéfique aux programmes de réhabilitation (58).

De manière générale, nous pouvons conclure que les nouveaux antipsychotiques ont un spectre d'activité supérieur et élargi vis-à-vis de la psychopathologie schizophrénique, avec un profil d'innocuité substantiellement plus favorable que celui des antipsychotiques classiques. De plus, l'amélioration fonctionnelle subjective et celle du bien-être sont associées à une réduction des coûts d'hospitalisation (62).

Clozapine

Les patients sous clozapine présentent moins de rechutes et de ré-hospitalisations que durant l'année précédant le passage à la clozapine (63). Les doses moyennes utilisées à 6 et 12 mois étaient respectivement de 435,3mg et 439,4mg par jour. Les patients qui sont traités par la clozapine ont une probabilité plus élevée de réintégrer la communauté après la sortie: dans l'année suivant la sortie de l'hôpital, 83% des patients traités par la clozapine y étaient toujours, contre 59% des patients traités par des médicaments classiques (64). La posologie moyenne de clozapine était de 496mg par jour.

Meltzer (65) a observé une amélioration significative des symptômes positifs, de certains symptômes négatifs, de la qualité de vie, de certains types de fonction cognitive

(p.ex. la mémoire sémantique), de la symptomatologie extrapyramidale et des dyskinésies tardives. Les réhospitalisations et la charge familiale étaient nettement diminuées, ce qui se traduisait par des économies significatives en termes de coûts de traitement.

La clozapine n'est toutefois pas un traitement de première intention, en raison du problème d'agranulocytose.

Olanzapine

Deux études (66) ont montré que la dose standard d'olanzapine (5-15mg/jour) est supérieure au placebo dans le traitement de la schizophrénie, et qu'une dose d'olanzapine de 1mg/jour est inefficace. Dans la première étude, les risques de rechute estimés à 1 an étaient de 28,6% avec une dose standard d'olanzapine, contre 69,9% avec un placebo. Dans la seconde étude, les risques de rechute estimés à un an étaient de 19,6% pour une dose standard d'olanzapine, contre 45,5% pour une dose inefficace (1mg).

Hamilton et al (67) ont évalué la qualité de vie de patients recevant de l'olanzapine (2,5-7,5; 7,5-12,5; 12,5-17,5mg/jour), par rapport au placebo ou à l'halopéridol. En utilisant l'échelle de qualité de vie QLS (*Quality of Life Scale*), ils ont observé que le score QLS total s'améliorait de façon significative avec des doses moyennes et élevées d'olanzapine, par rapport au placebo, tandis que l'halopéridol n'entraînait pas d'amélioration significative. Les seuls événements indésirables documentés plus fréquemment avec l'olanzapine qu'avec le placebo ont été la somnolence (12 à 39%), la constipation (6 à 15%) et le gain de poids (0 à 12%). L'incidence d'événements indésirables anticholinergiques, tels que constipation et bouche sèche, a été relativement faible (< 15%), même dans un groupe recevant de hautes doses d'olanzapine (68, 69).

En comparaison avec l'halopéridol, l'olanzapine a été associée à significativement

moins de troubles moteurs indésirables tels qu'acathisie, dystonie et hypertonie, ainsi que SEP (68, 70). Par contre, l'olanzapine a été associée à significativement plus de gain de poids, de bouche sèche et d'augmentation de l'appétit que l'halopéridol (68, 71).

Risperidone

L'étude de Csernansky et al (2) rapporte les résultats d'une étude en double aveugle à long terme examinant l'efficacité de la rispéridone et de l'halopéridol pour la prévention des rechutes psychotiques. Dans cette étude, la rispéridone était significativement plus efficace que l'halopéridol – en termes de réduction du risque de rechute et d'allongement du délai avant rechute – chez les patients stables atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. De plus, le traitement à long terme par la rispéridone a permis d'obtenir une amélioration statistiquement supérieure des symptômes psychiatriques, avec pour les patients un profil d'innocuité à long terme favorable. Les auteurs ont conclu que la dose moyenne de 4,88mg/jour de rispéridone était efficace et sûre à long terme, par rapport à l'halopéridol à une dose moyenne de 11,7mg/jour (2).

Dans un certain nombre d'études, l'impact du traitement d'entretien par la rispéridone sur la qualité de vie de patients schizo-phrènes a été évalué. Il semble que la rispéridone ait certains effets supérieurs sur la qualité de vie par comparaison à l'halopéridol (72), et puisse augmenter les chances d'avoir des activités productives (73). Dans l'étude de Bobes et al (1998), il semble que la monothérapie par la rispéridone ait amélioré les scores SF-36 de qualité de vie après 8 mois de traitement, dans un groupe de patients schizo-phrènes qui avaient été traités antérieurement par d'autres neuroleptiques, soit en monothérapie soit en polythérapie (74).

Franz et al (75) ont démontré que le profil pharmacologique de la rispéridone peut fournir une base pour expliquer la meilleure qualité de vie subjective par comparaison aux antipsychotiques conventionnels.

Les nouveaux antipsychotiques sont cependant loin de résoudre tous les problèmes que pose le traitement des patients atteints de schizophrénie. Il a été démontré que des taux élevés d'émotion exprimée, par exemple, ont un impact négatif sur l'évolution de la schizophrénie, même en présence d'un traitement antipsychotique adéquat. Il est donc très important de prendre en considération les sources psychosociales de stress lors de l'administration d'antipsychotiques. Pour certains patients, l'observance doit être assurée; on ne dispose pas encore, hors études, de formulations dépôt pour les nouveaux antipsychotiques.

Durée

Les cliniciens sont parfois réticents à instaurer un traitement préventif chez les patients qui ont présenté un premier épisode de schizophrénie, et peuvent considérer que le risque de rechute est relativement faible. Cependant, les études contrôlées par placebo chez des patients présentant un premier épisode suggèrent que ces patients sont exposés à un risque de rechute compris entre 40 et 60% s'ils restent non traités pendant la première année suivant l'épisode initial (36, 76, 77). Le suivi de ces patients sur 2 à 3 ans révèle un taux de rechutes de 60 à 90%, et ce taux ne diffère pas de façon significative par rapport aux patients qui ont connu de nombreux épisodes psychotiques antérieurs. La prévention efficace des rechutes peut être particulièrement importante pour les patients présentant un premier épisode, car la rupture ou la dégradation du fonctionnement social qui va de pair

avec la rechute psychotique peut être prévenue ou retardée.

Les patients présentant un premier épisode devraient bénéficier d'un traitement antipsychotique d'entretien de 1 à 2 ans au moins (59).

Néanmoins, il faut informer les patients du fait que, même s'ils sont asymptomatiques depuis 2 ans sous antipsychotiques, le risque de rechute peut toujours être élevé en cas d'arrêt du médicament. Ceci souligne la nécessité d'une alliance thérapeutique optimale.

Les patients ayant présenté plusieurs épisodes devraient bénéficier d'un traitement antipsychotique d'entretien pendant au moins 5 ans; pour les patients présentant des antécédents de tentatives de suicide ou un comportement agressif, violent, ce traitement se poursuivra pendant plus de 5 ans, peut-être même indéfiniment (59).

Même lorsque les patients ont été asymptomatiques pendant une période de 5 ans sous antipsychotiques, le risque de rechute est toujours d'environ 75% dans l'année suivant l'arrêt du traitement médicamenteux.

Réveil

Malgré les nombreux avantages des nouveaux antipsychotiques, d'autres problèmes peuvent apparaître, notamment ceux liés au phénomène de réveil. Des patients chroniques peuvent prendre, et parfois subitement, conscience des pertes qu'ils ont subies. Ceci peut mener à un sentiment douloureux de déception ou de frustration.

Cette nouvelle dimension devra être davantage prise en compte dans l'offre de soins favorisant ainsi la réhabilitation (78).

Les patients présentant un premier épisode devraient bénéficier d'un traitement antipsychotique d'entretien de 1 à 2 ans au moins (59).

Les neuroleptiques participent impérativement au traitement dont l'observance est favorisée par l'efficacité des nouvelles molécules et leurs moindres effets secondaires. Il existe un large consensus qui recommande vivement d'administrer au patient, après un premier épisode, un traitement antipsychotique d'entretien de 1 à 2 ans au moins. Les patients qui ont présenté plusieurs épisodes devraient bénéficier d'un traitement antipsychotique d'entretien pendant au moins 5 ans. Certains auteurs sont toutefois d'avis de ne jamais interrompre le traitement.

Comment traiter les rechutes?

• Ré-hospitalisation?

Une rechute psychotique implique souvent que les symptômes du patient ont atteint un niveau de gravité intolérable ou impossible à gérer en toute sécurité en dehors d'un cadre institutionnel. C'est pourquoi les réhospitalisations représentent un aspect important dans le décours de la schizophrénie chronique. Du point de vue des professionnels de la santé mentale, il est utile de savoir pour quels patients le risque de rechute et de réhospitalisation est le plus élevé, afin de pouvoir mettre en oeuvre des mesures préventives appropriées. Les patients à haut risque de réhospitalisation pourraient bénéficier de plusieurs alternatives: que ce soient les nouveaux antipsychotiques, coûteux mais plus efficaces et bien tolérés, ou les neuroleptiques dépôts à action prolongée. Par ailleurs, il faut prévoir des services psychosociaux externes élargis (78, 79).

• Abord familial

Une rechute ou une détérioration de l'état mental après une amélioration pèse souvent sur l'équilibre familial. Suite aux contraintes que la maladie impose à long terme, les membres de la famille encourent un risque augmenté de dépression, de deuil compliqué et de conflits conjugaux. Ces familles doivent bénéficier d'un traitement précoce lors de la rechute, d'une information et d'un soutien émotionnel continu, et parfois d'une thérapie familiale spécialisée (81).

• Traitement pharmacologique

Le groupe des nouveaux antipsychotiques a fait la preuve de son efficacité pour le traitement des exacerbations aiguës de schizophrénie, c'est-à-dire des épisodes de la maladie caractérisés par une prédominance de symptomatologie positive (déli-re, idéation paranoïde, hallucinations, troubles de la pensée). Ils améliorent en outre la vigilance et limitent les comportements imprévisibles (53).

Selon De Clercq (82), il existe deux types de combinaison. La première est une combinaison d'un neuroleptique classique (pour la sédation) et d'un nouvel antipsychotique (moins d'ES extrapyramidaux, amélioration de l'observance). La seconde approche vise à éviter aux patients de souffrir des effets secondaires graves des antipsychotiques classiques, en leur substituant des benzodiazépines, pour contrôler l'agitation aiguë. On recommande de réduire progressivement les benzodiazépines. La sédation est nécessaire durant l'agitation aiguë, mais une fois que cette dernière est maîtrisée, la sédation n'est plus souhaitable et gêne le traitement ultérieur (83). Elle interfère en effet avec le fonctionnement cognitif et social des patients, et est un obstacle à leur réintégration sociale (84).

Clozapine

Ce nouvel antipsychotique agit à la fois sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, tout en étant associé à une incidence extrêmement faible d'effets secondaires extrapyramidaux. Plusieurs études comparatives à court terme chez des patients atteints de schizophrénie avec une symptomatologie principalement aiguë ont montré que la clozapine a une efficacité thérapeutique comparable, ou à certains égards supérieure, à celle de la perphénazine, de la lévomépromazine, de l'halopéridol et de la chlorpromazine (85).

Olanzapine

En 1997, Fulton & Goa ont revu l'efficacité thérapeutique de l'olanzapine dans la prise en charge de la schizophrénie. Ils ont conclu que l'olanzapine à des posologies $\geq 7,5$ mg/jour est supérieure au placebo. Dans deux études, le traitement par l'olanzapine de 2,5 à 17,5mg/jour a réduit respectivement les scores BPRS totaux de 16 à 39%, versus 0,5 et 8% pour le placebo (68).

Tran et al (1999) ont observé que les patients traités par l'olanzapine obtenaient une amélioration statistiquement supérieure à celle observée chez les patients traités par l'halopéridol, pour les mesures globales d'efficacité, y compris la réponse clinique (87).

Risperidone

Plusieurs chercheurs ont conclu que la rispéridone est efficace dans le traitement des exacerbations aiguës de schizophrénie (88; revue par De Clercq, 89). Heinrich et al (1994), par exemple, ont observé que la rispéridone 4mg offre une bonne tolérance globale, même durant les premiers jours de traitement (90).

Currier & Simpson (2000) ont observé que l'administration orale de rispéridone et de

lorazépam est aussi efficace que l'halopéridol IM et le lorazépam pour la maîtrise de l'agitation psychotique chez la plupart des patients. Un traitement oral peut être plus sûr et aussi efficace en pratique courante pour un sous-groupe important de patients. Cependant, un traitement oral est tributaire de l'acceptation du médicament par le patient (91).

Les résultats de Rùther & Klauer (1997) suggèrent que la rispéridone est bénéfique et bien tolérée pour les patients atteints de schizophrénie chronique les plus agités. Une sous-analyse de patients hautement agités présentant des symptômes positifs importants montre que la rispéridone est efficace chez ces patients (92).

Conclusion

Après un premier épisode de psychose, le risque de rechute subséquente est élevé, atteignant 81,9% après un suivi de cinq années dans une étude récente (11). Il existe certains facteurs, comme l'anxiété, l'isolement, les symptômes dépressifs et l'idéation prépsychotique, qui annoncent un épisode psychotique. Vu les conséquences dévastatrices pour le patient et pour son entourage, et vu le poids des rechutes psychotiques pour la société, il est important de rechercher des stratégies de prévention efficaces. On veillera à offrir aux patients vivant un premier épisode psychotique, ainsi qu'à leurs familles, une information et un soutien adéquats.

Les interventions psychosociales semblent extrêmement importantes pour les patients schizophrènes. La thérapie familiale, l'apprentissage d'aptitudes sociales et la psychothérapie individuelle sont efficaces pour réduire les taux de rechutes. Cependant, un traitement d'entretien par antipsychotiques est indispensable.

Les neuroleptiques classiques sont efficaces pour prévenir les rechutes chez les patients qui ont atteint la stabilisation de la maladie, mais leurs effets secondaires contribuent à une mauvaise observance, limitant leur utilité pratique. Les nouveaux antipsychotiques semblent avoir des avantages substantiels pour prévenir les rechutes de la schizophrénie. Leurs effets secondaires plus légers renforcent l'observance et permettent aux cliniciens de traiter les patients à une dose optimale. De plus, les nouveaux antipsychotiques ont également démontré leur efficacité dans le contrôle de l'exacerbation schizophrénique proprement dite.

Questions à se poser dans le choix du traitement chez un patient présentant une rechute aiguë de schizophrénie

- Evaluation du traitement antérieur:
 - efficacité,
 - tolérance,
 - dosages,
 - durée.
- Evaluation des ressources disponibles et mobilisables dans l'entourage.
- Participation du patient à son traitement.
- Conscience morbide de la maladie.
- Dispositif de soins disponible.
- Symptômes cibles immédiats (agitation, dangerosité) ou médiats (symptômes cognitifs).
- Expérience du prescripteur des médicaments.

Références

1. Shepherd M, Watt D, Fallow J, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five year follow-up in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine* 1989; Monograph Supplement 15.
2. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2002;346(1):16-22.
3. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: What could have been prevented? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:231-35.
4. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis: I. Relapse rates after 1 year. *American Journal of Psychiatry* 1985;143(9):1155-8.
5. Johnstone ES, et al. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia: I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *British Journal of Psychiatry* 1986;148:115-20.
6. Jones PB, Bebbington P, Foerster A, et al. Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry* 1993;162:65-71.
7. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, et al. Duration of psychosis and outcome in first episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1992;149:1183-8.
8. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17(2):325-51.
9. Hogarty G, Anderson C, Reiss D, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: One year effects of a controlled study on relapse and expressed emotion. *Archives of General Psychiatry* 1986;43:633-42.
10. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24(1):75-85.
11. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:241-7.
12. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, Carter M. Family psychoeducation, social skills training and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia, II Two year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:340-341.
13. World Health Organisation. The International Pilot Study of Schizophrenia. Chichester: Wiley; 1979.
14. Andreasen NC. Assessment issues and the cost of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17(3):475-81.
15. De Hert M, Thys E, Boydens J, Gilis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophrenia Bulletin* 1998;24(4):519-27.
16. Docherty JP, van Kammen DP, Siris SG, et al. Stages of onset of schizophrenic psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1978;135(4):420-6.
17. Herz ML, Melville C. Relapse in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1980;137:801-5.
18. Birchwood M, Smith J, MacMillan F, et al. Predicting relapse in schizophrenia: The development and implementation of an early signs monitoring system using patients and families as observers, a preliminary investigation. *Psychological Medicine* 1989;19:649-56.
19. Jorgensen P. Early signs of psychotic relapse in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:327-30.
20. Birchwood M. Psychological and social treatments: course and outcome. *Current Opinion in Psychiatry* 1999;12:61-6.
21. Birchwood M. Early intervention in psychotic relapse: cognitive approaches to detection and management. *Behavior Change* 1995;12:2-9.
22. Donlan PT, Blacker KH. Clinical recognition of early schizophrenic decompensation. *Disorders of the Nervous System* 1975;36:323-30.
23. McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology* 1961;34:103-16.
24. Bowers MB Jr. Pathogenesis of acute schizophrenic psychosis - an experimental approach. *Archives of General Psychiatry* 1968;19:348-55.
25. Freedman B, Chapman LJ. Early subjective experience in schizophrenic episodes. *Journal of Abnormal Psychology* 1973;82(1):45-54.
26. Chapman J. The early symptoms of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1966;112:225-51.
27. Cameron DE. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938;95:567-78.
28. Stein WJ. The sense of becoming psychotic. *Psychiatry* 1967;30:262-75.
29. Birchwood M, Macmillan F, Smith J. Early intervention. Birchwood M, Tarrier N, editors. *Innovations in the psychological management of schizophrenia*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 1992. p. 115-45.
30. Spencer E, Murray E, Plaistow J. Relapse prevention in early psychosis. Birchwood M, Fowler D, Jackson C, editors. *Early intervention in psychosis*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd; 2000. p. 236-60.
31. Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM, Bhatia SC, Haffke EA. Relapse in schizophrenia: Is there a relationship to substance abuse? *Schizophrenia Research* 1996;20:153-6.
32. Ayuso-Gutiérrez JL, Del Rio Vega JM. Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1997;28:199-206.
33. Amador XF, Strauss DH. Poor insight in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* 1993;64:305-18.
34. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1991;17:113-32.
35. Amador XF, Flaum M, Andreasen NC, Strauss DH, Yale SA, Clark SC, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Archives of General Psychiatry* 1994;51:826-36.
36. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Naya D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine versus placebo in patients with remitted acute first episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:70-3.
37. Fleischhacker W. De behandeling van schizofrenie: medicatie versus psychosociale behandeling. Peuskens J, De Clercq M, editors. *Schizofrene stoornissen*. Gent, Belgium: Academia Press; 1999. p. 257-60.
38. Burns T. De basis van de behandeling van schizofrenie is de psychosociale ondersteuning. Peuskens J, De Clercq M, editors. *Schizofrene stoornissen*. Gent, Belgium: Academia Press; 1999. p. 261-68.
39. Heinrichs DW, Cohen BP, Carpenter WT. Early insight and the management of schizophrenic decompensation. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1985;173:133-8.
40. Jackson HJ, Edwards J. Social networks and social support in schizophrenia: correlates and assessment. Kavanagh DJ, editor. *Schizophrenia: An overview and Practical Handbook*. London: Chapman & Hall; 1992.
41. Peuskens J, De Clercq M. *Schizofrene stoornissen*. Gent: Academia Press; 1998.
42. Kuipers E, Raune D. The early development of expressed emotion and burden in the families of first-onset psychosis. Birchwood M, Jackson C, editors. *Early intervention in psychosis*. John Wiley & Sons Ltd; 2000. p. 128-40.
43. Kavanagh DJ. Recent developments in Expressed Emotion and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1992;160:601-20.
44. Kuipers L. The measurement of expressed emotion: its influence on research and clinical practice. *International Review of Psychiatry* 1994;6:187-99.
45. Bebbington PE, Kuipers L. The predictive utility of Expressed Emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychological Medicine* 1994;24:707-18.
46. Leff J, Kuipers L, Berkowitz R, Eberlein-Vries R, Sturgeon D. A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry* 1982;141:121-34.
47. Elkaim M. *Formations et pratiques en thérapie familiale*. Paris: ESF; 1997.
48. Ausloos G. *Competentie van families*. Leuven: Garant; 2000.
49. Norman RMG, Townsend LA. *Cognitive-behavioral therapy for psychosis: a status report*. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999;44:245-52.
50. Liberman R, Mueser K, Wallace C, et al. Training skills in the severely psychiatrically disabled: Learning coping and competence. *Schizophrenia Bulletin* 1986;12:631-47.
51. Benton M, Schroeder H. Social skills training with schizophrenics: A meta-analytic evaluation. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:741-7.
52. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. *Am J of Psychiatry* 1997;154:4:1-49.
53. Hirsch SR, McPhillips M. De rol van behandeling met antipsychotica na een acute episode van schizofrenie. Peuskens J, De Clercq M, editors. *Schizofrene stoornissen*. Gent, Belgium: Academia Press; 1999. p. 245-54.
54. Lindström E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clinical Therapeutics* 1995;17(3):402-12.
55. Peuskens J. Proper psychosocial rehabilitation of stabilized patients with schizophrenia: The role of new therapies. *European Neuropsychopharmacology* 1996;6:7-12.
56. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1975;132:1237-45.
57. Marder SR. Antipsychotic drugs and relapse prevention. *Schizophrenia Research* 1999;35(suppl):S87-S92.
58. Kane JM. Treatment programme and long-term outcome in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1990;Suppl 82:151-7.
59. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, et al. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. Kissling W, editor. *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1991. p. 155-63.
60. Casey DE, Keepers GA. Neuroleptic side effects: acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Curr Trends* 1988;74-93.
61. Hayes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore, MD: John Hopkins University Press; 1979.
62. Tunis SL, Johnstone BM, Gibson PJ, Loosbrock DL, Dulisse BK. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(19):38-45.
63. Breier A, Buchanan R, Irish D, Carpenter WT. Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia: outcome and long-term response patterns. *Hospital and Community Psychiatry*. 1993;44(12):1145-9.
64. Essock SM, et al. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals. *Psychopharmacological Bulletin* 1996;32:683-97.
65. Meltzer HY. *New drugs for the treatment of schizophrenia*. *Psychiatric Clinics of North America* 1992.
66. Dellva MA, Tran P, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Standard olanzapine versus placebo and ineffective dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services* 1997;48:1571-7.
67. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Tollefson G, Edgell ET. Costs of olanzapine treatment compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomized clinical trial. *American Psychiatric Association* 1998.
68. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996a;14(2):111-23.
69. Beasley Jr CM, Sanger T, Satterlee W, et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996b;124:159-67.

-
70. Tran P, Beasley C, Tollefson G, et al. Acute and long-term results of the dose ranging double-blind olanzapine trial. Presented at the 20th Congress of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP). 1996b.
71. Tran P, Beasley C, Street J, et al. Olanzapine versus haloperidol: acute results of the North American double-blind olanzapine trial. Presented at the 20th CINP. 1996a.
72. Arnould B, Lehman AF, Ingham M, Breand S, Grogg A, Duchesne I. The impact of antipsychotic treatment on the quality of life of stable patients with schizophrenia. Presented at the annual meeting of the ACNP. 2001.
73. Grogg A, Bolge SC, Mahmoud R. The association of antipsychotic medication use with productive activity among schizophrenia patients. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, New Orleans, LA. 2001.
74. Bobes J, Gutiérrez M, Gibert J, González MP, Herraiz L, Fernández A. Quality of life in schizophrenia: long-term follow-up in 362 chronic Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 1998;13:158-63.
75. Franz M, Lis S, Pluddemann K, Gallhofer B. Conventional versus atypical neuroleptics: subjective quality of life in schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry* 1997;170(5):422-5.
76. Müller P. Zur rezidivprophylaxe schizophrener psychosen. Stuttgart: Enke; 1982.
77. Crow TJ, McMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia: II. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *British Journal of Psychiatry* 1986;148:120-7.
78. Weiden P, Aquila R, Standard J. Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57(11):53-60.
79. Essock SM, Kontos N. Implementing assertive community treatment teams. *Psychiatry Services* 1995;46:679-83.
80. Glazer WM, Ereshefsky L. A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in 'revolving door' schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996;57:337-45.
81. Gleeson J, Jackson HJ, Stavely H, Burnett P. Family intervention in early psychosis. McGorry PD, Jackson HJ, editors. *The recognition and management of early psychosis*. Cambridge, UK: University Press; 1999. p. 376-406.
82. De Clercq M. De psychofarmacologische benadering van acute schizofrene stoornissen. *Neuron* 1999;4(6):168-71.
83. De Nayer A. Een goed gebruik van de sedatie bij schizofrenie. *Neuron* 1998;3(1).
84. Levy RH. Sedation in Acute and Chronic Agitation. *Pharmacotherapy* 1996;16(6):152S-159S.
85. Fitton A, Heel RC. Clozapine. A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1997;40(5):722-47.
86. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychosis. *Drugs* 1997;53(2):281-98.
87. Tran PV, Delva MA, Tollefson GD, Wentley AL, Beasley CM. Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychosis. *British Journal of Psychiatry* 1998;172:499-505.
88. Gribomont B. Risperdal treatment of acute exacerbations in schizophrenic patients. Presented at the 22nd CINP Congress, Brussels, Belgium. 2000.
89. De Clercq M, Constant E, Luts A. Intérêt de la risperidone dans le traitement des rechutes aiguës et switch des neuroleptiques classiques. *Acta Psychiatrica Belgica* 1998;Suppl.11:91-8.
90. Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Hruschka H. Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1994;18:129-37.
91. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate versus intramuscular haloperidol for control of psychotic agitation. Presented at the 22nd CINP Congress, Brussels, Belgium. 2000.
92. Rüther E, Klauder C, Rettig KA. German postmarketing study of risperidone treatment in hospitalized patients with an acute exacerbation of chronic schizophrenia. Presented at the 10th ECNP, Glasgow, Scotland. 1997.

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