

DUREE DE TRAITEMENT DU PREMIER EPISODE SCHIZOPHRENIQUE: IMPACT PRONOSTIQUE. A PROPOS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE SUR 10 ANS A L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE RAZI DE TUNIS.

TREATMENT DURATION OF THE FIRST EPISODE OF SCHIZOPHRENIA: PROGNOSIS IMPACT. A RETROSPECTIVE STUDY OVER 10 YEARS IN A TUNISIEN PSYCHIATRIC HOSPITAL.

O. DAKHLAOUI, F. HAFFANI.

Service de psychiatrie « E » Hôpital RAZI, Manouba, 2010 Tunisie.

Résumé

La schizophrénie est l'une des maladies mentales les plus sévères qui continue à interpellier les psychiatres. Le premier épisode schizophrénique constitue un pôle d'intérêt car certaines caractéristiques seraient prédictives du pronostic de la maladie à long terme.

Notre travail s'inscrit dans cette optique: comparer au travers d'une étude rétrospective, le pronostic de 2 groupes de patients suivis pendant 10 ans pour une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif, distincts par la durée de traitement de leur premier épisode schizophrénique, et ce à partir d'éléments cliniques, thérapeutiques et sociaux.

(Groupe 1: prise de neuroleptique pendant au moins un an ; groupe 2 : arrêt des neuroleptiques au cours de la première année).

Les deux groupes étaient comparables quant au nombre et la durée des hospitalisations. Cependant, les taux d'hospitalisations sous contrainte, de comportements violents, et de conduites addictives étaient plus importants chez les patients du 2ème groupe.

En revanche, les patients du 1er groupe avaient une meilleure observance thérapeutique et une meilleure adaptation professionnelle après 10 ans d'évolution. Il se dégage de cette étude que les patients ayant reçu un traitement neuroleptique pendant plus d'un an avaient un pronostic plus favorable que ceux ayant interrompu leur traitement au cours de la 1ère année.

Des travaux futurs prospectifs portant sur des populations plus homogènes seraient d'un grand intérêt en permettant d'évaluer le pronostic à partir de paramètres plus précis et objectifs.

MOTS-CLES : évolution, premier épisode schizophrénique, pronostic, traitement.

Abstract

Schizophrenia is a chronic and disabling disease. Recent researches have been concerned with the study of the first episode of schizophrenia because some of the characteristics of this episode can be used to better predict the course of the disease.

The study keeps the same purpose. It is a retrospective, descriptive and a comparative study. Its goal is to compare, using clinical, therapeutic and social factors, the prognosis for 2 groups of patients suffering from schizophrenia or schizoaffective disorders and treated in the department Psychiatry E of Razi Hospital in Tunisia since at least 10 years. The groups differed on the duration of the treatment of the first episode of schizophrenia. The first group had been on a neuroleptic treatment for at least one year. The second group stopped this treatment in the first year.

No statistic difference was found in the number and duration of the hospitalizations. However, the second group showed a higher rate of hospitalizations under authority decisions, and of violent and addictive behaviours.

The first group had a better compliance to the treatment and less unemployment after 10 years.

We conclude that the patients who had received a neuroleptic treatment for more than one year had a better prognosis than those who interrupted their treatment in the first year.

Other prospective studies with more homogeneous populations are likely to provide reliable conclusions regarding the impact of treatment duration of the first schizophrenia episode on the long term prognosis of the disease.

KEY-WORDS : antipsychotic, first episode, outcome, prognosis, schizophrenia.

Correspondance :

Dr. Olfa Dakhlaoui
Service de psychiatrie « E »
Hôpital RAZI , Manouba, 2010 Tunisie.
E-mail : olfa.dakhlaoui@rms.tn

INTRODUCTION

La schizophrénie est une psychose chronique qui touche 1% de la population [19].

Malgré les énormes progrès thérapeutiques, elle fait partie des maladies psychiatriques les plus sévères dont l'évolution est encore trop souvent invalidante [7].

Les recherches cliniques s'intéressent aux facteurs qui peuvent prédire son évolution. Les études récentes se focalisent de plus en plus sur le premier épisode schizophrénique et son impact sur la maladie. Elles suggèrent que certaines de ses caractéristiques seraient associées à un meilleur pronostic [2, 5, 18].

Par ailleurs, la durée de traitement du premier épisode schizophrénique a longtemps suscité des interrogations. Les auteurs préconisent une durée allant de un à cinq ans estimant que la majorité des rechutes surviennent au cours de cette période [8, 10]. Ces recommandations sont ainsi sous-tendues par des arguments épidémiologiques.

Nous nous sommes interrogés quant à l'impact pronostique à long terme de la durée de traitement du premier épisode schizophrénique.

Pour ce fait, nous nous sommes proposés de comparer le pronostic de deux groupes de patients suivis pour une schizophrénie distincts par la durée de traitement de leur épisode inaugural.

METHODOLOGIE

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et comparative dans laquelle ont été inclus tous les patients portant le diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif selon les critères du DSM IV, admis entre le premier janvier 1989 et le 31 décembre 1990 et suivis pendant une période supérieure ou égale à 10 ans, dans le service de psychiatrie E de l'hôpital Razi.

Ceux qui ont été transférés au cours de cette période à d'autres services suite à l'application de la politique du secteur (à partir de l'année 1999) ont été exclus de l'étude.

L'échantillon a été réparti en deux groupes en fonction de la durée de traitement neuroleptique prescrit lors du premier épisode :

Groupe 1 : prise de traitement neuroleptique pendant au moins 1an

Groupe 2 : arrêt des neuroleptiques au cours de la 1ère année.

Nous avons relevé à partir du dossier médical les données concernant les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, lieu d'habitation, statut matrimonial, situation professionnelle, qualité de la prise en charge familiale), cliniques (âge à la première admission, durée de la première admission, durée de psychose non traitée, nombre, modalités et durée totale des hospitalisations, présence de conduites addictives, présence de comportements violents) et thérapeutiques (nombre de psychotropes prescrits, dose moyenne de neuroleptiques et durée totale d'observance thérapeutique).

Nous avons comparé le pronostic de ces deux groupes à partir de ces paramètres.

ETUDE STATISTIQUE

La saisie des données ainsi que l'analyse statistique descriptive et comparative ont été effectuées à l'aide du logiciel EPI info. Le seuil de significativité retenu était de 0,05.

RESULTATS

Description de l'échantillon

48 patients ont été colligés dont 29 avaient reçu un traitement neuroleptique pendant au moins un an.

Le sex ratio homme/femme était de 4 environ (3,8/1).

L'âge moyen au moment de l'étude était de 41,7 ans.

A l'admission, 77% étaient célibataires, 41,6 % travaillaient, 73% avaient un niveau socio-économique bas et 73% habitaient en milieu urbain.

40% environ avaient une bonne prise en charge familiale.

L'âge à la première admission était de 25,8 ans.

Le diagnostic de schizophrénie à l'admission a été porté chez 69% des patients. La forme indifférenciée était retrouvée chez 54,1% des sujets (Tableau I).

Tableau I : Données socio-démographiques et cliniques

	Échantillon global (n=48)	Groupe 1 (n=29)	Groupe 2 (n=19)
Age moyen (ans)	41,7	41,31	42,31
Sexe			
Masculin	79,2 %	31 %	94,7 %
Feminin	20,8 %	69 %	5,3 %
Statut matrimonial à l'admission			
Célibataire	77,1 %	72,4 %	82,1 %
Marié	16,6 %	20,7 %	10,6 %
Divorcé ou veuf	6,3 %	6,9 %	5,3 %
Situation professionnelle à l'admission			
Travaillent	41,7 %	41,4 %	42,1 %
Ne travaillent pas	58,3 %	58,6 %	57,9 %
Niveau socioéconomique			
Bas	72,9 %	67 %	79 %
Moyen	25 %	33 %	15,8 %
Elevé	2,1 %	0 %	5,2 %
Lieu d'habitation			
Rurale	27,1 %	38 %	10,5 %
Urbaine	72,9 %	62 %	89,5 %
Age à la première admission (ans)	25,8	25,2	26,7
Durée de la première admission (jours)	17,5	18,5	15,7
Diagnostics à l'admission			
Trouble psychotique bref	8,3 %	7 %	10,5 %
Trouble schizophréniforme	16,6 %	17,2 %	15,8 %
Schizophrénie	68,7 %	65,4 %	73,7 %
Troubles psychotiques non spécifié	4,2 %	7 %	0 %
Trouble schizo-affectif	2,2 %	3,4 %	0 %
Formes cliniques			
Schizophrénie indifférenciée	54,1 %	51,8 %	57,9 %
Schizophrénie paranoïde	25 %	27,6 %	21,1 %
Schizophrénie désorganisée	4,2 %	3,3 %	5,3 %
Schizophrénie catatonique	2,1 %	3,3 %	0 %
Schizophrénie résiduelle	4,2 %	7 %	0 %
Trouble schizo-affectif	10,4 %	7 %	15,7 %

Comparativité des deux groupes

Profil socio-démographique

Les deux groupes étaient comparables au niveau des principales caractéristiques socio-démographiques à l'exception de deux d'entre elles:

La répartition en fonction du sexe: moins du tiers des patients du premier groupe étaient des hommes alors que plus de 90 % des patients du second groupe l'étaient. (p=0,03) ; en d'autres termes, plus de 90% des femmes de l'échantillon se trouvaient dans le groupe 1.

La prise en charge familiale : plus de la moitié des patients du 1er groupe avaient une bonne prise en charge familiale contre seulement 1/5 des patients du 2ème groupe. (55% versus 21% ; p=0,04).

Données cliniques

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux groupes concernant l'âge à la première admission, la durée de la première admission et la durée de psychose non traitée.

Les divers types de schizophrénie se retrouvaient dans des proportions comparables dans les deux groupes.

Nous avons également noté les mêmes nombre et durée totale d'hospitalisations dans les deux groupes, mais un taux trois fois plus grand de patients hospitalisés sous contrainte dans le groupe 2, et la différence était au seuil de signification (36,8% versus 13,8% ; p=0,13) (Tableau II).

Tableau II : Nombre, durée et modalités d'hospitalisations.

	Groupe 1	Groupe 2	P=
Nombre d'hospitalisations	4	4.2	0.55
Durée d'hospitalisations (j)	74	74.1	0.94
% des patients admis en HO	13,8	36,8	0.13

La répartition des hospitalisations sur les dix ans était différente: plus d'hospitalisations en début de maladie pour le premier groupe, tendance inversée à partir de la 2ème moitié de la période étudiée (Fig 1).

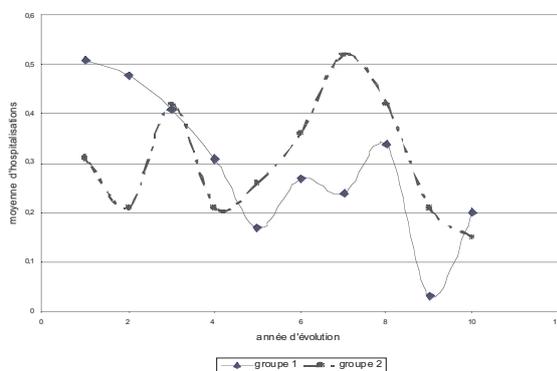


Fig. 1 : Répartition des hospitalisations sur les 10 ans

Concernant le Taux de la première rechute: plus de 75% des patients du groupe 2 ont fait au moins une rechute à 5 ans; alors que ce taux n'a pas été atteint après 10 ans d'évolution de la maladie pour les patients du 1er groupe (Fig 2).

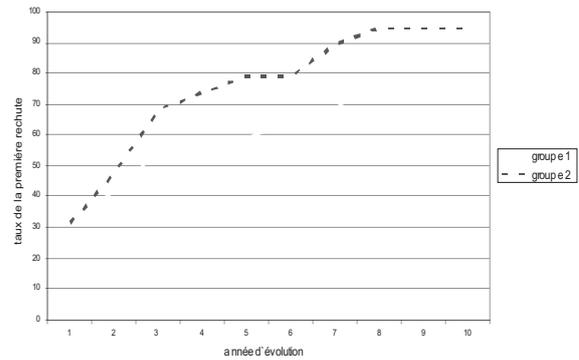


Fig. 2 : Taux de la première rechute par année d'évolution

Nous avons relevé une différence concernant les conduites addictives à l'admission et après dix ans d'évolution entre les deux groupes. Le groupe 1 avait moins de conduites addictives à l'admission (3,4% versus 15,8%) et après 10 ans d'évolution (0% versus 10,4%), la différence était au seuil de significativité p=0,14 (Fig 3).

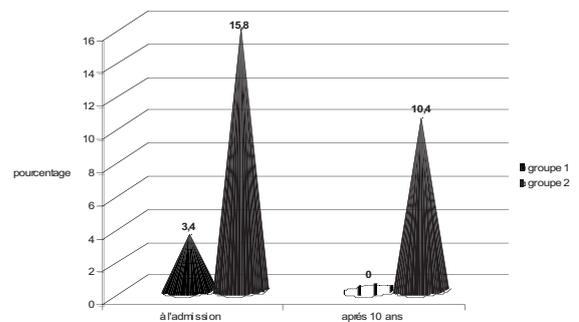


Fig. 3 : Taux de conduites addictives par groupe P= 0.13

A l'admission les deux groupes avaient des antécédents de comportements violents comparables. Après 10 ans d'évolution de la maladie, plus de la moitié des patients du 2ème groupe ont présenté des comportements violents contre seulement 17,2% des patients du premier groupe (p=0,023) (Fig 4).

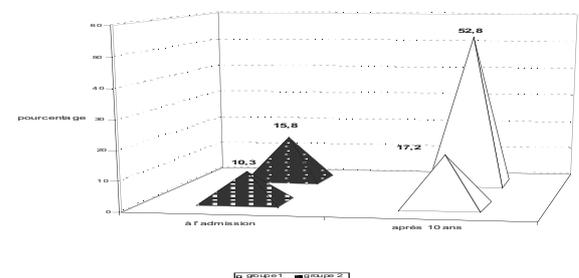


Fig. 4 : Taux de comportements violents par groupe P=0.023

Données thérapeutiques

Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes concernant les doses de neuroleptiques requises pour la stabilisation de l'état psychotique, ni le nombre de psychotropes prescrits (Tableau III).

Tableau III : Paramètres thérapeutiques
Nombre de psychotropes, taux de poly thérapie, dose de neuroleptiques requise après 10 ans.

	Groupe 1	Groupe 2	P=
Nombre de psychotropes	3.4	3.16	0.36
Polythérapie	89.7%	81.3%	0.12
Dose de neuroleptique (en mg équivalent Chlorpromazine)	1300.9	1068.1	0.54

Néanmoins, ils étaient très distincts par la durée d'inobservance thérapeutique (en mois), environ 4 fois plus longue pour le groupe 2 (39 versus 10,8 mois, $p=0,000001$).

Insertion socio-familiale

L'appréciation de l'insertion socio-familiale par la situation professionnelle et le statut marital n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, bien que les patients ayant reçu un traitement continu avaient une adaptation professionnelle meilleure après dix ans de maladie sans que la différence ne soit significative (Tableau IV).

Tableau IV : Insertion professionnelle. (Pourcentage de patients qui travaillent)

	À l'admission	Après 10 ans	
Groupe 1	41,37%	34,4%	
Groupe 2	42.1%	26.31%	P=0.8

DISCUSSION

Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon

Le sexe ratio : notre échantillon comptait 79% d'hommes, résultat proche de ceux retrouvés dans plusieurs études réalisées sur des populations hospitalières de schizophrènes où les chiffres oscillaient entre 73 et 80% [16, 23].

L'âge moyen de nos patients se situe dans les limites supérieures de la majorité des études où la moyenne varie entre 35 et 38 ans [11].

Cela pourrait être en rapport avec la durée d'évolution de la maladie dans notre échantillon (10 ans au moins).

Concernant la situation familiale, nos résultats sont conformes aux données de la littérature qui estiment à 74% le taux de patients schizophrènes célibataires [11].

Le pourcentage de patients mariés dans notre étude était de 21% au début de la maladie et de 30% après 10 ans d'évolution.

Ces résultats sont proches de ceux des études de Chesnut Lodge et de l'Iowa 500 qui ont trouvé des chiffres de 20% au début des troubles, et de 30% après plusieurs années d'évolution [11].

60% de nos patients étaient sans emploi, taux semblable à celui retrouvé par Ho et col [14].

73% d'entre eux avaient un niveau socio-économique bas, confortant le résultat d'études précédentes [16].

Ce profil socio-démographique est lié en partie au recrutement de notre hôpital.

Evaluation pronostique

Nous nous sommes proposés d'évaluer le pronostic sur 10 ans de deux groupes de patients schizophrènes distincts par la durée de traitement neuroleptique au cours du premier épisode psychotique, et ce à partir d'éléments cliniques, thérapeutiques et de l'insertion socio-professionnelle.

Au décours de cette étude comparative, il s'est dégagé que les patients ayant reçu un traitement neuroleptique pendant plus d'un an avaient un meilleur pronostic que ceux qui l'ont arrêté au cours de la première année.

Paramètres cliniques

Les deux groupes étaient comparables quant aux nombres d'hospitalisations, cependant ils différaient par la répartition des hospitalisations sur les 10 années: le groupe 2 présentait plus de rechutes à long terme (après 5 ans d'évolution). Il comptait également plus d'hospitalisations sous contrainte.

Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que nous avons assimilé la rechute à l'hospitalisation, ce qui n'est pas toujours le cas, car certains patients rechutent mais ne consultent pas, d'autant plus si le support familial est défaillant. Ce qui pourrait correspondre à la situation dans laquelle se trouvaient les patients du 2ème groupe. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse selon laquelle ces patients, au soutien familial précaire, n'accédaient à l'hospitalisation qu'après aggravation de leur maladie et apparition de troubles du comportement nécessitant l'intervention des autorités.

Il a été également noté des conduites addictives et des comportements violents plus fréquents dans le 2ème groupe.

La co-morbidité schizophrénie-addiction est prédictive d'un mauvais pronostic comme le témoigne l'augmentation du nombre d'hospitalisation, la diminution de la compliance au traitement et son efficacité, la diminution de la capacité d'adaptation du patient et l'impact négatif sur la relation médecin-malade [3, 25].

Cette association expose également de façon significative à des comportements violents et dangereux [25].

Paramètres thérapeutiques

89,5% des patients de l'échantillon avaient au moins deux psychotropes.

Ceci est proche de ce qui est classiquement rapporté dans la littérature [11].

Cette polythérapie est également retrouvée dans les deux groupes.

Par ailleurs, une différence significative a été observée entre les deux groupes concernant la qualité de l'observance thérapeutique, évaluée en durée d'inobservance à partir du dossier médical et correspondant à la période pendant laquelle les patients ne s'étaient pas présentés à leur rendez-vous et auraient été en arrêt de traitement.

La mauvaise observance du traitement antipsychotique est un facteur prédictif du pronostic puisqu'un nombre élevé de rechutes est consécutif à un arrêt intempestif de la médication [20, 21].

Dans ce sens, de nombreuses études confirment que l'interruption d'un traitement neuroleptique favorise les

rechutes avec un effet délétère sur le génie évolutif de la maladie. [17] Ainsi, au fur et à mesure de la répétition des rechutes, la rémission est de moins bonne qualité, avec installation progressive d'une résistance chez 30 à 50 % des patients[4].

Yamada K. et col. en 2005, au travers d'une étude comparant l'évolution sur deux ans de deux groupes de patients selon leur observance au traitement ont montré que le groupe non observant avait un score BPRS plus élevé [28].

Une autre étude réalisée sur un an dans une population de schizophrènes avait pour objectif de rechercher un lien entre l'évolution du score à la PANSS et la consommation médicamenteuse. Elle a montré que plus le patient présentait une bonne compliance, plus le changement observé à la PANSS est important. Il y aurait donc un lien direct entre l'intensité de la symptomatologie et l'observance [17].

Adaptation socio-professionnelle

Le groupe 1 avait une adaptation professionnelle meilleure après dix ans d'évolution.

L'insertion professionnelle est souvent considérée par les auteurs comme un indicateur d'une bonne adaptation sociale des patients et par la même, du pronostic en général de la maladie. Selon certaines études, une mauvaise insertion professionnelle serait associée à des demandes de soins plus élevées [24].

Limites de notre étude :

Il ressort de notre travail que les patients qui avaient poursuivi leur traitement au-delà de la 1ère année avaient un meilleur pronostic à long terme que ceux qui l'ont interrompu.

Cependant, nous avançons nos conclusions avec certaines réserves.

En effet, le type rétrospectif de notre étude nous confronte à certains biais méthodologiques et nous laisse prudents quant à l'implication directe de la durée de traitement du 1er épisode psychotique dans le pronostic. Ainsi, ce type d'étude ne nous permet pas de contrôler tous les paramètres qui peuvent interférer avec le pronostic et qui constituent des facteurs de confusion.

Parmi ces facteurs, la durée brève du 1er épisode et le bon fonctionnement prémorbide seraient des éléments de bon pronostic [27].

En revanche, la durée de psychose non traitée est considérée comme un facteur péjoratif [5, 9, 13, 22].

Les deux groupes étaient comparables quant à la durée de psychose non traitée, durée de la première hospitalisation et l'insertion professionnelle au moment de l'apparition des troubles.

Cependant, ils différaient significativement par la répartition en fonction du sexe, où l'on a noté plus de femmes dans le 1er groupe, et la qualité de la prise en charge familiale, qui était meilleure dans ce groupe.

Deux études récentes étudiant le pronostic sur trois ans d'un groupe de patients souffrant de schizophrénie en fonction des caractéristiques du premier épisode, ont montré que le sexe féminin était corrélé de façon significative à un meilleur pronostic [24, 27].

D'autre part, plusieurs auteurs rapportent que l'implication de la famille dans le projet thérapeutique au cours du premier épisode était associée à une symptomatologie résiduelle moindre, des demandes de soins moins

importantes ainsi qu'une durée totale d'hospitalisation plus réduite [12, 16].

Des études prospectives portant sur des populations plus homogènes, seraient d'un grand intérêt permettant d'évaluer le pronostic à partir de paramètres plus précis et objectifs, à travers des échelles d'évaluation symptomatique telles que la PANSS, l'échelle de dépression de Calgary, la BPRS. La mesure de la qualité de vie dans sa dimension subjective représente également un apport supplémentaire dans l'évaluation du pronostic [6,15].

Par ailleurs, le critère d'inclusion dans notre étude relatif à la durée de suivi de 10 ans, a été à l'origine de la restriction de l'effectif de notre échantillon, du fait d'un grand nombre de perdu de vue. Ceci pourrait expliquer les limites de certains résultats où les différences entre les deux groupes étaient au seuil de la signification.

C O N C L U S I O N

Les recommandations relatives à la durée de traitement du premier épisode psychotique se basent sur des arguments épidémiologiques fondés sur le risque de rechute à court terme. Les recommandations de l'Association Américaine de Psychiatrie ou de la conférence de consensus en France préconisent une durée de traitement d'un an après la rémission des symptômes. En effet, 40 à 60 % des patients non traités rechutent dans l'année suivant la rémission et 75 % des patients qui ont arrêté leur traitement rechutent dans les 6 à 24 mois [8].

Notre travail a mis en évidence l'impact pronostique à long terme de la durée de traitement du premier épisode psychotique, qui pourrait être un argument de plus à prendre en considération lors de la prise en charge d'un épisode schizophrénique inaugural.

R é f é r e n c e s

1. Azarin JM. Evolution de la notion de rémission dans la schizophrénie. *L'encéphale* 2005 ; 31 : 7-10.
2. Barnes T. R. E, Hutton S.B, Puri B.K.S.M. West London first-episode study of schizophrenia: clinical correlates of duration of untreated psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2000; 177 : 207-11.
3. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000; 15 : 115-22.
4. Beaufils B. Techniques de réhabilitation. *Synapse*, février 2004, N202.
5. Bottlender R, Sato T, Jäger M. et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003 ; 62 : 37-44.
6. Daléry J. Rémission, un nouvel objectif thérapeutique pour la prise en charge des psychoses. *L'encéphale* 2005 ; 31 : 17.
7. Delamillieure P, Couleau M, Dollfus S. Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques. *Ann Med Psychol* 2009; 167 : 79-85.
8. Dollfus S. Les antipsychotiques lors d'un premier épisode psychotique. *Ann Med Psychol* 2009; 167 : 86-92.
9. Drake J R, Haley C J, Akhtar S et al. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2000; 177 : 511-15.
10. Gitlin M, Nuechterlein K., Subotnik KL et al : Clinical Outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2001;158 : 1835-42.
11. Guillard-Bouhet N, Lafay N, Jourdain M. Comparaison de la réadaptation psychosociale et de la qualité de vie des schizophrènes sous neuroleptique classique ou atypique. *L'encéphale* 2005 ; 31 : 653-65.
12. Haddock G, Lewis S. Psychological interventions in early psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2005 ; 31 : 650-71.
13. Harris M.G, Henry L.P, Harrigan S.M et al. The relationship between duration of

- untreated psychosis and outcome: An eight-year prospective study. *Schizophrenia Research* 2005 ; 79 : 85-93.
14. Ho BC, Nopoulos P, Flaum M et al. Two years out come in first episode schizophrenia : predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 1196-201.
 15. Lançon C. Quelles représentations de la rémission pour le patient. *L'encéphale* 2005; 31 :13-4 .
 16. Lenior M.E, Peter M.A, Dingemans J et al. Social functioning and the course of early-onset schizophrenia: five-years follow-up of a psychosocial intervention. *British Journal of Psychiatry* 2001 ; 179 : 53-8.
 17. Llorca P-M. Les neuroleptiques d'action prolongée. *Synapse*, février 2004, N202. 8
 18. Malla A, Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia bulletin* 2005 ; 31 : 705-22.
 19. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004 ;19 : 363 : 2063-72.
 20. Olié J-P, Vanelle J-M, Duaux E. Conférence de consensus : textes des experts. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Edition Frison-Roche. Paris 1994: 95-103.
 21. Palazzolo J. Observance médicamenteuse et rechutes dans la schizophrénie: des neuroleptiques classiques aux APAP. *Ann Med Psychol* 2009 ; 167 : 308-17.
 22. Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 2005 ; 162 : 1785-804.
 23. Perkins DO, Jeffrey A L, Gu H et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorder. *British journal of psychiatry* 2004 ; 185 : 18-24.
 24. Ruggeri M, Lasalva A, Tansella M et al. Heterogeneity of outcomes in schizophrenia: 3-years follow-up of treated prevalent cases. *British Journal of Psychiatry* 2004 ; 184 : 48-57.
 25. Soyka M. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *British Journal of Psychiatry* 2000 ; 176 : 345-50.
 26. Spencer E, Birchwood M, McGovern B. Management of first-episode psychosis: *Advances in psychiatric treatment*, 2001 ; 7 : 133-42.
 27. Swaran P.S, Burns T, Shazad A et al. Acute and transient psychosis disorders : precursors, epidemiology, course and outcome. *British Journal of Psychiatry* 2004 ; 125 : 452-9.
 28. Yamaka K, Watanabe K, Nemoto N et al. Prediction of medication non-compliance in outpatients with schizophrenia : 2-years follow-up study. *Psychiatric research*, 2005, Nov, 27.