

COMMENT AMÉLIORER LE PRONOSTIC FONCTIONNEL DES PSYCHOSES ?

HOW CAN WE IMPROVE THE FUNCTIONAL OUTCOME OF PSYCHOSES?

Marc-André DOMKEN(a), André MASSON(b), Benoît DELATTE(c), André DE NAYER(d), Benoit GILLAIN(e), Laurent MALLET(f), Olivier PIRSON(g), Martin DESSEILLES(h), Johan DETRAUX(i)

(a)Psychiatre, Intercommunale de Soins spécialisés de Liège (ISoSL) Secteur Santé mentale, Liège

(b)Psychiatre, Clinique psychiatrique des Frères Alexiens, Henri-Chapelle

(c)Psychiatre, Hôpital psychiatrique du Beau Vallon Namur, Saint-Servais

(d)Psychiatre, Biesme

(e)Psychiatre, Clinique Saint-Pierre, Ottignies

(f)Psychiatre, Pôle de Santé mentale, Grand Hôpital de Charleroi, Charleroi

(g)Psychiatre, Embourg, Liège

(h)Psychiatre, Université de Namur et Clinique Psychiatrique des Frères Alexiens, Henri-Chapelle

(i)Psychologue chercheur, Département de Neurosciences, Université catholique de Louvain – Centre Universitaire Psychiatrique, Kortenberg

Résumé

Objectif/Méthode : Bien que les premières conceptualisations des troubles du spectre schizophrénique et des psychoses affectives mettent l'accent sur l'évolution irréversible et déficitaire à terme, les données actuelles portent à croire que ces troubles sont des pathologies hétérogènes dans leurs évolutions. Dans cet article nous avons effectué une revue sélective de la littérature récente (2012-2018) concernant l'évolution clinique des psychoses affectives et non affectives, les facteurs pronostiques potentiellement modifiables et les programmes thérapeutiques améliorant le pronostic à long terme.

Résultats : Le fonctionnement cognitif et social ne semble pas se détériorer avec le temps après le début de la maladie chez la majorité des patients. Divers facteurs, y compris une longue durée de la psychose non traitée, un mauvais fonctionnement prémorbide, une prédominance de symptômes négatifs, la prise de substances et un manque d'adhésion au traitement sont associés à un pronostic plus défavorable. L'intervention précoce, l'adhésion au traitement et différents types de thérapie et d'intervention améliorent le fonctionnement cognitif et psychosocial et réduisent les symptômes, ainsi que les rechutes.

Conclusion : Réduire le délai d'accès aux soins, améliorer l'adhésion au traitement et offrir un suivi thérapeutique de longue durée sont importants afin d'améliorer le pronostic des personnes souffrant de troubles psychotiques.

Mots-clés : *psychose, fonctionnement, facteurs pronostiques, intervention précoce, thérapie.*

Summary

Objective/Method: Although early conceptualizations of schizophrenia-spectrum disorders and affective psychoses described the deteriorating course as a cardinal feature of these disorders, more recent research has found that the disease course in psychotic illnesses is heterogeneous. In this review we describe, based on contemporary literature (2012-2018), the clinical course of affective and non-affective psychoses, the risk factors associated with a poor outcome and the effectiveness of interventions that are available to improve it.

Results: Findings do not support the notion of progressive cognitive decline in most patients. Impairments in social functioning also generally remain stable after illness onset across all psychotic disorders. Several factors, including a longer duration of untreated psychosis, poor premorbid functioning, more severe negative symptoms, substance abuse, and nonadherence to medication have all been associated with greater functional disability. Early intervention, treatment adherence, and different types of therapy and intervention have been shown to improve social and cognitive functioning and to reduce symptoms and relapse risk.

Conclusions: Reducing the duration of untreated psychosis, improving adherence to medication, and offering long-term therapy seem to be crucial in modifying the course of the illness.

Key words: *psychosis, functioning, outcome, early intervention, therapy.*

Samenvatting

Doelstelling/Methode: Hoewel de eerste conceptualisaties van schizofrenie-spectrum stoornissen en affectieve psychosen de nadruk legden op het irreversibel en deficitair verloop van deze aandoeningen, laat hedendaags onderzoek uitschijnen dat de evolutie ervan heterogeen is. Dit artikel geeft een selectief overzicht van de recente literatuur (2012-2018) wat het verloop betreft van affectieve en niet-affectieve psychosen, alsook van de risicofactoren en interventies die de prognose van deze ziekten kan verbeteren.

Resultaten: Het cognitief en sociaal functioneren lijkt na het begin van de ziekte niet achteruit te gaan bij de meerderheid van de patiënten. Verschillende factoren, met inbegrip van een langere duur van de onbehandelde psychose, een slechter premorbide functioneren, een sterkere aanwezigheid van negatieve symptomen, substantiemisbruik, en een gebrekkige therapietrouw zijn geassocieerd met een slechtere prognose. Een vroegtijdige detectie, therapietrouw, en diverse vormen van therapie en interventie verbeteren het cognitief en psychosociaal functioneren en verminderen de symptomen, als ook het risico op herval.

Conclusie: Vroegdetectie, betere therapietrouw en het aanbieden van een langdurige therapeutische opvolging zijn belangrijk om de prognose van personen die lijden aan een psychose te verbeteren.

Trefwoorden : *psychose, functionering, uitkomst, vroege interventie, therapie.*

INTRODUCTION

Les troubles du spectre schizophrénique (la schizophrénie et le trouble schizo-affectif) et les psychoses affectives (le trouble bipolaire et la dépression majeure avec des caractéristiques ou antécédents psychotiques) représentent un fardeau énorme pour les patients et leurs proches. Malgré le fait que la réponse thérapeutique soit bonne chez la plupart des patients présentant un premier épisode, beaucoup de patients présenteront des épisodes multiples et seront confrontés à des symptômes persistants avec de graves répercussions sur leur fonctionnement. La déficience fonctionnelle liée aux psychoses peut se manifester au travail, à l'école, à la maison, de même que dans les interactions sociales¹⁻³.

Pour Kraepelin, l'évolution déficitaire de « la démence précoce » représentait un critère majeur pour en établir le diagnostic. Cependant, la trajectoire clinique du trouble psychotique s'est modifiée au début des années 1950 avec l'apparition des médicaments antipsychotiques. Les résultats d'études et méta-analyses plus récentes sur l'évolution du trouble psychotique, ont démontré que les patients peuvent avoir une évolution plus favorable⁴.

Dans cet article nous examinerons la littérature récente sur les facteurs susceptibles de modifier l'évolution des patients atteints de psychose en termes de symptomatologie, de fonctionnement psycho-social et de qualité de vie. Sur base de cette revue sélective de la littérature, nous tenterons d'identifier des pistes d'amélioration de leur prise en charge. D'abord nous allons décrire l'évolution clinique de ces patients en nous limitant aux déficits cognitifs et sociaux.

MÉTHODE

Les articles scientifiques de cette revue sélective de la littérature ont été identifiés à partir de banque de données de MEDLINE (via PubMed) et EMBASE pour la période s'étendant de 2012 à septembre 2018. Nous avons utilisé comme mots-clés : « schizophrenia », « bipolar disorder », « major depressive disorder/major depression », « functioning », « prognosis »,

« early intervention », « therapy » et « rehabilitation ». À la lecture de ces premiers articles, d'autres références (citées dans les sources primaires) ont été ciblées afin de compléter l'information.

DIMENSIONS DE L'ÉVOLUTION CLINIQUE

EVOLUTION COGNITIVE

Les limitations cognitives marquées sont très fréquentes chez les patients présentant des troubles du spectre schizophrénique. De plus, des preuves croissantes indiquent que le point de vue de Kraepelin – qui affirme que, contrairement aux patients atteints de schizophrénie, les patients souffrant d'une psychose affective ne présentent pas de détérioration cognitive – n'est pas valide. Bon nombre de revues et méta-analyses indiquent que le fonctionnement cognitif chez les patients bipolaires est également significativement moins bon, même lors de la phase euthymique, que celui des sujets sains. Ces déficits touchent, à des degrés variables, le fonctionnement intellectuel, la mémoire verbale, de travail, épisodique et visuospatiale, l'attention, la cognition sociale, les habiletés spatiales, les performances motrices et les fonctions exécutives^{2,5-8}. Bien que les troubles cognitifs des patients souffrant d'une psychose affective soient qualitativement identiques, ils sont cependant d'intensité moindre que ceux rencontrés chez les patients présentant des troubles du spectre schizophrénique^{5,7-9}.

Malgré le fait que 40-60 % des patients souffrant d'une psychose affective et 80 % des patients atteints de schizophrénie présentent un déficit cognitif \geq 1SD par rapport aux contrôles, il existe une grande variabilité entre les patients d'un même groupe diagnostique. Une durée plus longue de la maladie et un début plus précoce semblent être positivement corrélés avec des limitations neurocognitives plus sévères^{7,8}. De plus, les comorbidités telles que les abus de substances et certaines composantes du syndrome métabolique (p.ex. diabète) sont susceptibles d'influencer le profil cognitif des patients, notamment la mémoire verbale et les fonctions exécutives⁵.

De nombreuses études indiquent que les individus qui développeront ultérieurement une psychose schizophrénique présentent déjà des limitations cognitives durant leur enfance et leur adolescence⁷, ayant un niveau moyen de fonctionnement cognitif qui se situe 0.5 DS en dessous de celui des sujets sains^{8,9}. Une telle détérioration au cours de la phase prémorbide semble être moindre ou même absente chez les patients souffrant d'une psychose affective, par rapport aux patients atteints de schizophrénie⁸⁻¹⁰. Cependant, des revues de littérature et des méta-analyses récentes remettent en question l'absence totale de troubles cognitifs avant le début d'une psychose affective. Ces études ont mis en évidence des performances moindres dans certains domaines cognitifs dans un sous-groupe de patients bipolaires au cours de la phase prémorbide, en comparaison avec des sujets sains¹⁰.

Le fonctionnement cognitif, quoiqu'inférieur à celui des sujets contrôles, ne semble pas se détériorer avec le temps après le début de la maladie chez la majorité des patients présentant un trouble du spectre schizophrénique ou d'une psychose affective^{4,5,8}. Cependant, un déclin cognitif sévère et rapide peut être observé chez les patients atteints de schizophrénie après l'âge de 65 ans. Il y a donc deux périodes de détérioration cognitive substantielle chez ces patients : avant le début du premier épisode psychotique et après l'âge de 65 ans¹¹.

ÉVOLUTION SOCIALE, PRIVÉE ET PROFESSIONNELLE

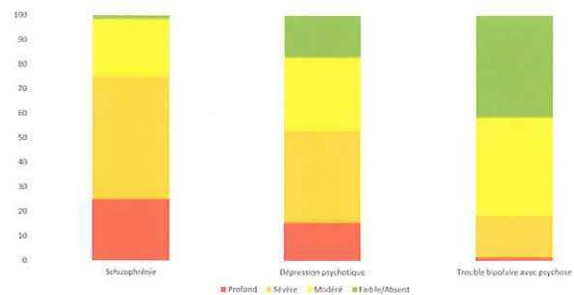
Un déficit sur le plan du fonctionnement social est une caractéristique importante des troubles psychotiques, en particulier de la schizophrénie^{12,13}.

En général, le dysfonctionnement social semble déjà caractériser les enfants et les adolescents avant le début de la schizophrénie ou d'autres formes de psychose^{14,15}. Cependant, pendant la phase prémorbide le dysfonctionnement social serait plus marqué et fréquente chez les patients atteints de schizophrénie que chez les patients ayant des psychoses affectives¹⁴.

Lorsque la psychose débute pendant l'enfance ou à l'adolescence, elle interfère avec l'épanouissement interpersonnel, particulièrement chez les patients atteints de schizophrénie^{13,15}. Le retrait social ou la timidité pourraient favoriser le rejet et la victimisation par les pairs (stigmatisation), ce qui pourrait accroître l'isolement et les problèmes de fonctionnement social. La maladie est également une barrière à la sexualité. Des hospitalisations fréquentes et prolongées peuvent éloigner graduellement les adolescents atteints de psychose de leurs pairs et limiter les occasions d'entretenir des contacts sociaux avec des jeunes qui ne présentent pas de tels problèmes^{16,17}. Enfin, la maladie, à ses débuts, entraîne fréquemment une interruption des études et, plus tard, des difficultés d'insertion sur le marché de travail (seuls 10 % à 20 % des personnes atteintes de schizophrénie ont un emploi)¹⁶.

Une étude prospective sur 20 ans (n=524)¹² a montré qu'un dysfonctionnement social sévère et persistant est fréquent chez les patients atteints de schizophrénie (75 %). Un dysfonctionnement social grave est également présent chez environ la moitié des patients ayant une dépression majeure avec symptômes psychotiques et chez environ un cinquième des patients bipolaires avec des caractéristiques psychotiques (voir **FIGURE 1**).

FIGURE 1 : Trajectoires du dysfonctionnement social sur 20 ans selon le type du trouble psychotique^{12,14}.



Après le début de la maladie, un nombre substantiel d'individus bipolaires avec des caractéristiques psychotiques (42 %) ou des personnes ayant une dépression majeure avec symptômes psychotiques (17 %) atteignent un niveau du fonctionnement social comparable à celui des sujets sans problématique psychotique, alors que presque aucune personne atteinte de schizophrénie n'y parvient (1,5 %). Dans son ensemble, le fonctionnement social après le début de la maladie ne semble pas se détériorer ou s'améliorer significativement au fil du temps chez la majorité des patients, quel que soit leur diagnostic. On observe donc sur une période de 20 ans que la grande majorité des patients souffrant de psychose présente une trajectoire stable en termes de fonctionnement social.

Enfin, le dysfonctionnement social prémorbide semble être un facteur prédictif pour l'évolution du fonctionnement social après le début de la maladie^{12,18}.

FACTEURS PRONOSTIQUES POTENTIELLEMENT MODIFIABLES (VOIR TABLEAU 1)

ANTÉCÉDENTS

Durée de psychose non traitée (DPNT)

La durée de psychose non traitée (DPNT) correspond à la durée entre l'apparition des premiers symptômes psychotiques francs (ou le premier point dans le temps où les critères diagnostiques du trouble sont remplis) et l'initiation d'un traitement antipsychotique à « dose adéquate »¹⁹. Une longue DPNT s'accompagne d'une plus grande dégradation fonctionnelle^{18,19}. Bien que les effets soient faibles à modérés³, diverses méta-analyses^{20,21} ont démontré qu'une DPNT prolongée est associée à de mauvais résultats cliniques à court (les 2 à 3 premières années suivant le premier épisode psychotique) et à long terme et ce dans plusieurs domaines (la sévérité des symptômes positifs et négatifs, le taux de rémission, la réponse au traitement antipsychotique, le risque de rechute, le fonctionnement global et la qualité de vie)^{12,22}.

Niveau de fonctionnement plus faible antérieurement

Le niveau de fonctionnement prémorbide est souvent corrélé positivement à l'évolution, de même que le niveau d'études élevé, ou la qualité de l'insertion socioprofessionnelle¹⁸. Le niveau cognitif prémorbide (réserve cognitive) constituerait

TABLEAU 1 : Facteurs modifiables et non modifiables associés à un meilleur fonctionnement global à court et à long terme des patients présentant un trouble psychotique^{1-3,25,52,61}.

Facteurs modifiables	Facteurs non modifiables	
Antécédents		
DPNT brève Bonne adaptation prémorbide (niveau d'éducation ou d'occupation atteinte avant le début de la maladie) Bonne adaptation sociale prémorbide Personnalité stable, forte motivation Mariage Absence d'évènements indésirables durant l'enfance Fonction cognitive préservée	Genre féminin Absence d'antécédents familiaux de psychose	
Forme clinique		
	Début tardif de la maladie Peu de symptômes négatifs ou des symptômes négatifs moins sévères à l'admission Prédominance des symptômes positifs pendant la phase prémorbide Absence de symptômes dépressifs subcliniques Moins d'épisodes psychotiques Absence de déficits cognitifs	
Facteurs liés à l'environnement et aux comorbidités		
Absence de comorbidité et de dépendance L'absence d'abus Activité physique Niveau de stress Bonne qualité des relations interpersonnelles dans l'entourage des patients Emotion exprimée de bas niveau Environnement socio-culturel favorable		
Traitements		
Traitement pharmacologique adéquat Adhésion au traitement Bonne conscience du trouble		

Il importe de savoir que le devenir après 3-5 ans d'évolution (période critique) est très largement prédictif du devenir à 20 ans

un indicateur de la qualité du fonctionnement à long terme dans des domaines tels que l'insertion professionnelle ou le comportement social chez les patients atteints de schizophrénie²³ ainsi que chez les patients souffrant de troubles bipolaires²⁴.

FORME CLINIQUE

Forme déficitaire

Environ 20 à 40 % des troubles schizophréniques ont un début progressif et insidieux, commençant par des symptômes négatifs prédominants. Diverses études ont démontré que cette forme de schizophrénie (la forme déficitaire) est associée à un pronostic plus péjoratif. Plus il y a de symptômes négatifs au début du trouble, plus le pronostic est mauvais à court (≤ 1 an) et à long terme (> 1 an)^{1,19,25}, tant sur le plan fonctionnel (autonomie, fonctionnement global, social et cognitif, insertion socioprofessionnelle) que symptomatique (une moins bonne réponse au traitement)¹⁹.

Symptomatologie dépressive subclinique

La symptomatologie dépressive subclinique n'affecte pas uniquement le fonctionnement global, mais aussi les domaines spécifiques de fonctionnement, notamment les activités professionnelles et/ou domestiques et les relations avec les proches².

Psychose à début précoce

Diverses études suggèrent que la psychose à début très précoce (avant l'âge de 13 ans) est une forme plus sévère avec un pronostic plus sombre que celles qui débutent à l'âge adulte^{3,25}. Il est à noter que les formes précoces semblent également plus souvent déficitaires²⁶.

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Environnement proche

La qualité des relations interpersonnelles dans l'entourage des patients atteints de schizophrénie et des psychoses affectives

semble corrélérer avec l'évolution de ces troubles^{27,28}. Des études prospectives montrent en effet qu'un soutien social de mauvaise qualité et un niveau de fardeau familial élevé s'accompagne de rechutes plus fréquentes et d'une durée de rémission plus courte^{29,30}. De même, l'intensité des émotions exprimées (EE) par l'entourage semble corrélée à une moins bonne évolution des troubles psychiques, y compris la schizophrénie et le trouble bipolaire^{27,30,31}.

La société : la stigmatisation

Les personnes atteintes de psychose sont, non seulement victimes des attitudes négatives provenant de leur environnement, mais lorsqu'ils internalisent ces stéréotypes cela les conduit à de l'auto-stigmatisation^{32,33}. Ces deux formes de stigmatisation peuvent engendrer des difficultés d'accès au système de santé, psychiatrique et somatique, avec des conséquences négatives sur leur santé physique et mentale^{32,34,35}. La stigmatisation limite le nombre de ressources disponibles pour les personnes malades, telles que le logement, les perspectives d'emploi et les interactions sociales^{32,33}. L'auto-stigmatisation provoque une baisse de l'estime de soi, des sentiments de honte, de culpabilité et d'infériorité ce qui provoque du stress et accroît l'isolement des patients³³. Toutes ces conséquences peuvent être des obstacles majeurs à la rémission/le rétablissement, ayant un impact sur le pronostic fonctionnel à long terme. L'expérience québécoise dans la lutte contre la stigmatisation recommande des actions ciblées sur des sous-groupes plutôt que sur la population toute entière³⁴.

Sédentarité

Diverses études et méta-analyses ont démontré que l'activité physique régulière aide les patients atteints de schizophrénie (peu d'études se sont focalisées sur le trouble bipolaire) à diminuer leurs symptômes psychiatriques (symptômes positifs, négatifs et dépressifs), à améliorer leurs capacités cognitives, leur fonctionnement (global et social) et leur qualité de vie³⁶⁻³⁹. L'effet de ces activités physiques est similaire à celui de méthodes de revalidation cognitive³⁷.

RÔLE DES COMORBIDITÉS

Dépression

La dépression est courante chez les patients atteints de schizophrénie (allant de 7 % jusqu'à 83 % selon l'étude et la phase de la maladie) et est associée à un risque accru de suicide. En plus, elle augmente le taux de rechute et d'hospitalisations et réduit l'adhésion au traitement. Une association est également trouvée entre les symptômes dépressifs et la présence d'un moins bon fonctionnement. Enfin, ces symptômes sont fortement corrélés à une moindre qualité de vie^{40,41}.

Alcool

L'abus et la dépendance à l'alcool sont fréquents chez les patients atteints de schizophrénie et les patients souffrant de troubles bipolaires^{42,43}. La consommation excessive d'alcool interfère avec l'adhésion au traitement et est associée à un pronostic moins favorable⁴⁴⁻⁴⁷. Elle peut avoir des conséquences dramatiques sur la fréquence et l'intensité des épisodes psychotiques et sur la qualité de vie⁴⁵. Elle est également responsable d'un important retard à l'identification du trouble psychotique, augmentant ainsi la DPNT^{48,49}.

Cannabis

Être consommateur de cannabis est un facteur de mauvais pronostic à court et à long terme chez les patients atteints de schizophrénie ou de bipolarité⁵⁰⁻⁵⁴. L'usage du cannabis par ces personnes est associé à un taux élevé de rechute et d'hospitalisations^{50,51,54,55}, à une réduction de l'adhésion au traitement et d'une moins bonne réponse au traitement antipsychotique^{53,54}. En plus, le fonctionnement global et cognitif des consommateurs de cannabis se détériore après le début de traitement s'ils persistent à consommer, en comparaison avec ceux qui n'en consomment plus^{52,53,56}.

Tabagisme

Le tabagisme pourrait compromettre l'efficacité du traitement antipsychotique par l'accélération de son métabolisme (induction enzymatique). De plus, la nicotine entraînerait une augmentation de la libération dopaminergique sous corticale et du fonctionnement des systèmes GABAergique et glutamatergique⁵⁷. Les résultats d'études concernant les effets à long terme d'un arrêt du tabac sur le fonctionnement global sont contradictoires⁵⁸.

TRAITEMENTS

Manque d'adhésion au traitement antipsychotique

De nombreuses études ont montré l'impact favorable des antipsychotiques sur le cours évolutif des psychoses²⁵ et l'augmentation constamment retrouvée du risque de rechute en cas de manque d'adhésion⁵⁹.

Dans le passé, des stratégies de traitement intermittent (une stratégie d'arrêt des antipsychotiques jusqu'à la réapparition ou aggravation des symptômes) ont été investiguées à cause de la mauvaise adhésion au traitement antipsychotique continu et de leurs effets secondaires. Cependant, diverses méta-analyses et revues⁵⁹⁻⁶² ont montré qu'un traitement antipsychotique intermittent avec ou sans réduction progressive des doses jusqu'à l'arrêt était moins efficace qu'un traitement continu. Dans la méta-analyse de de Hert *et al.*⁵⁹ on a retrouvé chez les patients traités de façon intermittente ou non traités (placebo) une augmentation importante du taux de rechute de trois à six fois supérieure au taux de rechute des patients traités de façon continue (odds ratio [OR] 3,36 ; 95 % CI 2,36-5,45 ; $p < 0,0001$; OR 5,64 ; 95 % CI 4,47-7,11 ; $p < 0,0001$). Assurer la continuité du traitement constitue donc le meilleur paradigme de prise en charge de la psychose pour la plupart des patients psychotiques⁶²⁻⁶⁴.

L'obtention d'une bonne adhésion passe par une bonne relation thérapeutique. Cette dernière est directement liée à l'écoute et à l'intérêt accordés au malade et pas seulement à ses symptômes⁶⁵. La qualité de la communication et de l'interaction dépend de la capacité d'empathie, de confiance et d'ouverture. Une relation positive se fonde sur le respect du point de vue et des sentiments du patient⁶⁶. Dans ce contexte, la prise de décision partagée (« *empowerment* ») doit être considérée comme un des éléments fondamentaux du traitement^{66,67}. Cependant, elle n'occupe pas une position de premier plan dans les algorithmes de traitements pharmacologiques répandus en psychiatrie et n'est pas couramment appliquée dans la pratique quotidienne⁶⁷.

Rechutes

Diverses études ont montré que les rechutes sont plus fréquentes pendant une période de 5 ans suivant le premier épisode d'une psychose ou d'un trouble bipolaire^{2,62}. Plus il y a d'épisodes psychotiques ou maniaques, moins le traitement semble avoir d'impact sur les symptômes lors de la survenue des rechutes^{68,69}.

PROGRAMMES THÉRAPEUTIQUES AMÉLIORANT LE PRONOSTIC À LONG TERME

INTERVENTION PRÉCOCE

L'intervention précoce repose sur l'hypothèse que la DPNT influence le pronostic et sur l'observation que la majorité des déficits cognitifs et fonctionnels s'installent dans les 3 à 5 premières années de maladie (la « période critique »)^{1,27,70}. Cela suscite l'espoir qu'un traitement dès les premières manifestations de la psychose pourrait éviter le développement ou la persistance de défaillances fonctionnelles, sociales, éducatives ou professionnelles^{71,72}.

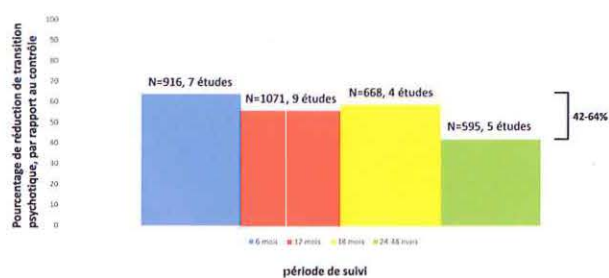
En général, les données révèlent que la prise en charge psychologique (particulièrement les interventions d'orientation cognitive-comportementale) et/ou pharmacologique des symptômes dépressifs et anxieux accompagnant la majorité des profils à haut risque clinique (HRC) permet d'éviter ou, au moins, de retarder la transition vers un premier épisode psychotique^{70,71,73} et limite l'exacerbation des perturbations observées sur le plan du fonctionnement interpersonnel et social^{71,72}. Cependant, une prescription d'antipsychotiques de seconde génération à faible dose n'est recommandée qu'en cas d'échec ou d'efficacité insuffisante d'une intervention psychologique avec une accentuation significative des symptômes HRC au cours du suivi clinique^{71,72}.

Diverses méta-analyses^{70,71,73,74} ont confirmé qu'une intervention intensive pendant les premiers stades de la psychose donne des résultats cliniques considérablement supérieurs à ceux des soins de routine. La méta-analyse de Schmidt *et al.*⁷¹ a montré qu'une intervention psychologique et/ou pharmacologique réduit de façon significative le taux de transition psychotique. Ces auteurs ont analysé 15 études cliniques prospectives randomisées (N=1394) avec une période de suivi d'au moins 6 mois, évaluant une intervention psychologique, pharmacologique ou combinée sur les symptômes dépressifs et anxieux. Ils ont trouvé que les deux types d'intervention réduisaient d'au moins 42 % le taux de transition psychotique (voir FIGURE 2), en comparaison avec les soins habituels.

THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE SYMPTOMATIQUE

Globalement, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) pour la psychose a pour objectif une meilleure adaptation à l'expérience psychotique, au point de vue cognitif, comportemental et affectif⁷⁵.

FIGURE 2 : Réduction du taux de transition psychotique de patients à haut risque clinique avec une prise en charge psychologique et/ou pharmacologique, par rapport au groupe contrôle⁷¹.



La TCC a démontré son efficacité sur les symptômes négatifs et dépressifs⁷⁶, mais particulièrement sur les symptômes positifs⁷⁵⁻⁷⁷. Son utilisation est, dès lors, recommandée aux États-Unis et au Royaume-Uni comme traitement complémentaire aux antipsychotiques des symptômes positifs et négatifs persistants dans la schizophrénie⁶⁵. De plus, la TCC diminue la fréquence des hospitalisations psychiatriques et améliore de façon significative la qualité de vie et la conscience morbide⁷⁶.

REVALIDATION COGNITIVE ET FONCTIONNELLE

Les méthodes de revalidation cognitive ont pour objectif d'améliorer le fonctionnement cognitif (attention, fonctions exécutives, mémoire de travail et autres fonctions cognitives) et d'accroître l'adaptation à la vie quotidienne, l'autonomie, la qualité de vie et l'insertion sociale et professionnelle^{75,77,78}. La revalidation cognitive a été largement étudiée chez les patients atteints de schizophrénie. Par contre, elle n'a été évaluée que dans quelques études chez les patients souffrant de psychose affective et avec des résultats contradictoires⁷⁹.

Diverses méta-analyses et revues systématiques ont montré que la revalidation cognitive exerce un effet bénéfique modéré sur les symptômes cognitifs des personnes atteintes de schizophrénie^{75,80-82}. Les effets de la revalidation cognitive se font sentir également dans le fonctionnement au quotidien et professionnel^{80,83}. Différentes études^{84,85} indiquent également l'intérêt de combiner la revalidation cognitive avec le soutien à l'emploi pour améliorer le fonctionnement professionnel.

Les programmes de revalidation étaient plus efficaces si les stratégies mises en place étaient individualisées et adaptées aux problèmes spécifiques rencontrés par la personne⁸⁶.

AMÉLIORATION DES HABILITÉS SOCIALES

Les programmes d'amélioration des habiletés sociales (PHS) (*social skills programmes*) utilisent les thérapies et techniques comportementales pour apprendre aux personnes atteintes d'un trouble psychotique à communiquer leurs émotions et leurs demandes. Cela signifie qu'elles seront plus susceptibles d'atteindre leurs objectifs, de satisfaire leurs besoins de relations et d'indépendance ainsi que de s'entendre avec autrui et de s'adapter socialement^{75,87}.

Une revue Cochrane⁸⁸ chez des personnes atteintes de schizophrénie a trouvé des différences significatives en faveur des PHS par rapport aux soins standards (traitement médicamenteux, activités récréatives, ergothérapie) sur toutes les mesures de fonctionnement social.¹

Les taux de rechute étaient inférieurs pour les PHS par rapport à des soins standards (RR=0,52 ; IC : 0,34-0,79) et il y avait une différence significative en faveur des PHS sur l'état mental des personnes. Cependant, lorsque les PHS ont été comparés aux groupes de parole, il n'y avait aucune différence significative dans la fonction sociale, les taux de rechute, l'état mental ou la qualité de vie. Une méta-analyse a démontré que, en comparaison avec les autres interventions psychologiques, les PHS sont plus efficaces pour diminuer les symptômes négatifs et généraux que les symptômes positifs^{77,87}.

LE TRAITEMENT COMMUNAUTAIRE ASSERTIF

Le traitement communautaire assertif (TCA) est un modèle de services destiné aux personnes aux prises avec un trouble mental grave qui comprend une attention particulière aux activités de la vie quotidienne, une assistance professionnelle et la psychoéducation/soutien aux familles. La majorité de ces personnes ont un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble bipolaire⁷⁵.

Diverses études, y compris des méta-analyses, concluent que le TCA diminue la fréquence et la durée des hospitalisations psychiatriques, tout en augmentant la stabilité résidentielle. Cette approche de traitement aiderait également à améliorer les symptômes psychiatriques, la qualité de vie, le fonctionnement global, l'indépendance et la possibilité d'obtenir et/ou de conserver un emploi^{75,76,78}.

INTERVENTIONS FAMILIALES

Diverses méta-analyses et revues systématiques se sont focalisées sur l'évaluation des interventions familiales dans la psychose. Il semble bien qu'à court et à long terme ces programmes diminuent de manière significative le taux de rechutes et d'hospitalisation, améliorent l'adhésion au traitement et le fonctionnement social et favorisent un environnement positif en réduisant les niveaux d'EE dans les familles^{77,89}. Les programmes « ProFamille », programmes psychoéducatifs pour les familles ayant un proche souffrant de schizophrénie ou de troubles apparentés, sont des exemples d'une telle intervention. À l'image des prises en charge proposées aux familles de patients atteints de schizophrénie, la thérapie centrée sur la famille (TCF), destinée à aider des patients bipolaires et de leur famille, consiste en sessions de psychoéducation, d'un entraînement à la communication et d'un entraînement à résolution de problèmes^{28,90}. Le but est de réduire les tensions internes (qui risquent d'aggraver les symptômes bipolaires) et de construire un environnement de soutien qui favorisera le rétablissement. Selon des revues récentes^{28,90} la TCF s'accompagne d'une diminution des taux de rechutes, de la durée des épisodes, de la fréquence des hospitalisations et d'une amélioration de symptômes maniaques et dépressifs, tout en soulageant la famille.

STRATÉGIES ANTI-STIGMATISATION

Diverses méta-analyses^{33,34,91-93} ont démontré que les stratégies de contact (favorisant des occasions pour la population d'avoir des interactions interpersonnelles positives avec des personnes souffrant de maladie mentale) et d'éducation (la promotion d'attitudes plus positives en fournissant de l'information au sujet des maladies mentales) ont un effet faible à modéré sur la connaissance et les attitudes. Leurs effets sur le comportement et la persistance de ces effets sur le long terme restent incertains.

La méta-analyse de Tsang *et al.*⁹⁴ a également démontré un effet faible à modéré des stratégies anti-stigmatisation sur le stigmatisme internalisé des patients atteints de maladies mentales sévères.

(i) *Social Disability Schedule, Social Avoidance and Distress Scale, Scale of Social-skills for Psychiatric Inpatients, Disability Assessment Scale*

CONCLUSION

Lally *et al.*⁹⁵ constatent, dans une revue récente de la littérature sur le premier épisode psychotique, que les taux de rémission et de rétablissement sont respectivement de 58 % et de 38 %. Ces résultats sont meilleurs qu'estimés précédemment⁹⁶. Les auteurs font la constatation que le taux de rémission s'améliore, alors que celui du rétablissement stagne. Cela semble indiquer que nous sommes peut-être trop peu ambitieux en termes d'objectifs thérapeutiques pour nos patients, mais qu'également nous devons continuer à faire évoluer nos pratiques et à les associer. Certes, nos patients s'améliorent symptomatiquement mais pas assez fonctionnellement. Comme le suggèrent certains des auteurs cités, nous devons adopter des programmes qui intègrent les différentes dimensions de la problématique de nos patients (symptomatologie, consommation, environnement, intégration sociale, bien être subjectif etc.).

Les pistes d'interventions prioritaires développées dans cet article sont nombreuses et complémentaires mais seront plus ou moins pertinentes en fonction de la situation spécifique de chacun de nos patients, en voici les grandes lignes :

1. Précocité accrue des prises en charge :

- afin de soutenir le développement socio-professionnel des jeunes en phase prodromique ;
- pour prendre en charge les premiers signes de psychose ou de trouble de l'humeur même subsyndromaux ;

2. Lutter contre la banalisation de l'usage de stupéfiants en ciblant les personnes ayant une susceptibilité accrue à ces substances et à la psychose ;

3. Améliorer l'adhésion au traitement médicamenteux ;

4. L'adoption du modèle du Traitement Communautaire Assertif semble indiqué ;

5. La TCC s'est avérée efficace tant d'un point de vue symptomatique que fonctionnel ;

6. Faciliter la participation des proches au programme de prise en charge de la personne malade (voir UNAFAM : Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques), leur donner accès à l'information et aux programmes de formation au savoir être et faire face à la souffrance mentale. Les programmes de soins centrés sur les familles se sont avérés efficaces ;

7. Au niveau sociétal, lutter contre tous les processus de stigmatisation des malades mentaux et en particulier ceux qui limitent leurs accès aux soins de santé.

Ces actions concernent les professionnels bien au-delà du seul champ de la santé mentale et va nécessiter une volonté commune de dépasser les clivages existants entre les professions concernées. Une vision transdisciplinaire devrait nous permettre de créer de la synergie entre les différentes solutions, jusqu'ici proposées isolément, en y ajoutant de la cohérence et de la coordination. L'amélioration du pronostic des personnes souffrant de psychose nécessite, non seulement, de se concerter autour du patient, mais également à s'organiser pour assurer collectivement la continuité et la globalité des prises en charge.

Les données de la littérature nous rappellent l'énorme variabilité interindividuelle des conséquences fonctionnelles des psychoses ce qui a pour conséquence que nos programmes de soins doivent être personnalisés et permettre à nos patients de participer aux choix des objectifs poursuivis afin d'en maximiser leurs effets.

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent des liens d'intérêts avec le laboratoire Janssen-Cilag.

RÉFÉRENCES

1. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, *et al.* Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev.* 2017; 58 : 59-75.
2. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: a review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord.* 2017 ; 209 : 147-54.
3. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, Fraguas D, Parellada M, Arango C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr.* 2015 ; 1 : 14005.
4. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2015 ; 14(1) : 94-6.
5. Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med.* 2017 ; 47(16) : 2753-66.
6. Cullen B, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, *et al.* Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2016 ; 205 : 165-81.
7. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull.* 2015 ; 41(5) : 1095-104.
8. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 ; 11 : 3111-25.
9. Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2015 ; 45(2) : 381-94.
10. Martino DJ, Samamé C, Ibañez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res.* 2015 ; 226(1) : 23-30.
11. Harvey PD. What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *J Clin Psychiatry.* 2014 ; 75(Suppl 2) : 34-8.
12. Velthorst E, Fett AJ, Reichenberg A, Perlman G, van Os J, Bromet EJ, *et al.* The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. *Am J Psychiatry.* 2017 ; 174(11) : 1075-85.
13. Velthorst E, Zinberg J, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Carrión RE, *et al.* Potentially important periods of change in the development of social and role functioning in youth at clinical high risk for psychosis. *Dev Psychopathol.* 2018 ; 30(1) : 39-47.
14. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull.* 2017 ; 43(6) : 1176-89.
15. Mäki P, Koskela S, Murray GK, Nordström T, Miettunen J, Jääskeläinen E, *et al.* Difficulty in making contact with others and social withdrawal as early signs of psychosis in adolescents--the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Eur Psychiatry.* 2014 ; 29(6) : 345-51.
16. Boardman J, Rinaldi M. Difficulties in implementing supported employment for people with severe mental health problems. *Br J Psychiatry.* 2013 ; 203(3) : 247-9.
17. De Jager J, McCann E. Psychosis as a barrier to the expression of sexuality and intimacy: an environmental risk? *Schizophr Bull.* 2017. pii: sbw172. doi: 10.1093/schbul/sbw172.
18. Parellada M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Pina-Camacho L, Moreno D, Rapado-Castro M, *et al.* Predictors of functional and clinical outcome in early-onset first-episode psychosis: the child and adolescent first episode of psychosis (CAFEPS) study. *J Clin Psychiatry.* 2015 ; 76(11) : e1441-8.
19. Murru A, Carpiniello B. Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: a review. *Neurosci Lett.* 2018 ; 669 : 59-67.
20. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S, Marshall M, De Haan L, Wunderink L, *et al.* Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res.* 2012 ; 142(1-3) : 12-9.
21. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2014 ; 205(2) : 88-94.
22. Souaiby L, Gaillard R, Krebs MO. [Duration of untreated psychosis: A state-of-the-art review and critical analysis]. *Encephale.* 2016 ; 42(4) : 361-6.
23. Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, *et al.* The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 ; 26(10) : 1638-48.
24. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 ; 25(2) : 214-22.
25. Schubert KO, Clark SR, Baune BT. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 ; 49(1) : 24-35.
26. Fédération Française de Psychiatrie. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus, 23 et 24 janvier 2003.
27. Claxton M, Onwumere J, Fornells-Ambrojo M. Do family interventions improve outcomes in early psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol.* 2017 ; 8 : 371.
28. Reinares M, Bonnin CM, Hidalgo-Mazzei D, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E. The role of family interventions in bipolar disorder: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2016 ; 43 : 47-57.
29. Owen R, Gooding P, Dempsey R, Jones S. The reciprocal relationship between bipolar disorder and social interaction: a qualitative investigation. *Clin Psychol Psychother.* 2017 ; 24(4) : 911-8.
30. Koutra K, Triliva S, Roumeliotaki T, Basta M, Simos P, Lionis C, *et al.* Impaired family functioning in psychosis and its relevance to relapse: a two-year follow-up study. *Compr Psychiatry.* 2015 ; 62 : 1-12.

31. Koutra K, Triliva S, Roumeliotaki T, Basta M, Lionis C, Vgontzas AN. Family functioning in first-episode and chronic psychosis: the role of patient's symptom severity and psychosocial functioning. *Community Ment Health J.* 2016 ; 52(6) : 710-23.
32. Pescosolido BA, Martín JK. The Stigma Complex. *Annu Rev Sociol.* 2015; 41: 87-116.
33. Semrau M, Evans-Lacko S, Koschorke M, Ashenafi L, Thornicroft G. Stigma and discrimination related to mental illness in low- and middle-income countries. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015 ; 24(5) : 382-94.
34. Stuart H. Stigmatisation. Leçons tirées des programmes visant sa diminution. *Santé mentale au Québec.* 2003 ; 28(1) : 54-72.
35. Gronholm PC, Henderson C, Deb T, Thornicroft G. Interventions to reduce discrimination and stigma: the state of the art. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2017 ; 52(3) : 249-58.
36. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2016 ; 42(3) : 588-99.
37. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, *et al.* Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2017 ; 43(3) : 546-56.
38. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med.* 2015; 45(7): 1343-61.
39. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C, Curtis J, Ward PB. Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014 ; 75(9) : 964-74.
40. Naguy A. Depression in schizophrenia - A good or bad omen? *Asia Pac Psychiatry.* 2018 ; 10(2) : e12312.
41. Uptegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? *Schizophr Bull.* 2017 ; 43(2) : 240-4.
42. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018 ; 191 : 234-58.
43. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HM, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 ; 206 : 331-49.
44. Oluwoye O, Monroe-DeVita M, Burduli E, Chwastiak L, McPherson S, McClellan JM, *et al.* Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: Data from the national RAISE-ETP study. *Early Interv Psychiatry.* 2019 ; 13(1) : 142-6.
45. Ouellet-Plamondon C, Abdel-Baki A, Salvat É, Potvin S. Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis: 2-year functional and symptomatic outcomes. *Psychol Med.* 2017 ; 47(14) : 2461-71.
46. Colizzi M, Carra E, Fraietta S, Lally J, Quattrone D, Bonaccorso S, *et al.* Substance use, medication adherence and outcome one year following a first episode of psychosis. *Schizophr Res.* 2016 ; 170(2-3) : 311-7.
47. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Simonsen C, Engh JA, Ringen PA, *et al.* Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 ; 127(1) : 23-33.
48. Thomas P, Amad A, Fovet T. Schizophrénie et addictions: les liaisons dangereuses. *Encephale.* 2016 ; 42(Suppl 3) : S18-S22.
49. Broussard B, Kelley ME, Wan CR, Cristofaro SL, Crisafio A, Haggard PJ, *et al.* Demographic, socio-environmental, and substance-related predictors of duration of untreated psychosis (DUP). *Schizophr Res.* 2013 ; 148(1-3) : 93-8.
50. Hanna RC, Perez JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: a literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017 ; 43(4) : 442-55.
51. Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, *et al.* Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016 ; 3(3) : 215-25.
52. González-Ortega I, Alberich S, Echeburúa E, Aizpuru F, Millán E, Vieta E, *et al.* Subclinical depressive symptoms and continued cannabis use: predictors of negative outcomes in first episode psychosis. *PLoS One.* 2015 ; 10(4) : e0123707.
53. Zorrilla I, Aguado J, Haro JM, Barbeito S, López Zurbano S, Ortiz A, *et al.* Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand.* 2015 ; 131(2) : 100-10.
54. Gupta P, Mullin K, Nielsen O, Harris A, Large M. Do former substance users with psychosis differ in their symptoms or function from non-substance users? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013 ; 47(6) : 524-37.
55. Carney R, Cotter J, Firth J, Bradshaw T, Yung AR. Cannabis use and symptom severity in individuals at ultra high risk for psychosis: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 ; 136(1) : 5-15.
56. Bogaty SER, Lee RSC, Hickie IB, Hermens DF. Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with current cannabis use. *J Psychiatr Res.* 2018; 99: 22-32.
57. D'Souza MS. Neuroscience of nicotine for addiction medicine: novel targets for smoking cessation medications. *Prog Brain Res.* 2016 ; 223 : 191-214.
58. Joseph J, Kremen WS, Franz CE, Glatt SJ, van de Leemput J, Chandler SD, *et al.* Predictors of current functioning and functional decline in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017 ; 188 : 158-64.
59. De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J. The use of continuous treatment versus placebo or intermittent treatment strategies in stabilized patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with first- and second-generation antipsychotics. *CNS Drugs.* 2015 ; 29(8) : 637-58.
60. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, *et al.* The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2017 ; 174(9) : 840-9.
61. Karson C, Duffy RA, Eramo A, Nylander AG, Offord SJ. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 ; 12 : 57-67.

62. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2013 ; 81(5) : e1-13.
63. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (2017). Surveillance report 2017 – Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (2014) NICE guideline CG178.
64. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2013 ; 14(1) : 2-44.
65. Lincoln TM, Jung E, Wiesjahn M, Wendt H, Bock T, Schlier B. The impact of negative treatment experiences on persistent refusal of antipsychotics. *Compr Psychiatry.* 2016 ; 70 : 165-73.
66. Constant E, Detraux J. Discussion sur la place des antipsychotiques à action prolongée dans le traitement des premiers épisodes psychotiques: State of the art et résultats d'un sondage belge. *Acta Psychiatr Belg.* 2018 ; 118(2) : 3-11.
67. Farrelly S, Lester H, Rose D, Birchwood M, Marshall M, Waheed W, *et al.* Barriers to shared decision making in mental health care: qualitative study of the Joint Crisis Plan for psychosis. *Health Expect.* 2016 ; 19(2) : 448-58.
68. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant'anna M, *et al.* Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2017 ; 17(3) : 277-85.
69. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 ; 148(1-3) : 117-21.
70. van der Gaag M, van den Berg D, Ising H. CBT in the prevention of psychosis and other severe mental disorders in patients with an at risk mental state: a review and proposed next steps. *Schizophr Res.* 2019 ; 203 : 88-93.
71. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, *et al.* EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry.* 2015 ; 30(3) : 388-404.
72. Michel C, Toffel E, Schmidt SJ, Eliez S, Armando M, Solida-Tozzi A, *et al.* [Detection and early treatment of subjects at high risk of clinical psychosis: Definitions and recommendations]. *Encephale.* 2017 ; 43(3) : 292-7.
73. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, *et al.* Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res.* 2013 ; 149(1-3) : 56-62.
74. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014 ; 44(3) : 449-68.
75. Chien WT, Leung SF, Yeung FK, Wong WK. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part II: psychosocial interventions and patient-focused perspectives in psychiatric care. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013 ; 9 : 1463-81.
76. Armijo J, Méndez E, Morales R, Schilling S, Castro A, Alvarado R, *et al.* Efficacy of community treatments for schizophrenia and other psychotic disorders: a literature review. *Front Psychiatry.* 2013 ; 4 : 116.
77. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry.* 2014 ; 171(5) : 523-38.
78. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013 ; 9 : 465-97.
79. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnin CDM, Torres I, *et al.* Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 ; 20(8) : 670-80.
80. Morin L, Franck N. Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2017 Jun 12 ; 8 : 100.
81. Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: a network meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2017 ; 52 : 43-51.
82. Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 ; 168(1-2) : 213-22.
83. Chan JY, Hirai HW, Tsoi KK. Can computer-assisted cognitive remediation improve employment and productivity outcomes of patients with severe mental illness? A meta-analysis of prospective controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2015 ; 68 : 293-300.
84. Evensen S, Ueland T, Lystad JU, Bull H, Klungsoyr O, Martinsen EW, *et al.* Employment outcome and predictors of competitive employment at 2-year follow-up of a vocational rehabilitation programme for individuals with schizophrenia in a high-income welfare society. *Nord J Psychiatry.* 2017 ; 71(3) : 180-7.
85. Bell MD, Choi KH, Dyer C, Wexler BE. Benefits of cognitive remediation and supported employment for schizophrenia patients with poor community functioning. *Psychiatr Serv.* 2014 ; 65(4) : 469-75.
86. Larøi F, Van der Linden M. The need for an individualized, everyday life and integrative approach to cognitive remediation in schizophrenia. *J Psychother Integration.* 2013 ; 23(3) : 290-304.
87. Turner DT, McGlanaghy E, Cuijpers P, van der Gaag M, Karyotaki E, MacBeth A. A meta-analysis of social skills training and related interventions for psychosis. *Schizophr Bull.* 2017 ; 44(3) : 475-91.
88. Almerie MQ, Okba Al Marhi M, Jawoosh M, Alsabbagh M, Matar HE, Maayan N, *et al.* Social skills programmes for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; (6) : CD009006.
89. McFarlane WR. Family interventions for schizophrenia and the psychoses: a review. *Fam Process.* 2016 ; 55(3) : 460-82.
90. Miklowitz DJ, Chung B. Family-focused therapy for bipolar disorder: reflections on 30 years of research. *Fam Process.* 2016 ; 55(3) : 483-99.
91. Mehta N, Clement S, Marcus E, Stona AC, Bezborodovs N, Evans-Lacko S, *et al.* Evidence for effective interventions to reduce mental health-related stigma and discrimination in the medium and long term: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2015 ; 207(5) : 377-84.
92. Hanisch SE, Twomey CD, Szeto AC, Birner UW, Nowak D, Sabariego C. The effectiveness of interventions targeting the stigma of mental illness at the workplace: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2016 ; 16 : 1.

93. Thornicroft G, Mehta N, Clement S, Evans-Lacko S, Doherty M, Rose D, *et al.* Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. *Lancet*. 2016 ; 387(10023) : 1123-32.

94. Tsang HW, Ching SC, Tang KH, Lam HT, Law PY, Wan CN. Therapeutic intervention for internalized stigma of severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016 ; 173(1-2) : 45-53.

95. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B, Cullinane M, Murphy KC, Gaughran F, *et al.* Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry*. 2017 ; 211(6) : 350-58.

96. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, *et al.* A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 ; 39(6) : 1296-306.

AUTEUR CORRESPONDANT

JOHAN DETRAUX

UPC KU Leuven - Campus Kortenberg
Leuvensesteenweg, 517
3070 Kortenberg

E-mail: johan.detraux@upckuleuven.be