

Université de Montréal

**Impact des antipsychotiques à action prolongée sur l'évolution des jeunes adultes
présentant un premier épisode psychotique**

par
Sophia Medrano

Département de sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales option sciences psychiatriques

Avril, 2017

© Sophia Medrano, 2017.

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé:

**Impact des antipsychotiques à action prolongée sur l'évolution des jeunes adultes
présentant un premier épisode psychotique**

présenté par:

Sophia Medrano

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Simon Dubreucq,	président-rapporteur
Amal Abdel-Baki,	directeur de recherche
Stéphane Potvin,	codirecteur
Marc-André Roy,	membre du jury

Mémoire accepté le:

RÉSUMÉ

Introduction : La mauvaise adhésion aux antipsychotiques est fréquente chez les jeunes adultes présentant un premier épisode psychotique (PEP) et elle influence négativement les issues symptomatique et fonctionnelle. La majorité des études randomisées n'ont pas démontré de supériorité des antipsychotiques à action prolongée (APAP) par rapport aux antipsychotiques pris oralement (APPO) quant à la réduction des taux de rechutes et d'hospitalisation. Toutefois, les participants dans ce type d'étude représentent une minorité des patients pouvant bénéficier des APAP. Des études miroirs et naturalistiques démontrent généralement l'efficacité des APAP, mais les études sur les PEP sont insuffisantes. *Objectif* : Décrire l'impact des APAP sur l'évolution des PEP dans un contexte naturalistique. *Méthode* : Étude longitudinale prospective et rétrospective de 3 ans portant sur toutes les admissions consécutives dans deux services d'intervention précoce (Montréal) et comparant les caractéristiques et l'évolution des patients recevant des APAP pendant au moins 12 mois à ceux recevant des APPO. *Résultats* : Des 375 patients PEP inclus, ceux ayant reçu des APAP (26,7%) plus souvent sont de sexe masculin, ont un fonctionnement prémorbide et un niveau d'éducation inférieurs, une histoire de traumatisme à l'enfance et d'itinérance, des antécédents judiciaires, un trouble de l'utilisation de substance et un diagnostic du spectre de la schizophrénie. Une amélioration clinique et fonctionnelle a été observée dans les deux groupes, mais à un degré moindre chez le groupe recevant des APAP, probablement suite à des facteurs prémorbides. *Conclusion* : Les PEP ayant des facteurs de mauvais pronostic semblent bénéficier de la prescription précoce d'APAP dans un contexte naturalistique.

Mots-clés: antipsychotique à action prolongée, premier épisode psychotique, étude naturalistique, issue symptomatique, issue fonctionnelle, utilisation des services.

ABSTRACT

Background: Poor adherence to antipsychotics is frequent among youth with first episode psychosis (FEP) and negatively affects symptomatic and functional outcomes. The majority of randomized studies have demonstrated no superiority of long-acting injectable antipsychotics (LAI-AP) over oral antipsychotics (OAP) in reducing relapses and hospitalization rates. However, participants in these types of studies represent a minority of patients who may benefit from LAI-AP. Mirror and naturalistic studies generally demonstrate efficacy of LAI-AP on more representative samples, but studies on FEP are scarce. *Objectives:* To describe LAI-AP's impact on FEP outcome in a naturalistic setting. *Methods:* 3-year longitudinal prospective and retrospective study of all consecutive admissions from two Early Intervention Services for psychosis (EIS) in Montréal, Canada, comparing the characteristics and evolution of patients who received LAI-AP for at least 12 months to those who received OAP. *Results:* 375 FEP patients were included. The 26,7% who received LAI-AP were more likely to be male and to have lower premorbid functioning, lower education, a history of childhood trauma, of homelessness and legal problems, a substance use disorder and schizophrenia spectrum diagnoses. Despite a more severe illness (CGI-S) and lower functioning upon admission in the LAI-AP group, clinical and functional improvements were observed, but to a lesser extent than for the group prescribed OAP, probably because of premorbid factors. *Conclusion:* FEP with poor prognostic factors seem to benefit from early prescription of LAI-AP in a naturalistic context.

Keywords: Long-acting injectable antipsychotics, first episode psychosis, naturalistic study, symptomatic outcome, functional outcome, service use.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES ANNEXES	x
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	xi
DÉDICACE	xiii
REMERCIEMENTS	xiv
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
CHAPITRE 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE	10
2.1 Méthodologie	10
2.1.1 Méthodologie de la recherche	10
2.1.2 Sélection des études - critères d'inclusion	10
2.2 Résultats	11
2.2.1 Études sélectionnées	11
2.2.2 Résultats des six études observationnelles sur les PEP	12
2.2.3 Résultats des trois études randomisées contrôlées et de leur méta-analyse chez les patients avec une psychose à début récent (<i>Recent-onset psychosis</i>)	14
2.3 Critique des résultats de la revue de la littérature	15
2.4 Conclusion de la revue de la littérature et questions de recherche	19

2.4.1	Objectifs et hypothèses de l'étude faisant l'objet du présent mémoire	20
CHAPITRE 3 :	MÉTHODOLOGIE	21
CHAPITRE 4 :	RÉSULTATS	22
CHAPITRE 5 :	ARTICLE	23
ABSTRACT		25
5.1	Introduction	25
5.2	Method	27
5.2.1	Study design and subjects	27
5.2.2	Group categorization	28
5.2.3	Assessments	28
5.2.4	Statistical analyses	30
5.3	Results	30
5.3.1	Baseline characteristics	31
5.3.2	LAI-AP and OAP treatment	31
5.3.3	Outcome	32
5.4	Discussion	34
5.4.1	Baseline characteristics	35
5.4.2	Reasons for prescription and cessation of LAI-AP	35
5.4.3	Symptoms and functioning	36
5.4.4	Relapses	37
5.4.5	Strengths and limitations	37
5.5	Conclusion	40
REFERENCES		41
CHAPITRE 6 :	DISCUSSION	64
CHAPITRE 7 :	CONCLUSION	78

BIBLIOGRAPHIE 80

LISTE DES TABLEAUX

5.I	Baseline sociodemographic characteristics, symptomatic and functional outcome, and service use of young adults with a first-episode psychosis (FEP) and treated with a long-acting injectable antipsychotic (LAI-AP) for at least 12 months during 3-year follow-up compared to those treated with an oral antipsychotic medication (OAP).	51
5.II	LAI-AP and OAP utilization profile.	53
5.III	Baseline sociodemographic, symptomatic and functional characteristics of sample (n = 375) of young adults with first episode psychosis (FEP) according to follow-up status at 3 years (representativity analyses of residual sample).	55
5.IV	Improvement between admission and 36 months (%) for both study groups	58
5.V	Summary of the literature review of observational studies on first episode psychosis (FEP) and randomized controlled trials (RCT) on recent-onset psychosis studying the impact of LAI-AP on symptomatic and functional outcomes, relapse and service use.	59

LISTE DES FIGURES

2.1	Diagramme de flux PRISMA ¹³² résumant la revue de la littérature chez les premiers épisodes psychotiques (PEP)	12
2.2	Diagramme de flux PRISMA ¹³² résumant la recherche des études randomisées portant sur la psychose à début récent (<i>recent-onset psychosis</i>) . .	13
5.1	Reasons justifying the prescription of LAI-AP (%)	32
5.2	Type of cessation of LAI-AP (%)	33
I.1	Organigramme QAAPAPLE ¹⁸⁵	xv

LISTE DES ANNEXES

Annexe I :	Organigramme QAAPAPLE	xv
-------------------	----------------------------------------	-----------

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

AFPBN	Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie
AMPQ	Association des médecins psychiatres du Québec
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
AP	Antipsychotique
APAP	Antipsychotique injectable à action prolongée
APPO	Antipsychotique pris oralement ou antipsychotique <i>per os</i>
AUS	<i>Alcohol use scale</i>
BARS	<i>Brief adherence rating scale</i>
CDS	<i>Calgary depression scale</i>
CGI-S	<i>Clinical global impression scale - severity subscale</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'université de Montréal
CTO	<i>Community treatment order</i>
CTQ	<i>Childhood trauma questionnaire</i>
DPNT	Durée de la psychose non traitée
DUS	<i>Drug use scale</i>
EIS	<i>Early intervention service</i>
ERC	Étude (essai) randomisée contrôlée
e-STAR	<i>Electronic schizophrenia treatment adherence registry</i>
FEP	<i>First episode psychosis</i>
GAF	<i>General assessment of functioning</i>
IPS	Intervention précoce spécialisée
JAP	Jeunes adultes psychotiques

LAI-AP	<i>Long-acting injectable antipsychotic</i>
LTF	<i>Lost to follow-up</i>
NICE	<i>National institute for health and care excellence United Kingdom</i>
OAP	<i>Oral antipsychotic</i>
OAS	Ordonnance d'autorisation de soins
PANSS	<i>Positive and negative syndrome scale</i>
PEP	Premier épisode psychotique
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PSP	<i>Personal and social performance scale</i>
QAAPAPLE	Québec algorithme antipsychotiques à action prolongée
QLS	<i>Quality of life scale</i>
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SOFAS	<i>Social and occupational functioning assessment scale</i>
SUD	<i>Substance use disorder</i>
TLUS	Trouble de l'utilisation de substance
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

À Vaхо.

Рукописи не горят.

REMERCIEMENTS

Cet ouvrage est l'aboutissement d'un long cheminement qui m'a permis de bénéficier de la patience et de la disponibilité de ma directrice de recherche. Mes sincères remerciements à Dr Abdel-Baki pour avoir cru en moi en m'acceptant dans son équipe et pour son appui inestimable, son expertise et ses conseils.

Je remercie également Stéphane Potvin pour avoir été un co-directeur aux commentaires judiciaires qui ont su alimenter ma réflexion.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Pasquale «Pat» Bauco, assistant de recherche, et aux étudiants Joée Guillemette et Guillaume Benoît. Sans leur aide, bonne volonté et humour, mon travail aurait été bien moins agréable. Je tiens aussi à témoigner ma gratitude à M. Benjamin Constantineau pour avoir «sauvé» mon mémoire à la dernière minute, cette minute fatidique où rien ne fonctionne.

Je remercie du plus profond de mon cœur mes parents qui m'ont toujours donné les moyens de mes ambitions par leurs sacrifices et leur amour inconditionnel.

Pour finir, un remerciement tout spécial à mon mari, un homme à l'intelligence hors pair et aux ambitions inassouvies. *Gallia est omnis divisa in partes tres.*

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

Le premier épisode d'un trouble psychotique survient habituellement vers la fin de l'adolescence ou le début de l'âge adulte² avec plus de 40% des cas débutant entre 15 et 18 ans¹⁶. Sa prévalence à vie se situe entre 1 et 3%^{24,149,150,175,196}. Catégorisés en troubles non-affectifs et affectifs¹³, les signes et symptômes des troubles psychotiques incluent : (i) les hallucinations ; (ii) les idées délirantes ; (iii) la désorganisation du discours ; (iv) le comportement désorganisé ou catatonique ; (v) les symptômes négatifs : l'alogie, l'avolie, l'apathie, l'anhédonie, l'affect émoussé, le manque de motivation, l'isolement social et le trouble de l'attention ; (vi) la dysfonction sociale ou occupationnelle ; et (vii) les troubles cognitifs^{13,170}.

Puisque l'âge moyen du début de plusieurs troubles psychotiques se situe dans une période cruciale du développement occupationnel (académique et professionnel) et social, les conséquences associées à ces troubles mènent souvent à une incapacité à plus long terme^{100,149}. En effet, le coût économique des troubles psychotiques a été estimé le troisième plus important en Europe en 2010 après les troubles de l'humeur et la démence⁷⁰, et au Canada, les coûts directs (soins de santé) et indirects (perte de la population active) de la schizophrénie se situent entre 4 et 6,85 milliards de dollars^{36,66,78,85,176}. De plus, non seulement la psychose a un impact majeur sur le développement de la vie sociale et du fonctionnement du patient, elle demeure souvent non traitée pour une longue période de temps et montre fréquemment une présentation à mauvaise évolution⁹⁰. Ainsi, le stade précoce de la psychose est classiquement considéré comme une période critique : plus la maladie est reconnue et traitée tardivement, moins bon en sera le pronostic^{22,136}. On parlera alors de durée de la psychose non traitée (DPNT).

La DPNT se réfère à la période entre la manifestation des tous premiers symptômes psychotiques jusqu'au début d'un traitement adéquat¹³⁶. La corrélation entre une longue DPNT et un pauvre pronostic a été systématiquement démontrée, surtout à court terme (les 2-3 années suivant le premier épisode psychotique (PEP)), et celle-ci serait indépendante de facteurs confondants,

tels que le fonctionnement prémorbide^{123,125,152,182}. De fait, une DPNT prolongée est associée à une mauvaise réponse aux antipsychotiques (AP), à un pronostic pauvre en terme de qualité de vie, de fonctionnement et d'habiletés cognitives, ainsi qu'à des niveaux de symptômes plus élevés, dont les symptômes positifs, particulièrement chez les patients avec une détérioration du fonctionnement social prémorbide^{47,58,59,123,136,140,152}. Même après 4, 8 et 12 ans de suivi, une courte DPNT est associée à une moindre sévérité des symptômes positifs et négatifs, à de plus hauts taux de rémission et à un meilleur fonctionnement et meilleure qualité de vie^{40,46,84}.

Par conséquent, d'après les données scientifiques des 15 dernières années, les troubles psychotiques, particulièrement la schizophrénie, ne doivent pas être considérés comme inévitablement invalidants^{89,208}. Les interventions précoces durant le stade du premier épisode peuvent assurer une évolution plus favorable à court et à long terme en raccourcissant la DPNT^{22,123,136,152,182,183}. C'est ainsi que les programmes d'intervention précoce et les études de cohortes de PEP ont germé à la suite de la reconnaissance des impacts de la DPNT¹²³, de la détérioration qui accompagne la schizophrénie durant les premiers 2 à 3 ans de la maladie, et du développement durant cette période des influences psychosociales cruciales (ex. les réactions familiales à la psychose et aux services psychiatriques)²².

L'objectif global des services d'intervention précoce spécialisée (IPS) est donc de prévenir le déclin du fonctionnement social et du développement d'une résistance au traitement en offrant une gamme d'interventions psychosociales et pharmacologiques^{2,69}. Leur composante de base consiste en la gestion intensive de cas dans un climat d'espoir réaliste et non stigmatisant⁸⁹. Des interventions psychosociales, familiales et d'accompagnement pour le retour en milieu scolaire et professionnel sont mises en place afin d'agir vigoureusement sur le fonctionnement et la réintégration des patients en favorisant l'accès au marché de l'emploi, aux études et en améliorant les relations interpersonnelles des patients^{15,141}. Nonobstant l'évidence confirmant la supériorité des cliniques d'IPS sur l'engagement envers les services et sur la réduction des symptômes, des déficits cognitifs, et du nombre de rechutes^{20,89,126,139,181,189}, la prise en charge des jeunes atteints de psychose présente toujours des défis majeurs.

La grande majorité des patients présentant un PEP répond aux AP¹²². Plus de la moitié atteint

une rémission des symptômes psychotiques dans les premiers trois mois ; 75%, dans les premiers 6 mois ; et jusqu'à 80%, à 1 an². Le problème réside par contre dans le haut taux de rechute (80%) chez les PEP. Après 5 ans de suivi, 82% ont connu une rechute, 78% de ceux-ci ont subi une deuxième rechute et 86% ont vécu une troisième rechute après s'être remis de leur deuxième.¹⁶⁶ Malheureusement, avec des épisodes subséquents de rechute, le temps de réponse augmente progressivement et la probabilité de réponse à la médication diminue^{7,116}. Le taux élevé de rechute est principalement associé à une mauvaise adhésion à la médication^{1 [166]} et à l'abus de substance¹²².

Il existe plusieurs termes dans la littérature qui sont reliés à la fidélité des patients au régime thérapeutique prescrit : compliance, observance et adhésion. Pourtant, ces mots ont chacun une définition différente^{8,112}. En fait, «compliance» est un terme anglo-saxon qui a été critiqué par la communauté scientifique pour sa connotation paternaliste qui n'illustre pas l'implication active du patient dans les soins qui lui sont prodigués⁸. Même si «observance» est la traduction française de «compliance», ces mots ne sont pas utilisés de la même façon¹¹². En effet, à la différence de la dénotation dichotomique du mot «compliance» (patient observant vs inobservant), l'observance renvoie à une réalité plus médicale, à un continuum dans lequel le patient oscille entre une polarité d'observance et une autre d'inobservance¹¹². Alors que l'observance représente la dimension comportementale objectivable et mesurable de l'acte de suivre le traitement prescrit, l'adhésion renvoie aux attitudes et à la motivation des patients à suivre leurs traitement, donc à leur degré d'approbation réfléchi aux soins¹¹². «Adhésion» est un terme plus proche de la réalité psychologique et médicale qu'entretient le patient avec son traitement¹¹², et son utilisation est alors favorisée dans le présent mémoire.

Les patients avec un PEP ont un taux de mauvaise adhésion aux AP estimé à plus de 50% dans la première année^{41,157}, ce taux augmentant spectaculairement dans les premiers 3 à 6 mois^{2,200}. De plus, le taux d'arrêt de la médication se situe entre 20 et 57%². Le taux de mauvaise adhésion chez les PEP se compare à celui de l'ensemble des maladies chroniques (50-60%)^{32,119,142,206}, dont le diabète (43-67%)¹⁴², l'hypertension artérielle (43-65,5%)^{49,142}, l'asthme et la maladie

¹Dans le présent mémoire, la mauvaise adhésion est définie comme une adhésion partielle ou non adhésion complète à la médication tel que prescrite^{198,199}.

pulmonaire obstructive chronique (22-78%)^{105,119,142}, la dépression (40-70%)¹⁴², la maladie affective bipolaire (20-60%)¹¹⁵, le cancer (40-80%)¹⁴² et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (37-83%)¹⁴².

L'amélioration de l'adhésion est un défi majeur pour les cliniciens essentiellement parce que la mauvaise adhésion est un des facteurs de risque principaux de rechute, multipliant ce risque par cinq¹⁶⁶. Elle a également pour conséquences : (i) une augmentation du taux de rechute^{41,153}, (ii) une hausse du nombre d'admissions volontaires et involontaires²⁰⁰, (iii) des niveaux plus élevés de symptômes positifs résiduels⁴¹, (iv) une pauvre qualité de vie⁴¹, (v) de pauvres relations sociales et moins d'autonomie au niveau des activités de la vie quotidienne¹²⁰, et (vi) un échec de la réponse au traitement^{2,41,153}. Les cliniciens doivent donc s'occuper des facteurs les plus susceptibles de moduler l'adhésion. Ils se catégorisent en quatre groupes : (a) les facteurs externes ou environnementaux (soutien familial et social, alliance thérapeutique), (b) les facteurs reliés au patient (attitude ou croyances envers la médication, autocritique, abus de substance, conditions d'hébergement), (c) les facteurs reliés à la médication (efficacité, tolérabilité, accessibilité, voie d'administration), et (d) les facteurs reliés à la maladie (sévérité des symptômes, comorbidités)².

Le trouble lié à l'utilisation de substance (TLUS) est fréquent chez les PEP, particulièrement l'abus de cannabis et d'alcool¹⁹⁴. En effet, d'après une étude longitudinale canadienne, sa prévalence est de 51,7% à l'admission (33% pour le cannabis et 35% pour l'alcool) et de 32,5% après un an de suivi⁶. La psychose et l'abus de substance débutent simultanément à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, et le taux d'abus chez la population avec un PEP est plus élevé que chez la population générale¹⁹⁴. Le TLUS est un facteur de risque de non adhésion au traitement², et les patients avec un TLUS persistant sont susceptibles d'expérimenter des niveaux de dépression plus sévères, plus de symptômes positifs, un plus pauvre pronostic fonctionnel et un plus haut taux de rechute que les patients qui cessent l'abus de substances et les patients qui n'ont jamais abusé de substances¹⁹⁵.

Le manque d'autocritique du patient, ainsi que l'auto-stigmatisation ou stigmatisation associées au fait d'avoir une maladie mentale sont d'autres facteurs qui affectent l'adhésion thérapeu-

tique¹⁹⁹. En effet, certains patients et leurs familles ne peuvent accepter le diagnostic de maladie psychotique et vont même jusqu'à cacher la maladie, car ils ont peur que le patient soit stigmatisé¹²⁴. L'autocritique, quant à elle, est un concept qui comprend entre autres la prise de conscience par le patient d'avoir une maladie mentale et d'avoir besoin d'un traitement². Elle peut changer avec le temps et est souvent déficiente parmi les patients ayant reçu un diagnostic de psychose². Une autocritique diminuée est associée à la non adhésion thérapeutique¹¹⁴ et prédit le mieux la non adhésion chez les patients qui n'ont pas de TLUS⁹⁴. En outre, de faibles niveaux d'autocritique prédisent également la non adhésion à la thérapie cognitivo-comportementale chez les adolescents et les jeunes adultes avec un PEP².

Par ailleurs, le statut professionnel du patient et ses conditions d'hébergement peuvent influencer l'adhésion². En effet, les horaires de travail, par exemple les changements de quart de travail, peuvent interférer avec la prise de la médication sur une base régulière². Les patients peuvent aussi vouloir éviter toute sédation secondaire à l'AP durant les heures de travail². De plus, les patients avec un progrès rapide, aptes à retourner au travail après un épisode psychotique peuvent penser être guéris et ne plus avoir besoin d'être traités². D'autre part, les patients itinérants ou ceux ayant un hébergement instable font face aux défis majeurs de l'adhésion, car ils n'ont pas d'horaires organisés ou de routine pour assurer l'adhésion à la médication, et ils souffrent du manque de soutien social par opposition aux patients vivant avec leurs familles².

L'amélioration de l'adhésion consiste donc en un défi majeur pour les cliniciens. Certaines psychothérapies et techniques éducationnelles ou psychosociales qui reposent sur des approches cognitives et des techniques motivationnelles, peuvent améliorer l'adhésion aux AP chez les patients atteints de schizophrénie^{128,209}. Toutefois, leur efficacité demeure limitée^{45,128,209}. Les cliniciens et chercheurs se sont alors penchés sur l'option de la médication injectable à longue action, ou antipsychotique à action prolongée (APAP) comme méthode de prévention de la mauvaise adhésion. En effet, en dépit de résultats contradictoires, les patients avec PEP sous APAP semblent être significativement plus observants à la médication que ceux sous antipsychotiques *per os* (APPO)¹⁸⁴.

L'avantage de l'APAP sur l'APPO est d'assurer une prise régulière de la médication, ou du

moins, de permettre la reconnaissance immédiate par l'équipe médicale de la non adhésion du patient à la médication⁹⁶. De plus, vu leurs propriétés pharmacocinétiques, les concentrations sanguines des APAP ne diminuent pas aussi rapidement que celles des APPO lorsqu'une dose est manquée⁹⁶. Par ailleurs, puisque le taux d'absorption des APAP est lent, ils possèdent un meilleur profil d'innocuité que les APPO²⁰⁷. En effet, les études d'homologation de la rispéridone, par exemple, ont démontré une réduction des effets extrapyramidaux de l'ordre de 30% entre la forme injectable et la forme orale¹⁶¹. L'administration parentérale éliminent aussi les problèmes de biodisponibilité reliés à l'absorption et au métabolisme de premier passage hépatique et digestif, stabilisant ainsi les concentrations plasmatiques du médicament^{10,96}. En effet, les APPO sont convertis en métabolites inactifs par les enzymes de la paroi gastro-intestinale, et sont rapidement métabolisés durant le premier passage hépatique¹⁰. Ainsi, seule une petite portion de la dose se rend dans la circulation systémique et finalement dans le système nerveux central^{10,29}. Ce problème de biodisponibilité du métabolite actif est évité par l'utilisation des APAP. De plus, les APAP, n'étant pas influencés par le métabolisme du premier passage digestif et hépatique, diminuent les potentielles interactions médicamenteuses²⁰⁷. Il existe également moins de fluctuations d'heure en heure et de jour en jour des concentrations sanguines de l'AP avec la forme injectable. Cette dernière peut aussi réduire les tensions familiales concernant la mauvaise adhésion du patient ou la surveillance continue par la famille de la prise de médication⁹⁶.

Plusieurs lignes directrices pour la gestion de la psychose offrent des recommandations variables quant à la prescription initiale d'APAP pour le traitement des patients avec un PEP. Antérieurement, les APAP étaient considérés comme des traitements de deuxième ou même troisième ligne^{62,145,184} et la majorité des lignes directrices actuelles, à défaut de données ou d'études comparatives à long terme justifiant l'utilisation d'APAP en première intention, ont une position conservatrice envers l'utilisation des APAP dans le traitement des PEP^{14,17,33,63,145}.

Malgré cette position tranchée, certains guides de pratique récents se démarquent des avis plus anciens. En effet, certains instituts et associations ont décidé de réviser leurs recommandations et considérer l'APAP comme un agent de première ligne même chez les PEP. Le *Texas Medication Algorithm Project*¹³³ recommande les APAP à tous les stades de la maladie chez les patients in-

observants^{14,63}. En outre, un comité d'experts des 4 départements universitaires de psychiatrie a été mandaté par l'Association des Médecins Psychiatres du Québec (AMPQ) afin d'examiner les données probantes concernant l'efficacité et la tolérance des APAP¹⁸⁵. Le comité a proposé un algorithme (Québec Algorithme Antipsychotique à Action Prolongée - QAAPAPLE (figure annexe I.1, p. xv)) qui encourage la prescription d'APAP pour les patients inobservants ou avec un profil de risque de mauvaise adhésion (méfiance, hostilité, non collaboration, itinérance, TLUS, absence de soutien social ou d'autocritique, etc.)¹⁸⁵. L'APAP peut évidemment être prescrit à qui l'accepte d'emblée¹⁸⁵. Par ailleurs, d'après l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN), les APAP sont aussi un choix de première intention en présence d'une mauvaise adhésion, et un traitement d'entretien de première ligne dès le PEP¹⁷¹. Finalement, les lignes directrices NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) exhortent le clinicien à considérer un APAP quand le fait d'éviter une non adhésion est une priorité dans le plan de traitement clinique¹³⁷.

En dépit de leur introduction dans la pratique clinique il y a plus de 3 décennies⁹¹ et de leurs avantages potentiels, les APAP ne sont pas largement utilisés, surtout dans la période précoce de la psychose¹⁴⁵. En effet, le taux de prescription dans la plupart des pays occidentaux est inférieur à 20%^{101,145}, alors que le taux de mauvaise adhésion au traitement est estimé à environ 60% dans la schizophrénie chronique¹⁴⁵, et se situe entre 20-56% chez les PEP³⁹. Le taux de prescription au Canada est en moyenne de 6% et les données sont rares pour le confirmer¹⁸⁵. Il a été suggéré par les experts que le taux de prescription d'APAP devrait plutôt se situer entre 15 et 25% s'il reflétait véritablement une prise en compte de la fréquence et de l'impact de la mauvaise adhésion¹⁸⁵. Certains suggèrent donc que les APAP sont significativement sous-utilisés, et ceci en raison de multiples barrières, telle la réticence dont font preuve certains patients et cliniciens⁶⁴. Malheureusement, les études systématiques portant sur l'attitude envers les APAP des patients avec PEP sont plutôt rares¹⁰¹. Par contre, des informations précieuses peuvent être tirées à partir de trois revues relativement récentes^{101,145,202} portant sur la population générale de patients avec un diagnostic dans le spectre de la schizophrénie.

Quoique contradictoires, plusieurs études démontrent que les patients non seulement préfèrent et acceptent volontairement la formule par injection, mais trouvent aussi qu'elle améliore leur

satisfaction envers le traitement et leur qualité de vie^{23,50,83,88,101,117,151,201-203,205}. Une fois l'APAP débuté et le patient satisfait, plusieurs veulent demeurer à long terme sous cette forme de médication. Elle offre aussi l'opportunité de ne plus avoir à penser quotidiennement à la maladie, vu l'absence du rappel quotidien de devoir prendre une médication comme dans le cas d'un traitement oral. Cependant, certaines barrières demeurent. Bien que ça ne concerne que la minorité, certains patients craignent les piqûres d'aiguille ou la douleur au site de l'injection^{48,88}. De plus, certains perçoivent l'injection comme une mesure coercitive, du moins plus coercitive que la formulation orale^{101,202}. Les injections peuvent être souvent perçues comme étant synonymes de contrainte et d'atteinte à l'intégrité physique, notamment lorsque des patients ont déjà reçu des injections sans leur consentement lors d'un épisode aigu de psychose¹⁸⁵. Par ailleurs, non seulement la médication antipsychotique injectable est perçue comme stigmatisante, car associée à tort à une maladie mentale plus sévère, mais, en outre, elle engendre des inconvénients pratiques en termes de coûts du médicament et d'organisation clinique (ex. nécessité d'une infirmière pour donner l'injection)^{48,88,148}.

Les données probantes supportant l'utilisation des APAP chez les individus souffrant d'un trouble psychotique sont inconstantes. En effet, une méta-analyse récente de 21 études randomisées contrôlées (ERC) (n = 5176) par Kishimoto et collègues (2012) conclut à une non supériorité des APAP par rapport aux APPO dans toutes les issues reliées à la rechute¹⁰⁴. Cependant, une deuxième méta-analyse par le même auteur, mais cette fois-ci sur 25 études miroirs (n = 5940), démontre une supériorité des APAP en ce qui concerne la prévention des hospitalisations, et la baisse du nombre et de la durée de l'hospitalisation, et ce, même après ajustement pour le biais de publication¹⁰³. La méta-analyse de Lafeuille et collègues (2014) portant sur 58 études randomisées contrôlées et naturalistiques¹⁰⁸, abonde dans le même sens. La divergence de résultats entre la méta-analyse sur les ERC de Kishimoto et collègues (2012)¹⁰⁴ et celles portant sur des études naturalistiques^{103,108} peut résulter du fait qu'en général, les patients enrôlés dans la majorité des ERC ne sont pas représentatifs des patients pour lesquels les cliniciens prescrivent des APAP dans la pratique clinique usuelle^{25,103}. Les patients susceptibles d'avoir une mauvaise adhésion à la médication (ex. itinérants ou avec un TLUS) sont effectivement exclus de la plupart des ERC⁹⁶. De plus, les ERC altèrent souvent l'écologie du système de distribution des médi-

caments, ainsi que l'expérience thérapeutique (ex. fréquents rappels pour la prise de médication et des rendez-vous, remboursement de la médication et du transport, plus d'attention offerte aux patients, etc.), ce qui modifie d'importants facteurs liés à la mauvaise adhésion dans la «réalité clinique». Les résultats des ERC ont donc moins de validité externe comparativement à ceux des études naturalistiques, et les études naturalistiques ont tendance à conférer un avantage aux APAP par rapport aux études randomisées¹⁴⁵. Les hypothèses seront discutées en détails plus loin.

En outre, des raisons méthodologiques peuvent expliquer que les méta-analyses ne donnent pas toujours des résultats concluants, car la validité de ces dernières est compromise par un certain nombre de biais qui peuvent potentiellement augmenter ou réduire une éventuelle supériorité des APAP. En effet, une source de biais en méta-analyse est la présence d'informations sources potentiellement biaisées des essais inclus dans la méta-analyse. Par exemple, certaines méta-analyses incluent des ERC qui ne détaillent pas les méthodes de randomisation et de dissimulation de l'allocation du traitement^{104,108}, ces dernières étant des sources connues de biais¹⁹⁰. De plus, une trop courte durée des essais cliniques inclus dans les méta-analyses est un facteur potentiel de biais, surtout quand l'issue d'intérêt est le taux de rechute²⁵. Pour finir, les trois méta-analyses mentionnées ci-haut^{103,104,108} incluent des études publiées sur une période de plus de 30 ans, amenant inévitablement une hétérogénéité chez les participants, les contextes cliniques et sociaux, les méthodologies, les définitions de rechute, les interventions autres que la médication, les molécules utilisées, ainsi qu'un biais de publication. Effectivement, les anciennes études négatives peuvent ne pas avoir été publiées, biais fréquemment rencontré¹⁰⁴.

Par ailleurs, la grande majorité des études n'ont pas porté spécifiquement sur les PEP. Ainsi, quoique ces méta-analyses suggèrent en général que les APAP soient supérieurs aux APPO chez les individus souffrant de schizophrénie, elles nous éclairent peu sur l'impact des APAP sur l'évolution des jeunes adultes en début de maladie psychotique, donc sur la pertinence de la prescription précoce d'AP injectables. Afin de répondre à cette question, une revue systématique de la littérature a été faite en suivant les lignes directrices de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹³².

CHAPITRE 2

REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Méthodologie

2.1.1 Méthodologie de la recherche

Le chercheur principal (S.M.) a procédé à la recherche de la littérature. Cette dernière s'est effectuée dans Pubmed, EMBASE, la librairie Cochrane et PsycINFO avec les restrictions d'âge (18 ans et plus), de langues de publication (le français, l'anglais, l'italien et l'espagnol), ainsi que la restriction pour la catégorie «humain». La recherche s'est terminée le 24 mars 2016. Les mots-clés de recherche incluent les termes suivants, la combinaison de ces termes, ainsi que leurs abréviations : (i) *long-acting injectable antipsychotic and oral antipsychotic*, (ii) *first episode psychosis*, (iii) *LAI antipsychotic and functioning and/or symptomatology and/or service use*, (iv) *Risperdal Consta[®] or long-acting risperidone*, (v) *Invega Sustenna[®] or paliperidone palmitate*, (vi) *Abilify Maintena[®] or aripiprazole injection*, (vii) *Clopixol depot[®] or zuclopenthixol decanoate*, (viii) *Haldol LA[®] or haloperidol decanoate*, (ix) *Modecate[®] or Moditen[®] or fluphenazine decanoate*, (x) *Fluanxol depot[®] or flupenthixol*, (xi) *Piportil depot[®] or pipothiazine palmitate*, et (xii) *long-acting first generation antipsychotic and/or second generation antipsychotic*. La recherche électronique a été par la suite complétée par la recherche manuelle de la liste de références des articles pertinents.

2.1.2 Sélection des études - critères d'inclusion

Seules les études concernant les PEP dont les critères d'inclusion sont similaires aux deux programmes d'intervention précoce où se déroulera l'étude du présent mémoire ont été incluses : âge de 18-30 ans et un diagnostic primaire de trouble psychotique non traité ou traité depuis moins d'un an. Les études portant sur des patients non PEP, c'est-à-dire ceux traités depuis plus

d'un an, ont été exclues. Si les critères d'inclusion n'étaient pas assez précis pour affirmer qu'il s'agissait d'une population de PEP telle que décrite ci-haut, l'étude était exclue. Par ailleurs, seules les études qui répondent à la question posée, i.e. « quel est l'impact des APAP sur l'évolution des jeunes adultes en début de maladie psychotique ? », ont été incluses. L'évolution du patient a été considérée tant sur le plan fonctionnel et clinique, qu'au niveau de la fréquence des rechutes ou de l'utilisation des services. Les études portant uniquement sur l'évolution des habiletés cognitives, l'imagerie cérébrale ou l'adhésion à la médication ont été exclues.

Tant les études observationnelles que randomisées contrôlées ont été considérées dans la présente revue de la littérature. Divers devis amènent un éclairage différent sur la question de recherche. En effet, les études observationnelles permettent d'étudier un échantillon plus représentatif de la population vue dans la pratique clinique courante, alors que les ERC offrent des données précieuses sur l'efficacité d'un médicament lorsqu'il est pris tel que prescrit.

Vu l'inexistence d'ERC chez les PEP qui respectent les critères d'inclusion de la présente revue de la littérature, il a alors été jugé pertinent d'effectuer une recherche systématique d'études randomisées chez les jeunes adultes avec une psychose à début récent (*recent-onset psychosis*). Les mêmes bases de données susmentionnées ont été consultées avec les mêmes restrictions. La recherche s'est terminée en décembre 2016. Les mots-clés utilisés ont été une combinaison des termes suivants : (1) *recent-onset psychosis*, (2) *long-acting injectable antipsychotic*, et (3) *randomized*.

2.2 Résultats

2.2.1 Études sélectionnées

L'identification, la sélection et l'éligibilité des études observationnelles sont résumées à la figure 2.1 (p.12). Les bases de données électroniques susmentionnées ont fait ressortir 827 citations, et la recherche manuelle, 30 citations. De celles-ci, 17 publications ont été entièrement inspectées. Finalement, dix études ont respectées les critères d'inclusion : six articles de revue de la littérature^{54,63,82,99,130,188} et quatre études observationnelles (dont une étude avec comparaison

post-hoc de deux essais cliniques⁵⁵, une étude nationale de cohorte¹⁹¹, et deux études longitudinales^{75,76,193}). Après lecture des six articles de revue de la littérature, il n'a été tenu compte que de deux études examinées^{56,192} qui rencontrent les critères d'inclusion et qui sont différentes des 4 études observationnelles déjà obtenues citées ci-haut. Le tableau 5.V (p. 59) résume les résultats des six études observationnelles retenues.

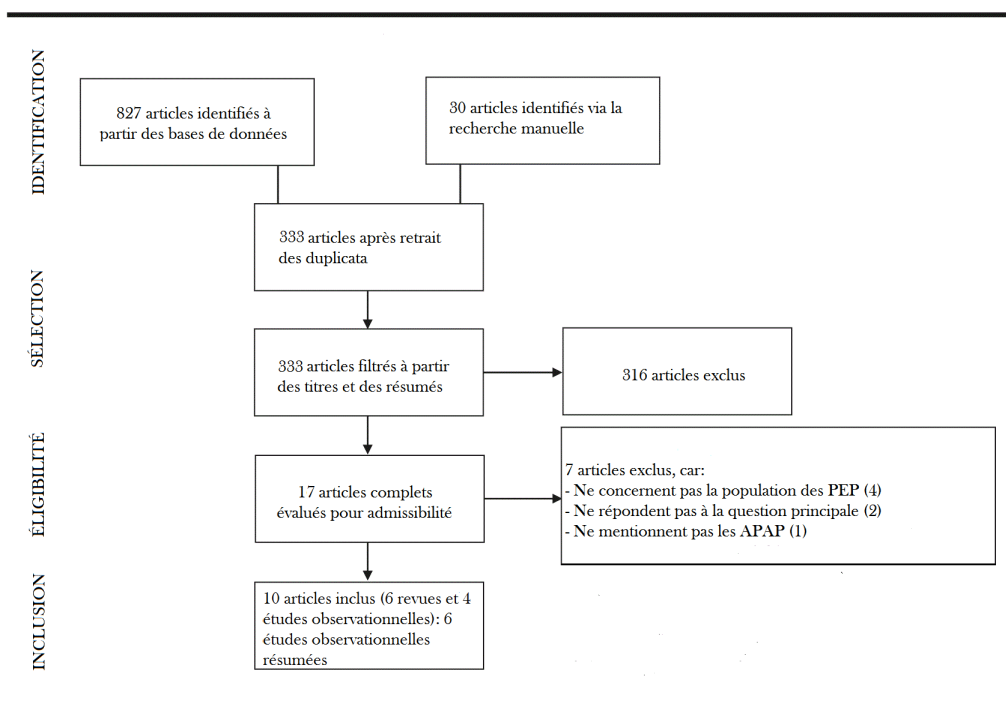


Figure 2.1 – Diagramme de flux PRISMA¹³² résumant la revue de la littérature chez les premiers épisodes psychotiques (PEP)

Pour ce qui est de la recherche d'ERC portant sur les jeunes adultes avec une psychose à début récent, trois études randomisées^{121,177,187} et une méta-analyse¹⁰² ont été sélectionnées (figure 2.2, p. 13) et résumées (tableau 5.V, p. 59), car elles répondaient à notre question de recherche.

2.2.2 Résultats des six études observationnelles sur les PEP

2.2.2.1 Études non comparatives

Deux études sont non comparatives^{56,75,76}, i.e. elles ne comparent pas les APAP aux APPO. Elles étudient uniquement l'évolution des patients sous APAP. Les conclusions de ces deux

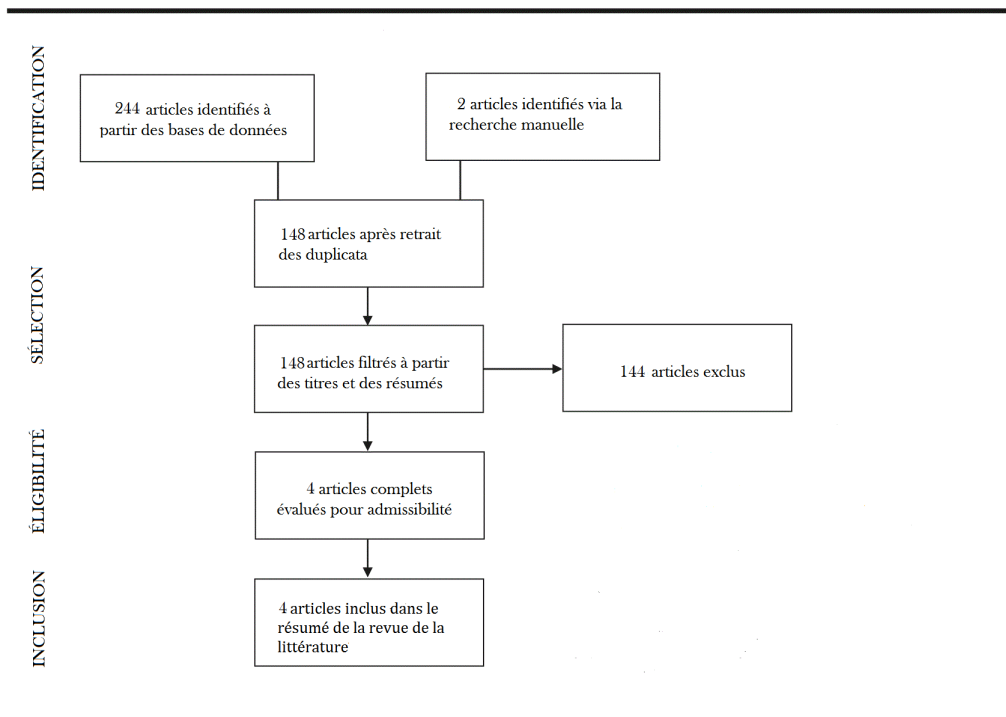


Figure 2.2 – Diagramme de flux PRISMA¹³² résumant la recherche des études randomisées portant sur la psychose à début récent (*recent-onset psychosis*)

études d’une durée de un et deux ans sont semblables : la majorité atteignent une réponse clinique (79,0%⁷⁵ et 92,0%⁵⁶), et 64,0% atteignent la rémission et la maintiennent (97,0%)⁵⁶. Le fonctionnement est amélioré, tout comme les symptômes psychotiques (positifs et négatifs) et la sévérité de la maladie. De plus, le taux de rechute est très faible (8,0%)⁵⁶, ainsi que le taux d’hospitalisation (3,6%)⁷⁶. Il n’y avait pas de différence significative pour les scores de dépression⁵⁶.

2.2.2.2 Études comparatives

Parmi les 4 études observationnelles comparant les APAP aux APPO^{55,191–193}, deux se sont concentrées sur l’évolution des symptômes^{55,193}. Emsley et collaborateurs (2008) concluent que le groupe exposé à la rispéridone injectable a une amélioration significativement supérieure de la symptomatologie tant positive que négative que le groupe sous rispéridone ou halopéridol oral⁵⁵. Cependant, Toll et collègues (2015) ne trouvent aucune différence significative entre le groupe

sous divers APAP et celui sous divers APPO en ce qui a trait aux symptômes psychotiques et dépressifs¹⁹³. De plus, étant la seule étude examinant l'évolution fonctionnelle, elle conclut à une absence de différence dans le fonctionnement des deux groupes¹⁹³.

En ce qui a trait à l'issue du taux de rechute, les quatre études comparatives confèrent un plus bas taux de rechute⁵⁵, de réhospitalisation¹⁹¹⁻¹⁹³ et de visites à l'urgence¹⁹³ chez les APAP que chez les APPO.

2.2.3 Résultats des trois études randomisées contrôlées et de leur méta-analyse chez les patients avec une psychose à début récent (*Recent-onset psychosis*)

Subotnik et collaborateurs (2015) ont démontré une plus grande amélioration des symptômes psychotiques sous la rispéridone injectable que sous la rispéridone orale¹⁸⁷. Toutefois, les deux autres études^{121,177} rapportent plutôt une absence de différence dans l'amélioration symptomatologique entre le groupe sous APAP et le groupe exposé à divers APPO.

L'étude de Schreiner et al. (2015) est la seule examinant l'évolution fonctionnelle et conclut à une absence de différence entre le groupe sous palipéridone injectable et le groupe traité avec divers APPO¹⁷⁷. Par ailleurs, deux des trois études randomisées^{177,187} confèrent un plus bas taux de rechute et d'hospitalisation, ainsi qu'une réduction plus élevée du risque relatif de rechute aux patients sous médication injectable. La troisième étude montre plutôt une plus grande proportion de rechutes chez le groupe sous rispéridone injectable que chez le groupe sous formulation orale¹²¹.

Quant à la méta-analyse de ces trois études, elle conclut qu'en regroupant tous les APAP et en les comparant à un regroupement de tous les APPO, il y a absence de supériorité des APAP quant à la diminution du taux de rechute, et quant à la réduction des symptômes¹⁰². Toutefois, il y a présence d'une grande hétérogénéité à travers les études en ce qui concerne les taux de rechute.

2.3 Critique des résultats de la revue de la littérature

Bien que rare, la littérature existante sur l'impact des APAP chez les jeunes adultes avec un PEP a permis de découvrir que les études observationnelles non comparatives établissent que les APAP sont associés à une amélioration des symptômes et du fonctionnement, ainsi qu'à une réduction du taux de rechute et d'hospitalisation^{56,75,76}. Cependant, les études observationnelles et randomisées comparant les APAP aux APPO rapportent des résultats divergents.

Effectivement, il a été soulevé ci-haut qu'une étude observationnelle comparative (i.e. étudiant les APAP vs les APPO)⁵⁵ confère un avantage à la rispéridone injectable quant à la diminution des symptômes positifs, négatifs et généraux de la psychose, alors qu'une autre étude¹⁹³ ne trouve pas un tel avantage. Ceci peut s'expliquer en partie par les différentes durées des deux essais. En effet, Toll et al. (2015) ont procédé à une étude longitudinale de 6 mois¹⁹³, alors que l'autre essai dure deux ans⁵⁵. Une durée d'étude de 6 mois¹⁹³ est probablement trop courte pour pouvoir détecter une différence entre les groupes. En effet, il a été suggéré qu'il est plus difficile de démontrer une différence entre les formulations de la médication antipsychotique orale et injectable dans les études à court terme versus celles à long terme⁹⁶. L'hypothèse proposée est que les patients peuvent être initialement observants à la médication et que la non adhésion de même que ses conséquences peuvent prendre quelques mois avant de se manifester⁹⁶. D'après Kane et collègues (1984, 2013), les études d'une durée de 2 ans sont substantiellement plus susceptibles de détecter une différence que celles d'une durée d'un an^{95,96}. Il faut aussi mentionner un manque de puissance dans l'étude de Toll et collègues (2015)¹⁹³ vu la très petite taille d'échantillon du groupe APAP et la taille disproportionnée entre les groupes (APAP n = 11 vs APPO n = 177) comparativement à la taille d'échantillon de l'étude d'Emsley et al. (2008)⁵⁵ (APAP n = 50 vs APPO n = 47). Ainsi, une courte durée de suivi et un manque de puissance peuvent expliquer l'absence de détection d'une différence entre la formulation orale et injectable tant sur le plan symptomatologique que fonctionnel dans l'étude de Toll et collaborateurs (2015)¹⁹³.

En ce qui a trait aux études randomisées chez les jeunes avec une psychose à début récent, elles aussi arrivent à des conclusions différentes. En effet, une seule étude sur trois¹⁸⁷ montre une plus importante diminution des symptômes chez les patients sous APAP que chez ceux sous APPO,

alors que les deux autres études concluent en l'absence de différence entre les deux formulations de médication antipsychotique^{121,177}. De plus, une étude sur trois¹²¹ rapporte que le taux de rechute est plus élevé chez le groupe sous APAP que sous APPO, les deux autres études^{177,187} trouvant plutôt une diminution plus importante des taux de rechute chez les patients sous APAP que sous APPO.

Ces divergences de résultats pourraient en partie découler de l'utilisation d'échelles de mesures des symptômes distinctes, ainsi que de la comparaison de molécules différentes. En effet, Subotnik et al. (2015)¹⁸⁷ comparent uniquement la formule orale de la rispéridone à sa formule injectable, alors que les deux autres études comparent la rispéridone injectable¹²¹ ou la palipéridone palmitate¹⁷⁷ à divers APPO. L'étude de Subotnik et collaborateurs (2015)¹⁸⁷ a le mérite d'être probablement le premier essai randomisé comparant la même molécule d'un AP de 2e génération sous sa forme orale et injectable chez des patients avec un épisode récent de psychose. Cette méthodologie évite les bruits statistiques (*statistical noise*) causés par la comparaison d'une seule molécule injectable à plusieurs molécules orales, surtout si l'on conclut dans un tel cas qu'il n'y a aucune différence entre les deux formulations pour une issue d'intérêt, ou qu'il y ait supériorité des APPO versus les APAP. Ces bruits statistiques peuvent d'ailleurs expliquer l'absence de différence dans l'amélioration des symptômes dans les études de Malla et al. (2013)¹²¹ et Schreiner et al. (2015)¹⁷⁷, ainsi que le taux plus élevé de rechute pour le groupe APAP dans l'étude de Malla et collègues (2013)¹²¹. L'ERC de Subotnik et al. (2015) diffère aussi des autres études randomisées par le fait qu'elle a considéré séparément, en deux issues différentes, le retour des symptômes psychotiques (correspondant donc à une rechute) et l'hospitalisation psychiatrique secondaire à d'autres causes que les symptômes psychotiques, par exemple secondaire à une tentative de suicide¹⁸⁷. En se concentrant sur l'exacerbation des symptômes, l'étude accroît sa précision en mesurant plus spécifiquement les effets «antipsychotiques» de la rispéridone orale ou injectable.

La comparaison des résultats de ces trois études randomisées est difficile parce que les populations étudiées diffèrent. En effet, une étude semble inclure les participants avec un TLUS¹⁷⁷, alors que les deux autres les excluent^{121,187}. De plus, les participants de l'étude de Schreiner et al. (2015)¹⁷⁷ sont en moyenne plus âgés, et ont été plus longuement malades et exposés aux

AP que ceux de l'étude de Malla et al. (2013)¹²¹ ou de Subotnik et al. (2015)¹⁸⁷. En effet, les durées moyennes entre le diagnostic et le début de l'étude sont respectivement de 3 ans¹⁷⁷, 9 mois¹²¹ et 7,4 mois¹⁸⁷. Ainsi, il est plus complexe de comparer des patients présentant une psychose plus «établie» à ceux présentant une maladie débutante. D'ailleurs, la méta-analyse de ces trois études a mis en relief une hétérogénéité élevée dans les résultats, ce qui suggère que ces études sont difficilement comparables dès le départ¹⁰². Pour finir, cette même méta-analyse conclut qu'il n'y a aucune supériorité ou infériorité des APAP par rapport aux APPO pour ce qui est de la diminution des symptômes ou des rechutes. Cette conclusion peut constituer une erreur de type II, puisque la méta-analyse se base uniquement sur trois études et manque donc probablement de puissance statistique¹⁰².

Les conclusions des études obtenues par la revue de la littérature ne peuvent toutefois être généralisables à l'entièreté de la population des PEP. En effet, plusieurs des études excluent les patients avec un TLUS^{55,56,121,187,193}, ceux résistants à la médication^{55,56,121,177} ou sous stabilisateurs de l'humeur ou antidépresseurs^{55,56,121}, ainsi que ceux n'ayant jamais reçu d'AP, sous psychothérapie dans les deux mois avant l'étude ou ayant été hospitalisés involontairement¹⁷⁷. En outre, certaines études incluent des patients âgés de moins de 18 ans^{55,56} ou de plus de 30 ans^{55,56,177,187,191-193}. Par conséquent, leurs populations ne sont pas représentatives des jeunes adultes de 18-30 ans qui sont l'objet de la question de la présente recherche et donc leurs résultats ne peuvent être généralisés à la population d'intérêt.

Parmi les études observationnelles retenues, les études de cohortes finlandaises apportent une perspective intéressante^{191,192}. En effet, étant de nature prospective, ces études ont l'avantage de réduire la possibilité que les résultats soient biaisés par la sélection de sujets plus ou moins susceptibles d'avoir atteint l'issue d'intérêt, parce que dans une étude de cohorte, l'issue finale (par exemple, le taux d'hospitalisation ou la mortalité) n'est évidemment pas connue au moment de l'inclusion des individus¹¹¹. En outre, à partir de registres nationaux, les deux études finlandaises ont analysé pendant 6 et 7 ans pour chaque patient l'adhésion et l'efficacité comparative entre les APAP et les APPO chez toute la cohorte des patients hospitalisés pour la première fois pour la schizophrénie (N = 2230 et 2588)^{191,192}.

Toutefois, en ne considérant que les premières hospitalisations pour la schizophrénie, leur population n'est probablement pas représentative de tous les PEP, plusieurs n'ayant jamais été hospitalisés. En effet, certaines études rapportent que jusqu'à 43,9% des PEP ne sont jamais hospitalisés, et ce, même après deux ans de suivi pour un PEP²⁰. De plus, les hospitalisations antérieures pour un épisode psychotique avec un diagnostic autre que la schizophrénie n'ont pas été considérées, alors qu'il est très probable qu'une hospitalisation antérieure pour psychose chez un patient diagnostiqué plus tard pour schizophrénie soit due à la même maladie. Par ailleurs, les autres troubles du spectre de la schizophrénie, ainsi que les troubles affectifs sont automatiquement exclus, ce qui rend les résultats non généralisables aux patients avec PEP, car jusqu'à 40-50% des patients dans certains services d'IPS ne sont pas atteints de schizophrénie, mais de psychose affective ou autre trouble psychotique^{3,4,43,80,81}. Finalement, certains participants (21,0%) avaient une histoire d'utilisation d'AP en externe antérieurement aux 6 mois précédant l'hospitalisation index. Ceci suggère que ces patients étaient déjà traités pour psychose pendant une durée indéterminée qui pourrait avoir été longue. Il est donc fort probable que plusieurs patients inclus dans les cohortes finlandaises n'étaient pas des patients présentant un premier épisode de psychose.

Les méthodologies des études ERC et naturalistiques comportent chacune des inconvénients. En effet, l'étude de l'impact des APAP est un exemple de situation où les ERC ne sont pas la méthodologie à privilégier⁹⁶. Puisque les patients participant à un ERC sont généralement observants, coopérants, stables et aptes à consentir, ils ne représentent pas la majorité de la population ciblée «dans la vraie vie» pour recevoir des injectables. Ainsi, il est probable qu'ils ne gagnent aucun bénéfice additionnel d'une formulation conçue principalement pour favoriser l'adhésion, vs une formulation orale¹⁰⁴. Malgré leur validité interne, les ERC sur ce sujet ont donc peu de validité externe²⁵. Toutefois, dans un contexte d'étude naturalistique, il peut y avoir une surestimation ou sous-estimation de la taille de l'effet du traitement contrairement aux ERC, car elle est potentiellement influencée par de nombreux facteurs confondants mesurés ou non^{12,18,42,87}.

2.4 Conclusion de la revue de la littérature et questions de recherche

Lors d'un début de maladie psychotique, il existe une période critique de 2 à 5 ans qui déterminera le pronostic à plus long terme. La durée de la psychose non traitée (DPNT) est un prédicteur du pronostic clinique, fonctionnel et de la qualité de vie^{136,152}, d'où l'importance du traitement précoce et intensif offert par les cliniques d'interventions précoces. Le PEP est caractérisé par des taux élevés de réponse aux AP, mais aussi par la fréquente mauvaise adhésion à la médication. La mauvaise adhésion est associée à de hauts taux de rechute peu après le traitement débuté en prévention des rechutes suite à un PEP². Avec des épisodes subséquents de rechute, le temps de réponse augmente progressivement et la probabilité de réponse à la médication diminue^{7,116}. Bien que les diverses thérapies psychosociales ont un impact positif sur l'adhésion, leur impact à ce niveau demeurent limité^{45,128,209}. C'est dans ce contexte que les APAP pourraient constituer une partie de la solution face à la mauvaise adhésion. Certains experts suggèrent l'utilisation d'APAP chez les PEP^{133,171,185}, alors que d'autres trouvent que l'évidence n'est pas assez convaincante⁶³. En effet, très peu d'études portent sur l'impact que pourraient avoir les APAP chez les PEP en termes de symptomatologie, de fonctionnalité et de qualité de vie. Les études sur les APAP chez la population souffrant de troubles du spectre de la schizophrénie nous amènent quant à elles à des résultats contradictoires. Ceci peut s'expliquer par diverses raisons dont le devis même de l'étude : randomisée contrôlée vs naturalistique. En effet, les ERC présentent un biais de sélection important excluant une partie importante de la population pouvant bénéficier d'APAP dans la pratique clinique courante. Ceci les distingue des études naturalistiques qui informent sur la population qui reçoit cliniquement cette formulation.

Ainsi, cet état des lieux soulève le questionnement suivant :

Dans la pratique clinique courante, dans un contexte de service d'intervention précoce :

- 1) Quelles sont les caractéristiques des individus présentant un PEP qui reçoivent des APAP ?
- 2) Quel est l'impact des APAP sur l'évolution des symptômes, du fonctionnement, ainsi que sur l'utilisation des services chez les individus présentant un PEP ?

2.4.1 Objectifs et hypothèses de l'étude faisant l'objet du présent mémoire

Objectif primaire : Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'admission d'une cohorte de jeunes adultes présentant un PEP et recevant des APAP au cours d'un suivi de 3 ans (groupe APAP) et les comparer à ceux ne recevant que des APPO (groupe APPO) au cours de la même période.

Objectif secondaire : Décrire le profil d'utilisation des APAP au cours des 3 ans de suivi, incluant les raisons de prescription de l'APAP, le délai de prescription et le type de molécule prescrite, le nombre d'essais, ainsi que les raisons justifiant l'arrêt de l'APAP.

Objectif tertiaire : Décrire et comparer l'évolution clinique et fonctionnelle sur 3 ans, ainsi que l'utilisation des services, des jeunes adultes présentant un PEP et recevant des APAP à ceux ne recevant que des APPO au cours du suivi.

Hypothèse concernant l'objectif primaire :

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'admission seront semblables pour les groupes APAP et APPO, tel que démontré par les études naturalistiques^{56,193}, sauf pour l'histoire d'itinérance et de toxicomanie qui seront plus fréquentes dans le groupe APAP, tel que décrit par deux études d'Abdel-Baki et collègues (2014, 2017)^{1,4}.

Hypothèse concernant l'objectif secondaire :

Les APAP seront le plus souvent prescrits en raison de la prévention des rechutes suite à une mauvaise adhésion à la médication orale^{28,76,77,131,204}, et l'arrêt de l'injectable résultera principalement de la demande du patient²⁸, tel que suggéré par la littérature.

Hypothèse concernant l'objectif tertiaire :

Tel que suggéré par la littérature, le groupe APAP évoluera mieux que le groupe APPO en terme de réduction de la symptomatologie^{55,56,75,76,187}, d'amélioration du fonctionnement^{56,75,76} et de réduction des rechutes^{55,56,75,76,177,187,191-193}.

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE

Dans le but de répondre à ces questions, une étude longitudinale prospective et rétrospective d'une durée de trois ans est proposée. La méthodologie de l'étude sera décrite dans l'article.

CHAPITRE 4

RÉSULTATS

Les résultats de la recherche clinique seront également exposés dans l'article.

CHAPITRE 5

ARTICLE

État de l'apport original des coauteurs de l'article

La contribution de Sophia Medrano à l'article consiste en la conception du protocole de recherche, la collecte et la saisie de données, le nettoyage de la base de données, les analyses statistiques et l'interprétation des résultats, et la rédaction de l'article. Dr Amal Abdel-Baki a contribué à la conceptualisation du projet et du protocole de recherche, au recrutement des patients, à la collecte des données, aux analyses statistiques, à l'interprétation des résultats et à l'écriture de l'article. Dr Emmanuel Stip et Stéphane Potvin ont contribué chacun à la conceptualisation du projet et du protocole de recherche, à l'interprétation des résultats et à l'écriture de l'article.

Impact of early use of long-acting injectable antipsychotics on early psychosis' 3 year outcome

Sophia Medrano, M.D.^{a,c}, Amal Abdel-Baki, M.D., MSc^{a,b,c}, Emmanuel Stip, M.D.^{b,d}, Stéphane Potvin, PhD^{b,d}

^aCentre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Clinique JAP, Montreal, Quebec, Canada

^bUniversité de Montréal, Department of Psychiatry, Montreal, Quebec, Canada

^cCHUM research centre, Montreal, Quebec, Canada

^dCentre de recherche Fernand-Séguin, Montreal, Quebec, Canada

ABSTRACT

Poor adherence to antipsychotics, which affects outcome, is frequent in first episode psychosis (FEP). Most randomized studies demonstrate no superiority of long-acting injectable antipsychotics (LAI-AP) over oral antipsychotics (OAP). However, participants in these studies represent a minority of patients who may benefit from LAI-AP. Mirror and naturalistic studies generally demonstrate efficacy of LAI-AP on more representative samples, but studies on FEP are scarce. Our aim was to describe LAI-AP's utilization and impact on FEP outcome in a naturalistic setting. A 3-year longitudinal prospective and retrospective study of all consecutive admissions from two Early Intervention Services for psychosis (EIS) in Montréal, Canada compared the characteristics and evolution of patients who received LAI-AP for at least 12 months to those who received OAP. From 375 FEP patients included, 26,7% received LAI-AP. They were more likely to have poor prognostic factors (male gender, lower premorbid functioning, homelessness, substance use disorder and schizophrenia spectrum diagnoses). Despite a more severe illness and lower functioning upon admission in the LAI-AP group, clinical and functional improvements were observed, but to a lesser extent than for the group prescribed OAP, probably because of premorbid factors. Early prescription of LAI-AP seems beneficial in FEP despite poor prognostic factors.

Keywords : schizophrenia spectrum, psychotic disorders, outcome studies, observational study, first episode psychosis, symptomatic outcome, functional outcome

5.1 Introduction

Despite high response rates in first episode psychosis (FEP), relapses are frequent – 40-50% of patients relapse within 2 years¹¹ – mainly because of poor adherence to medication (more than 50% of patients during the first year)^{35,43,52}, and of comorbid substance use disorder (SUD)⁴⁵ in 30 to 70% of patients^{3,49}, SUD being a culprit of poor adherence².

Long-acting injectable antipsychotics (LAI-AP), by removing the need for daily intake of medication, represent a promising tool to overcome poor medication adherence in FEP, therefore improving the poor outcome associated with it. Indeed, in schizophrenia and FEP patients, LAI-AP have been shown to reduce the risk of relapse^{39,42,67,70} and also of rehospitalization by about 60%^{68,69} in comparison to oral antipsychotics (OAP) . However, other studies and meta-analyses report no superiority of LAI-AP over OAP^{25,38,40,55}. These contradictions in terms of relapse rate or symptom reduction³⁵ probably stem from distinct methodologies including different measurement tools (e.g. definitions of relapse vary from one study to another, scales used), heterogeneous inclusion/exclusion criteria and unsimilar study designs, i.e. randomized controlled trials (RCTs) vs naturalistic studies¹⁰. Of note, RCTs tend to create a cohort bias by usually including stabilized patients with a less severe sickness, better cognitive capacities, and good adherence to medication or good engagement toward health professionals in order to improve homogeneity of their sample and maximize the probability of finding results^{39,40}. Also, in many clinical trials, particularly RCTs, there is alteration of the therapeutic experience : more attention, financial compensation, free medication, more frequent visits with physician and appointment reminders^{10,39,40}. Several studies exclude patients with poor adherence and SUD, creating a favorable bias toward OAP and a lower degree of external validity¹⁰. Hence, they do not reflect the reality of everyday clinical practice, rendering this type of methodology unsuitable to compare the effectiveness of LAI-AP to OAP^{35,38}.

Furthermore, there is an absence of data on the impact of LAI-AP on the outcome of young adults with FEP^{39,42}, but also a lack of knowledge regarding the characteristics of individuals to whom are prescribed LAI-AP in everyday clinical practice.

In this context, we first sought to describe, in a naturalistic setting, the utilization of LAI-AP and the characteristics of FEP patients who are prescribed LAI-AP compared to those who are prescribed OAP. Secondly, we compared the symptomatic and functional outcome, and service use (emergency visits, hospitalization, community treatment order (CTO)) of FEP patients treated early in the course of their illness with LAI-AP versus those who received OAP.

5.2 Method

5.2.1 Study design and subjects

A prospective and retrospective longitudinal naturalistic 3-year study took place in two urban early intervention services (EIS) in the University of Montreal's network of early psychosis specialized intervention programs in Montréal, Québec, Canada⁴⁸. Both programs offer services to all FEP patients in their respectively defined catchment areas. The EIS were *Programme PEP* of the *Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal*, covering a population of 340,000 inhabitants in the eastern part of the city, and *Clinique JAP* of the *CHUM*, located in the city center and covering a catchment area of 225,000 inhabitants. The 5-year programs provide specialized treatment based on early psychosis intervention guidelines, including an array of psychosocial treatments, case management and pharmacological treatment^{21,29}. The goal is functional and symptomatic recovery. The same team provides care in the emergency room, inpatient and outpatient settings.

The study was approved by the institutional ethics and scientific committees. Recruitment started in fall 2005 until April 30th 2012. Patients were approached when stable and apt to provide written informed consent. In order to avoid major biases and to better represent the whole population, file reviews of FEP patients who refused to participate or who had not been approached for different reasons, i.e. not able to provide consent, or lost to follow-up (LTF) early, were authorized by the ethics and scientific committees and the Hospital Direction. Indeed, the description of the entire cohort, including those who are more suspicious or reluctant to collaborate to care or research, is of primary importance since many of these FEP patients were good candidates for LAI-AP.

The inclusion criteria were age 18–30 and a primary diagnosis of untreated psychotic disorder or within 1 year of treatment initiation. Patients with FEP and a comorbid disorder (e.g. SUD or cluster B personality) were included. Patients with a primary intellectual disability were excluded. A subject was also excluded if he received an antipsychotic medication from another institution within a year of admission in our EIS and if we did not have the necessary informa-

tion on his treatment and could not assess with precision his adherence to medication.

5.2.2 Group categorization

Eligible patients were classified in two study groups. The first consisted of patients who received LAI-AP medication for at least 12 months during their 36 months follow-up (f/u). This group might have received OAP medication during their f/u (both before, after or during LAI-AP). The second group consisted of FEP patients who were only prescribed OAP or who were prescribed OAP and a trial of 3 months or less of LAI-AP (since their exposition to the LAI-AP was insufficient to consider its impact on outcome). Those who took LAI-AP for > 3 months, but < 12 months were excluded (as it was difficult to evaluate the impact of LAI-AP because of insufficient but still significant exposition to LAI-AP), making this group different from those one receiving only OAP.

5.2.3 Assessments

Socio-demographics, symptoms and functional data were collected at admission and annually for three years. A research assistant trained in the administration of psychometric scales interviewed the patients and reviewed files for the collection of socio-demographic data, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)³⁶, Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDS)⁴, Quality of Life Scale (QLS)³⁴, Drug Use Scale (DUS), Alcohol Use Scale (AUS)²⁰, and types of substances abused. Inspired from Childhood trauma questionnaire items (CTQ)⁸, childhood trauma history was collected from file review or clinicians and patient interview (when possible) on the different types of trauma experienced before the age of eighteen : negligence, physical, psychological and sexual abuse, foster care, bullying, parents' separation/divorce, separation from caregiver and caregiver's death. If one of these types of trauma was present, history of childhood trauma was considered positive.

DSM-IV-TR⁶ diagnoses of psychotic disorder, SUD and Cluster B personality traits or disorder were determined by the best-estimate consensus method⁵⁷ with all available data considered by

2 raters (one psychiatrist and either a psychiatry resident, a medical doctor or another psychiatrist). Although all Cluster B personality traits were noted, the most frequent presentation was borderline and antisocial personality traits not better explained by a DSM-IV axis I disorder.

The Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)²⁸, the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale³¹ and Clinical Global Impression-Severity sub-scale (CGI-S)⁵⁰ were administered by the research psychiatrists, as was the assessment of AUS, DUS and type of substance used. At admission, a retrospective assessment of the best in lifetime premorbid functioning was estimated with the GAF and SOFAS according to the information available in patients' files. If patient was transferred or LTF at the date of evaluation, we extrapolated the data up to 3 months prior to exit from study if data was easily estimable (e.g. stable patient since many months/years in the same occupation and housing).

For LAI-AP medication, the following was recorded by file reviews : type of LAI-AP prescribed, reason for prescription, reason for cessation and type of cessation. Based on recommendations in the field³⁰, medication compliance was assessed by multiple sources of information : patients' self-reports, patients' file reviews (including information from family reports), laboratory measures, and patients' case manager and psychiatrist reports. Based on these 5 sources of information, for OAP medication, adherence was recorded and defined as good (90-100% adherence), and poor adherence (partial or none).

For both LAI-AP and OAP, the following was recorded : number of medication trials, number of relapses while antipsychotic medication was prescribed , number of relapse requiring hospitalization and presence of CTO. Relapses were defined as the exacerbation of psychotic symptoms requiring an emergency visit, hospitalization, outpatient consultation with medication adjustment and/or increased intensity of f/u by EIS.

Since the number of relapse was collected for each group without considering if it occurred during administration of an LAI-AP or while the patient was prescribed OAP, this variable could not be considered as a measure of LAI impact. However, it is reported as an indirect measure describing illness severity. Hence, relapses in the LAI-AP group include relapses occurring while the patient was prescribed OAP as well as when he was administered LAI-AP without dis-

criminating those situations. As for the OAP group, relapse count included relapses occurring while the patient was prescribed LAI-AP (for patients of the OAP group who were administered LAI-AP for three months or less).

5.2.4 Statistical analyses

Analyses were performed using SPSS software version 20. Sample representativeness was determined by comparing subjects LTF at 36 months to those still followed on independent variables (known to be associated with outcome) at baseline. To determine whether there were differences in outcome between the two groups, the baseline, 12th month, 24th month and 36th month clinical and functional outcome measures of the LAI-AP group were compared to the OAP group, as well as service utilization data. Analysis of variance (ANOVA) were used for group comparisons for continuous variables. For discrete variables, Pearson chi-square were performed. Type I error was fixed at $p = 0,05$. The same outcome analyses were also run between the OAP group and a hypothetical LAI-AP group where only patients exposed to LAI-AP for > 3 months but < 6 months (instead of < 12 months) would be excluded. These analysis were performed in order to ascertain whether the decision to exclude those with > 3 months but < 12 months LAI-AP would bias results. Since baseline characteristics and outcome results were very similar in terms of representativity of those still followed at 36 months, it was decided to present the data for the group with a significant LAI-AP exposition of 12 months or more.

5.3 Results

Of the 416 eligible patients, 2 groups were created : the LAI-AP group and the OAP group. Of the latter, 10 patients had received OAP for most of the study and LAI-AP for 3 months or less. Those who took LAI-AP for > 3 months, but < 12 months were excluded ($n = 41$). In the LAI-AP group, 24% of patients received LAI-AP only, i.e. they had no trial of OAP during f/u.

Among the 375 patients included in the study (LAI-AP ($n=100$), OAP ($n=275$)), 62,9% accepted to participate, 13,3% refused and 23,7% had not been approached because of inability to

consent or early loss to f/u (i.e. before being approached to participate in the research). Of the 375 patients, 34,4% (n = 129) were LTF at 36 months. Those who were still followed compared to those LTF were more likely to have a schizophrenia spectrum diagnosis, had previous work income in greater proportion, were more likely to live with their parents at admission and throughout their adult life, had a lower best premorbid GAF during adulthood, were more likely to be single, and were more likely to be in the LAI-AP group (15% were LTF) than the OAP group (41,5% were LTF) (supplemental table III, p. 55).

5.3.1 Baseline characteristics

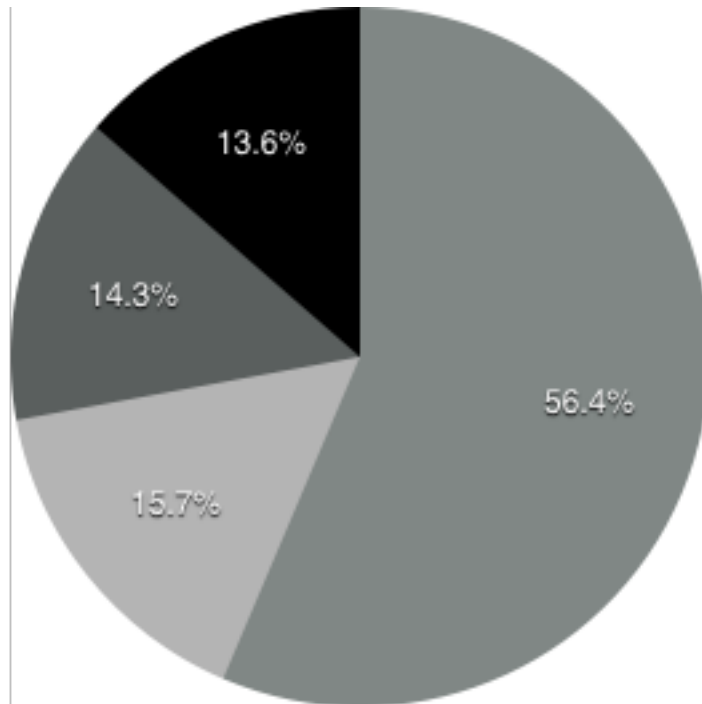
The LAI-AP group were more likely to be males with lower education and a history of childhood trauma, homelessness and legal problems. Their functioning was lower (as estimated by best in lifetime GAF and SOFAS scores, baseline GAF score, best in lifetime and baseline income from work/scholarship, and baseline level of employment and of autonomous living) (table I, p. 51). The level of illness severity, as measured with the CGI-S score, was higher in the LAI-AP than in the OAP group, but there was no difference in PANSS and CDS scores. The LAI-AP group was more likely to be diagnosed with schizophrenia spectrum disorders and to suffer from comorbid SUD.

5.3.2 LAI-AP and OAP treatment

Medication utilization profile is described in table II (p.53) and figures 1-2 (p. 32-33). Relapse due to non-adherence was the most frequent reason (56,4%) for LAI-AP prescription. Interestingly, 14,3% of patients preferred a LAI-AP to an OAP after physician's explanations of the advantages/disadvantages of this formulation (figure 1, p. 32).

Sixty-five percent of patients in the LAI-AP group, had only one trial of LAI-AP. Second generation LAI-AP were mostly prescribed (76,4%). More than half (50,8%) of the LAI-AP group ceased medication because of a desire to see if medication was needed (table II, p. 53).

Although 40,7% stopped the LAI-AP against psychiatrist's advice, 59,3% of those who ceased



- Confirmed non adherence with relapse
- Confirmed non adherence without relapse
- Patient's preference after MD's explanation, without relapse
- Patient at risk for non adherence (SUD, homelessness), i.e. suspicion of non adherence, without relapse

Figure 5.1 – Reasons justifying the prescription of LAI-AP (%)

did so in context of a collaborative treatment plan with their physician and treatment team (figure 2, p. 33). Moreover, 16,3% (n = 61) of the whole cohort (n=375) have been the object of a CTO, of which 82% (n = 50) were prescribed LAI-AP, 18% (n = 11) an OAP and none were prescribed clozapine. Fifty percent of the LAI-AP group (n = 50) were the object of a CTO.

5.3.3 Outcome

5.3.3.1 Symptomatology

Although symptoms severity improved significantly throughout the 3-year f/u for both groups, at 36 months, the LAI-AP group had more psychotic (PANSS) and depressive (CDS) symptoms, and were considered more severely ill (CGI-S) (tables I, p. 51). Improvement proportion at 36

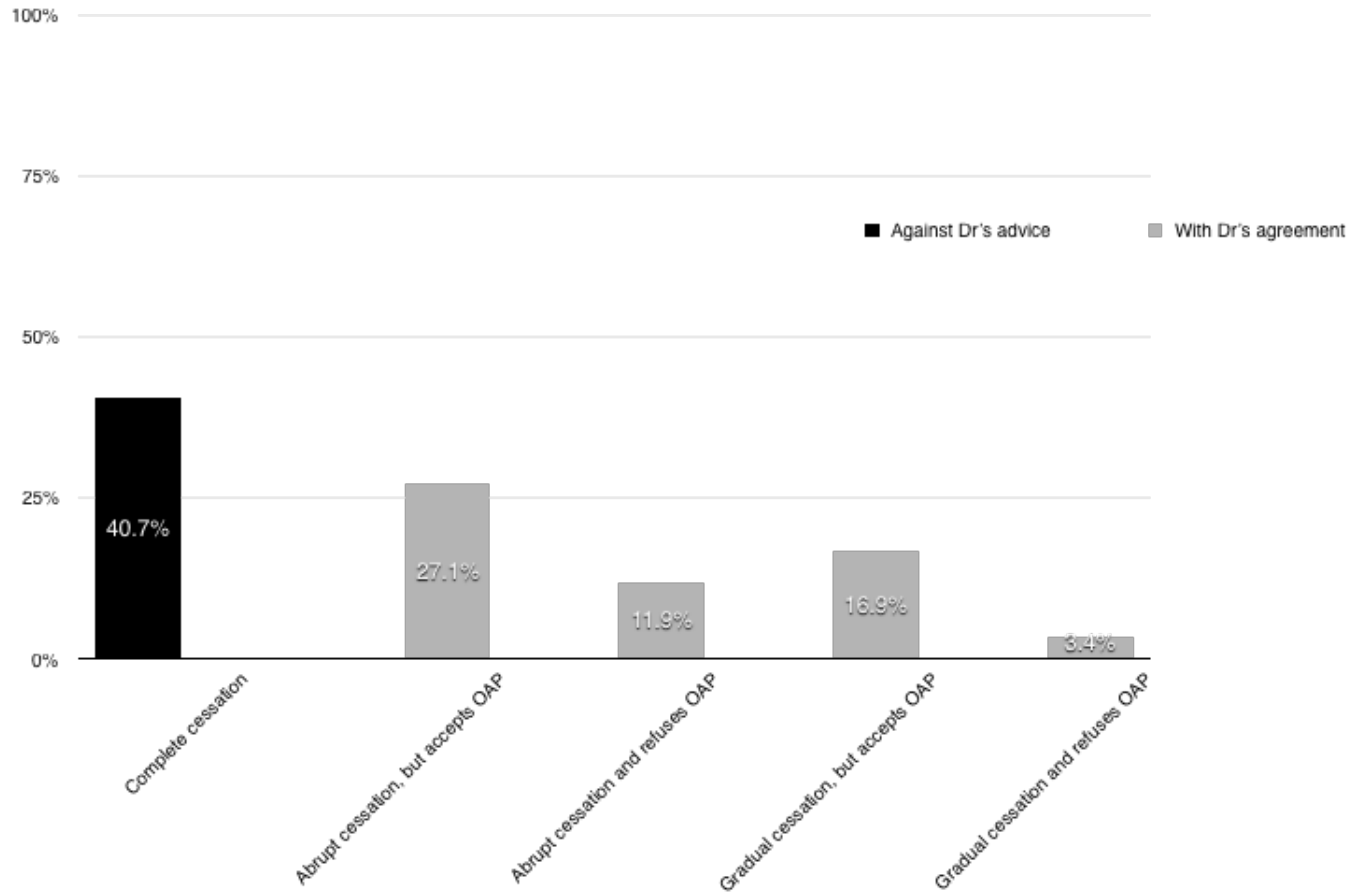


Figure 5.2 – Type of cessation of LAI-AP (%)

months compared to baseline was lower for LAI-AP than OAP (e.g. 43,3% vs 51,9% reduction of positive symptoms (PANSS) respectively) (supplemental table IV, p. 58).

SUD at baseline and throughout f/u is more common in the LAI-AP group, but becomes less prevalent in both groups during the study. Patients taking LAI-AP misused cannabis and amphetamines in a significantly greater proportion compared to those prescribed OAP (tables I, p. 51), and the SUD reduction was of smaller amplitude in the LAI-AP group (supplemental table IV, p.58).

5.3.3.2 Relapse

Relapse rate over the three years of f/u (tables I, p. 51) was of 1,22 relapses/patient in the LAI-AP group (including relapses occurring before the prescription of LAI-AP or while prescribed OAP) and 0,80 for the OAP group ($p = 0,005$). The LAI-AP group had more relapses requiring hospitalization than subjects in the OAP group. No significant differences were found between groups in relapses requiring emergency visits, more intensive outpatient care (within EIS) or regular outpatient f/u.

5.3.3.3 Functioning

Both groups show a marked improvement in functioning at the end of the study (tables I, p. 51), but of smaller amplitude for LAI-AP group (supplemental table IV, p.58). GAF, SOFAS and QLS scores remain significantly lower for the LAI-AP group at 36 months. The LAI-AP group was less likely to be studying or working at the end of the study. Compared to the OAP group who was more likely to live on its own at baseline, the LAI-AP group lived in greater proportion with their parents. At the end of the study, a greater proportion of the OAP group continued to live independently or with their families compared to the LAI-AP group (83,8% vs 60,9% respectively), while the LAI-AP group was more likely to be living in a supervised setting than the OAP group (36,8% vs 15,0% respectively). A greater proportion of the LAI-AP group experienced homelessness during f/u as well as legal problems.

5.4 Discussion

Our study highlights the improvement in symptomatic and functional outcomes, and of quality of life over the 36 months f/u for both treatment groups. It is nonetheless difficult to conclude on LAI-AP's impact since both groups are very dissimilar at baseline. According to our results, in real life setting, clinicians are indeed more likely to prescribe LAI-AP to FEP patients with poor prognostic factors : male gender, low level of education, history of childhood trauma, history of homelessness, history of legal problems, poor premorbid functioning, unemployment, higher

illness severity, as well as schizophrenia spectrum diagnosis and comorbid SUD. They probably do so since these factors are associated with poor adherence and, consequently, relapse. Indeed, the rate of relapses and hospitalization were higher for the LAI-AP group.

Even if there is great improvement at the end of the study compared to baseline, the final outcome levels and the amplitude of improvement for the LAI-AP group are lower than those of the OAP group. Since individuals with poorer prognostic factors seem more likely to be prescribed LAI-AP^{1,3,63}, this group was possibly more severely ill than the other. It is then important to keep in mind a realistic prognosis; a patient having a low premorbid level of functioning can't be expected to reach much higher levels of functioning than premorbidly despite intensive treatment and therapies^{53,54,64,66}.

5.4.1 Baseline characteristics

The differences between the two groups on baseline sociodemographics and clinical characteristics were not noted in two observational studies on FEP^{22,70} (supplemental table V, p. 59). This could be explained by the exclusion of patients with SUD in both studies, hence excluding patients who have factors of poor prognosis and possibly poorer adherence to medication, while in the present study 51,7% have a SUD at baseline. Our results corroborate previous ones^{1,3,63} suggesting that patients with poor prognostic factors (such as male gender, lower education, history of legal problems, homelessness, more severe psychopathology and lower levels of global functioning, and higher rates of schizophrenia diagnosis (vs other psychotic disorders)) are more likely to be prescribed LAI-AP. Therefore, the evidence suggests that clinicians tend to prescribe LAI-AP to patients with poor adherence or at risk thereof, since severe psychopathology, SUD and legal antecedents are significant factors of poor adherence to antipsychotics^{9,24,56}.

5.4.2 Reasons for prescription and cessation of LAI-AP

The vast majority (70,5%) of the OAP group had only one trial of antipsychotics, suggesting good satisfaction (efficacy/tolerance). High non adherence rate in both groups to first trial of

oral antipsychotics (LAI-AP = 73,7% ; OAP = 34,2% ; total sample = 42,8%) confirms literature results¹⁷.

Similarly to the present study, previous research report that poor adherence with or without relapse is the main reason that motivates prescription of LAI-AP (both in FEP³³ or later in psychotic illness evolution^{12,19,72}), and about 15% of FEP patients were prescribed LAI-AP because they preferred this formulation³³. This contrasts with many psychiatrists' belief that patients perceive injectable medication as unacceptable^{13,37}.

As the present study, previous investigations on patients with chronic psychosis report that patient's desire to stop medication is a major reason to cease LAI-AP^{12,51}. More than a third of them¹² and half of FEP patients⁷¹ do so against medical advice.

Finally, in this study (spanning from 2005 to 2012), long-acting injectable risperidone was the LAI-AP most frequently used because it was the only 2nd generation LAI-AP available in Canada from 2005⁶¹ until July 2010, when paliperidone palmitate became available⁶⁰. Long-acting aripiprazole became available only in March 2014⁵⁹ (a year before study's end).

5.4.3 Symptoms and functioning

The LAI-AP group show symptomatic and functional improvement, as described in many studies^{22,23,32,44,67}, as well as a reduction in SUD rate. However, the degree of improvement is lesser than that of the OAP group, which is in contrast with observational studies^{22,70} or RCTs and their meta-analysis^{38,44,62,67} (supplemental table V, p. 59). Indeed, these studies demonstrated that patients taking LAI-AP have a better outcome than the OAP group^{22,67} or that there were no differences between groups^{38,44,62,70}. These differences might result from the high prevalence of poor prognostic factors in the LAI-AP group versus the OAP group in the present study, which is not the case in previously mentioned trials^{22,44,62,67,70}. Indeed, previous studies had similar groups at baseline^{22,44,62,67,70}, a consequence of selection bias induced by the exclusion of patients with a SUD^{22,44,67,70}, or severe psychopathology (e.g. resistance to antipsychotics, high suicidal risk, involuntary hospitalization)^{22,44,62}.

5.4.4 Relapses

As mentioned in the method, rates of relapse, hospitalization, emergency visits and intensive ambulatory care are only used as an indirect descriptive measure of illness severity or clinical complexity. They can't be considered as a measure of LAI-AP's impact since relapses occurring while receiving a LAI-AP were not differentiated from those occurring while on OAP prescription in both groups, and we have shown that relapse due to poor adherence to OAP was the main reason for LAI-AP prescription.

Although the present study shows similar findings than Malla et al. (2013) (higher rate of relapse for LAI-AP), it is in contrast to the majority of FEP studies, whose conclusions are of a lower rate of relapse^{22,62,67}, rehospitalization⁶⁸⁻⁷⁰, and emergency visits⁷⁰ for LAI-AP than for OAP, or an absence of differences between groups³⁸ (supplemental table V, p. 59). In the present study, the higher proportion of relapse in the LAI-AP group probably reflects the fact that patients with a more severe illness and with risk factors of poor prognosis and poor medication adherence (excluded from many studies^{22,44,62,67,70}) are more likely to be prescribed LAI-AP, but could also be more likely to have poor outcomes despite the nature of treatments.

5.4.5 Strengths and limitations

A strength of the present study is its naturalistic design in a "real life" setting assuring representativeness of the whole FEP population since no patient was excluded. Indeed, in the Quebec province (Canada), the public and universal healthcare system is sectorized for mental health services delivery, thus all individuals living in a specific catchment area are treated in a designated hospital. Additionally, we had access, by file review, to data on all FEP patients even those who refused to participate (13,3%) or who could not be recruited (23,7%). Among these patients, 25,2% were on LAI-AP, a similar proportion to the whole sample. Furthermore, compared to the present naturalistic study, in the three RCTs on recent-onset psychosis^{44,62,67}, patients who are susceptible to benefit from LAI-AP are under-represented or even excluded (e.g. unstable patients, those with poor adherence, SUD, aggression, suicide risk, AP-resistant symptoms, in-

voluntary hospitalization, etc). More than half of the patients included in this study would have been excluded from recruitment if the selection criteria of many other studies had been applied, e.g. 51,7% of the present study participants had comorbid SUD. Of the latter, 12,4% refused to participate and 22,2% could not be recruited. Since 63% of them were prescribed LAI-AP, this indicates that an important proportion of FEP patients likely to benefit from LAI-AP are not included in most previous studies. Nevertheless, contrary to what could have been anticipated, the rate of refusal or impossibility of recruitment are alike between patients with and without a SUD. Other characteristics render our sample representative of the whole FEP population, such as a broad definition of psychosis (e.g. affective psychosis, delusional disorder), and inclusion of patients being the object of a CTO (16,3%).

Compared to other studies^{22,44,67}, a larger sample size, and a significant proportion of them taking LAI-AP, conferred greater statistical power. Many dimensions of recovery were considered, since different dimensions of outcome may have different evolution¹⁵.

The main limit of the present study is the impossibility to differentiate between relapses that befall administration of LAI-AP or OAP. Hence, it was impossible to measure the impact of LAI-AP on relapse rate, which would be highly relevant in future studies. Furthermore, analyzing the delay between cessation of LAI-AP and the next relapse will be necessary to shed light on clinical practice issues in the relapse prevention intervention.

More than a third of the cohort is LTF, the majority (88,4%) being under an OAP. Hence, those with poor prognostic factors and on LAI-AP or CTO are more likely to remain in the study. Indeed, individuals still followed at 36 months, compared to those LTF, have a higher proportion of schizophrenia spectrum diagnosis and lower premorbid GAF score, and are less likely to live independently and more likely to be the object of a CTO (table I, p. 51). Therefore, the sample is possibly biased towards an over-estimation of the benefits of OAP. The lower rate of relapse per person for the OAP group may be influenced by a higher proportion of LTF in this group, since a shorter period of f/u doesn't allow to observe many relapses. On the other hand, the rate of LTF of the present study is similar to the ones of previous observational^{5,46} and randomized^{62,67} FEP studies, including two RCTs who also find a higher rate of LTF for their OAP groups compared

to their LAI-AP groups^{62,67}.

Another limit is that the introduction or change of medication doesn't occur simultaneously to the appointed time in which symptomatic and functioning measures were taken (baseline, 12, 24, 36 months). However, most participants in the LAI-AP group were receiving LAI-AP at the time measurements were taken (72,2 - 89,4%).

About a third of FEP patients of the EIS where the study was conducted were prescribed LAI-AP, though in this study the proportion of FEP on LAI-AP is 26,7% since the 41 patients who received LAI-AP for a too short period (4-11 months) were excluded from analysis. At study's end, 51,2% (n = 21) of these 41 patients were still on LAI-AP, so a longer study duration might capture LAI-AP's effect on those with later initiation of LAI-AP in their evolution, since exposition would have been sufficient to evaluate its impact. Those patients might have a specific profile, since they were prescribed LAI-AP later in the first three years of f/u.

Although several sources of information were used to estimate adherence, there was no objective measure for medication adherence such as the Brief adherence rating scale (BARS) score¹⁴ or pill counts, therefore possibly overestimating adherence. However, sample's total rate of poor adherence to first trial of OAP was estimated to be around 42,8%, a rate similar to the one reported in previous literature¹⁷.

Like all naturalistic studies, since there is no random allocation of treatment, it seems obvious that treatment selection bias explains the worse outcome of patients prescribed LAI-AP because they had risk factors of poor prognosis and poor adherence. Nevertheless, this study design provides a higher external validity with a more representative sample^{10,35} that allows the description of the population that receives LAI-AP and its evolution. A mirror-image study^{16,41} could have been a better design to estimate the impact of LAI-AP for each outcome dimension and determine if LAI-AP contribute to modify the outcome trajectory positively. However, real-time measurements are complex in terms of evaluation timing and patient recruitment for interviews.

5.5 Conclusion

In FEP patients, LAI-AP are prescribed mainly to patients presenting risk factors of poor outcome and poor adherence. Despite having more risk factors of poor prognosis than the OAP group, FEP patients receiving LAI-AP improve on a symptomatic, functional and quality of life level as the OAP group, but to a lesser extent. These results suggest that FEP patients may benefit from early prescription of LAI-AP in the course of their illness, as recommended by different guidelines^{7,18,26,27,47,58,65}.

REFERENCES

- [1] Amal Abdel-Baki, Isabelle-sarah Lévesque, Clairelaine Ouellet-Plamondon et Luc Nicole. *Should we care about homelessness in first episode psychosis ? : impact on outcome*. Early Intervention in Psychiatry, 8:85, 2014.
- [2] Amal Abdel-Baki, Clairéline Ouellet-Plamondon et Ashok Malla. *Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis*. Journal of affective disorders, 138: S3–S14, 2012.
- [3] Amal Abdel-Baki, Clairéline Ouellet-Plamondon, Émilie Salvat, Kawthar Grar et Stéphane Potvin. *Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program*. Psychiatry Research, 247: 113–119, 2017.
- [4] Donald Addington, Jean Addington et Bernard Schissel. *A depression rating scale for schizophrenics*. Schizophrenia research, 3(4):247–251, 1990.
- [5] G Paul Amminger, Lisa P Henry, Susy M Harrigan, Meredith G Harris, Mario Alvarez-Jimenez, Helen Herrman, Henry J Jackson et Patrick D McGorry. *Outcome in early-onset schizophrenia revisited : findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study*. Schizophrenia research, 131(1):112–119, 2011.
- [6] American Psychiatric Association, American Psychiatric Association et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM)*. 2000.
- [7] J-M Azorin. *Guidelines sur les antipsychotiques atypiques d'action prolongée (APAPs) dans les premiers épisodes psychotiques*. L'Encéphale, 39:S121–S123, 2013.
- [8] David P Bernstein et Laura Fink. *Childhood trauma questionnaire : A retrospective self-report : Manual*. Harcourt Brace & Company, 1998.
- [9] Nadeem H Bhanji, Guy Chouinard et Howard C Margolese. *A review of compliance, de-*

- pot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia*. *European Neuropsychopharmacology*, 14(2):87–92, 2004.
- [10] Cynthia A Bossie, Larry D Alphs et Christoph U Correll. *Long-acting injectable versus daily oral antipsychotic treatment trials in schizophrenia : pragmatic versus explanatory study designs*. *International clinical psychopharmacology*, 30(5):272, 2015.
- [11] Daniel W Bradford, Diana O Perkins et Jeffrey A Lieberman. *Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses*. *Drugs*, 63(21):2265–2283, 2003.
- [12] P Bret, M Heil, E Queuille, M-C Bret et Réseau Pic. *Enquête des prescriptions de rispéridone injectable à libération prolongée dans neuf centres hospitaliers du réseau PIC*. *L'Encéphale*, 37:S58–S65, 2011.
- [13] Sofia Brissos, Miguel Ruiz Veguilla, David Taylor et Vicent Balanzá-Martinez. *The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia : a critical appraisal*. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 4(5):198–219, 2014.
- [14] Matthew J Byerly, Paul A Nakonezny et A John Rush. *The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. *Schizophrenia research*, 100(1):60–69, 2008.
- [15] William T Carpenter Jr et John S Strauss. *The Prediction of Outcome in Schizophrenia IV : Eleven-Year Follow-Up of the Washington IPSS Cohort*. *The Journal of nervous and mental disease*, 179(9):517–525, 1991.
- [16] Christopher Carswell, Amanda Wheeler, Jane Vanderpyl et Elizabeth Robinson. *Comparative Effectiveness of Long-Acting Risperidone in New Zealand*. *Clinical drug investigation*, 30(11):777–787, 2010.
- [17] Clifford M Cassidy, Mark Rabinovitch, Norbert Schmitz, Ridha Joobar et Ashok Malla. A

- comparison study of multiple measures of adherence to antipsychotic medication in first-episode psychosis*. Journal of clinical psychopharmacology, 30(1):64–67, 2010.
- [18] Christoph U Correll, Leslie Citrome, Peter M Haddad, John Lauriello, Mark Olfson, Stephen M Calloway et John M Kane. *The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia : Evaluating the Evidence*. The Journal of clinical psychiatry, 77(suppl 3): 1, 2016.
- [19] Jesús De la Gándara, Luis San Molina, Gabriel Rubio, Alexander Rodriguez-Morales, Rebeca Hidalgo Borrajo et José Antonio Burón. *Experience with injectable long-acting risperidone in long-term therapy after an acute episode of schizophrenia : the SPHERE Study*. Expert review of neurotherapeutics, 9(10):1463–1474, 2009.
- [20] RE Drake, KT Mueser et GJ McHugo. *Clinician rating scales : alcohol use scale (AUS), drug use scale (DUS), and substance abuse treatment scale (SATS)*. Outcomes assessment in clinical practice, pages 113–116, 1996.
- [21] Jane Edwards et Patrick D McGorry. *Implementing early intervention in psychosis : A guide to establishing psychosis services*. London : Martin Dunitz, 2002.
- [22] Robin Emsley, Petrus Oosthuizen, Liezl Koen, Dana JH Niehaus, Rossella Medori et Jonathan Rabinowitz. *Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis : post hoc comparison of two studies*. Clinical therapeutics, 30(12):2378–2386, 2008.
- [23] Robin Emsley, Petrus Oosthuizen, Liezl Koen, Dana JH Niehaus, Rossella Medori et Jonathan Rabinowitz. *Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication : a study with risperidone long-acting injection*. International clinical psychopharmacology, 23(6):325–331, 2008.
- [24] Wayne S Fenton, Crystal R Blyler et Robert K Heinssen. *Determinants of medication compliance in schizophrenia : empirical and clinical findings*. Schizophrenia bulletin, 23 (4):637–651, 1997.

- [25] Paolo Fusar-Poli, Matthew J Kempton et Robert A Rosenheck. *Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia : a meta-analysis of randomized-controlled trials*. International clinical psychopharmacology, 28(2):57–66, 2013.
- [26] Cherrie Galletly, David Castle, Frances Dark, Verity Humberstone, Assen Jablensky, Eóin Killackey, Jayashri Kulkarni, Patrick McGorry, Olav Nielssen et Nga Tran. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 50(5):410–472, 2016.
- [27] Kristen N Gardner et Henry A Nasrallah. *Rationale and Evidence for Nonstandard First-Line Treatments for Schizophrenia : Consider Long-Acting Injectable Antipsychotics ; Use Clozapine as Second-or Third-Line Therapy Only*. Current Psychiatry, 14(7):33, 2015.
- [28] Howard H Goldman, Andrew E Skodol et Tamara R Lave. *Revising axis V for DSM-IV : a review of measures of social functioning*. Am J Psychiatry, 149(9):1148–1156, 1992.
- [29] Early Psychosis Guidelines Writing Group et National Support Program EPPIC. *Australian clinical guidelines for early psychosis*. Melbourne, 2016.
- [30] Peter M Haddad, Cecilia Brain et Jan Scott. *Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia : challenges and management strategies*. Patient Relat Outcome Meas, 5: 43–62, 2014.
- [31] Richard CW Hall. *Global assessment of functioning : a modified scale*. Psychosomatics, 36(3):267–275, 1995.
- [32] L Hargarter, P Bergmans, P Cherubin et A Schreiner. *Clinical and functional response to paliperidone palmitate in early schizophrenia—A retrospective observational study in newly diagnosed patients treated over a 12-month period*. European Psychiatry, 33:S250–S251, 2016.

- [33] L Hargarter, P Bergmans, P Cherubin et A Schreiner. *Early schizophrenia patients treated with once-monthly paliperidone palmitate over a 12-month period-a retrospective observational study*. *European Psychiatry*, 33:S251, 2016.
- [34] Douglas W Heinrichs, Thomas E Hanlon et William T Carpenter. *The Quality of Life Scale : an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome*. *Schizophrenia bulletin*, 10(3):388–398, 1984.
- [35] John M Kane, Taishiro Kishimoto et Christoph U Correll. *Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry*. *Journal of clinical epidemiology*, 66(8):S37–S41, 2013.
- [36] Stanley R Kay, Abraham Flszbein et Lewis A Opfer. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. *Schizophrenia bulletin*, 13(2):261, 1987.
- [37] Borah Kim, Sang-Hyuk Lee, Yen Kuang Yang, Jong-Il Park et Young-Chul Chung. *Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia : the pros and cons*. *Schizophrenia research and treatment*, 2012, 2012.
- [38] Taro Kishi, Kazuto Oya et Nakao Iwata. *Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Psychiatry Research*, 2016.
- [39] Taishiro Kishimoto, Masahiro Nitta, Michael Borenstein, John M Kane et Christoph U Correll. *Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies*. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(10):957–965, 2013.
- [40] Taishiro Kishimoto, Alfred Robenzadeh, Claudia Leucht, Stefan Leucht, Koichiro Watanabe, Masaru Mimura, Michael Borenstein, John M Kane et Christoph U Correll. *Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia : a meta-analysis of randomized trials*. *Schizophrenia bulletin*, page sbs150, 2012.

- [41] Jean Lachaine, Marie-Eve Lapierre, Nadine Abdalla, Alice Rouleau et Emmanuel Stip. *Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia*. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 60(3 Suppl 2):S40, 2015.
- [42] Marie-Hélène Lafeuille, Jason Dean, Valerie Carter, Mei Sheng Duh, John Fastenau, Riad Dirani et Patrick Lefebvre. *Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia*. Current medical research and opinion, 30(8):1643–1655, 2014.
- [43] Emilie Leclerc, Cristiano Noto, Rodrigo A Bressan et Elisa Brietzke. *Determinants of adherence to treatment in first-episode psychosis : a comprehensive review*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 37(2):168–176, 2015.
- [44] Ashok Malla, Pierre Chue, Gerald Jordan, Emmanuel Stip, David Kocerginski, Heather Milliken, Anil Joseph, Richard Williams, Beverly Adams, Rahul Manchanda et al. *An Exploratory, Open-Label, Randomized Trial Comparing Risperidone Long-Acting Injectable with Oral Antipsychotic Medication in the Treatment of Early Psychosis*. Clinical schizophrenia & related psychoses, 9(4):198–208, 2013.
- [45] Ashok Malla, Ross Norman, Norbert Schmitz, Rahul Manchanda, Laura BÉChard-Evans, Jatinder Takhar et RAJ Haricharan. *Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis : a two-year outcome study*. Psychological medicine, 36(05):649–658, 2006.
- [46] Patrick D McGorry, Jane Edwards, Cathrine Mihalopoulos, Susan M Harrigan et Henry J Jackson. *EPPIC : an evolving system of early detection and optimal management*. Schizophrenia bulletin, 22(2):305, 1996.
- [47] National Institute for Clinical Excellence and others (NICE). *Psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management ; National Clinical Practice Guidelines Number CG178*, Mars 2014. <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#first-episode-psychosis-2>>. Last accessed on November 15, 2016.

- [48] L Nicole, A Abdel-Baki, A Lesage, B Granger, E Stip et P Lalonde. *Study of the follow-up of early psychosis at the Université de Montréal (L'Étude de Suivi des Psychoses Émergentes de l'Université de Montréal (ESPEUM) : context, objectives and methodology*. *Santé mentale au Québec*, 32(1):317–331, 2006.
- [49] C Ouellet-Plamondon, A Abdel-Baki, É Salvat et S Potvin. *Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis : 2-year functional and symptomatic outcomes*. *Psychological Medicine*, pages 1–11, 2017.
- [50] Ashwini Padhi et Naomi Fineberg. *Clinical Global Impression Scales*. Dans *Encyclopedia of Psychopharmacology*, pages 303–303. Springer, 2010.
- [51] Joseph Peuskens, JM Olivares, J Pecenak, I Tuma, H Bij de Weg, L Eriksson, S Ressler, K Akhras et A Jacobs. *Treatment retention with risperidone long-acting injection : 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries*. *Current medical research and opinion*, 26(3):501–509, 2010.
- [52] Mark Rabinovitch, Laura Bécharde-Evans, Norbert Schmitz, Ridha Joobar et Ashok Malla. *Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis*. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(1):28–35, 2009.
- [53] Jonathan Rabinowitz, Goedele De Smedt, Philip D Harvey et Michael Davidson. *Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis*. *American Journal of Psychiatry*, 159(12):2021–2026, 2002.
- [54] Jonathan Rabinowitz, Philip D Harvey, Marielle Eerdeken et Michael Davidson. *Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia*. *The British Journal of Psychiatry*, 189(1):31–35, 2006.
- [55] Robert A Rosenheck, John H Krystal, Robert Lew, Paul G Barnett, Louis Fiore, Danielle Valley, Soe Soe Thwin, Julia E Vertrees et Matthew H Liang. *Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia*. *New England Journal of Medicine*, 364(9):842–851, 2011.

- [56] Giuseppe Rossi, Sonia Frediani, Roberta Rossi et Andrea Rossi. *Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia : use in daily practice from naturalistic observations*. BMC psychiatry, 12(1):122, 2012.
- [57] M-A Roy, G Lanct, C Macute, D Cliche, JP Fournier, P Boutin, C Rodrigue, L Charron, M Turgeon, M Hamel et al. *Clinical and methodological factors related to reliability of the best-estimate diagnostic procedure*. American Journal of Psychiatry, 1997.
- [58] L Samalin, M Abbar, P Courtet, S Guillaume, S Lancrenon et P-M Llorca. *Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée*. L'Encéphale, 39:189–203, 2013.
- [59] Santé Canada. *Renseignement sur le produit Abilify Maintena de Santé Canada*, February 2017. <<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=90545&lang=fr>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [60] Santé Canada. *Renseignement sur le produit Invega Sustenna de Santé Canada*, February 2017. <<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=83941&lang=fr>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [61] Santé Canada. *Renseignement sur le produit Risperdal Consta de Santé Canada*, February 2017. <<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=74091&lang=en>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [62] Andreas Schreiner, Kaire Adamsoo, A Carlo Altamura, Manuel Franco, Philip Gorwood, Nikolaj G Neznanov, Juan Schronen, Alp Ucok, Mathias Zink, Adam Janik et al. *Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia*. Schizophrenia research, 169(1):393–399, 2015.
- [63] Lizheng Shi, Haya Ascher-Svanum, Baojin Zhu, Douglas Faries, William Montgomery, B Pharm et Stephen R Marder. *Characteristics and use patterns of patients taking first-generation depot antipsychotics or oral antipsychotics for schizophrenia*. Psychiatric Services, 2007.

- [64] Marshall L Silverstein, George Mavrolefteros et David Close. *Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin, 28(1):157, 2002.
- [65] Emmanuel Stip, Amal Abdel-Baki, David Bloom, Sylvain Grignon et Marc-André Roy. *Les antipsychotiques injectables à action prolongée : avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec*. The Canadian Journal of Psychiatry, 56(6):367–376, 2011.
- [66] Rael D Strous, Jose Ma J Alvir, Delbert Robinson, Gilad Gal, Brian Sheitman, Miranda Chakos et Jeffrey A Lieberman. *Premorbid functioning in schizophrenia : relation to baseline symptoms, treatment response, and medication side effects*. Schizophrenia Bulletin, 30(2):265, 2004.
- [67] Kenneth L Subotnik, Laurie R Casaus, Joseph Ventura, John S Luo, Gerhard S Helleman, Denise Gretchen-Doorly, Stephen Marder et Keith H Nuechterlein. *Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia : a randomized clinical trial*. JAMA psychiatry, 72(8):822–829, 2015.
- [68] Jari Tiihonen, Jari Haukka, Mark Taylor, Peter M Haddad, Maxine X Patel et Pasi Korhonen. *A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 168(6):603–609, 2011.
- [69] Jari Tiihonen, Kristian Walhbeck, Jouko Lönnqvist, Timo Klaukka, John PA Ioannidis, Jan Volavka et Jari Haukka. *Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder : observational follow-up study*. bmj, 333(7561):224, 2006.
- [70] Alba Toll Privat, Daniel Berge Baquero, Anna Mane Santacana et Victor Perez Sola. *Decreased Incidence of Readmissions in First Episode Psychosis in Treatment with Long-Acting Injectable Antipsychotics*. Current Psychopharmacology, 4(1):52–57, 2015.

- [71] H Verdoux, J Lengronne, F Liraud, B Gonzales, F Assens, F Abalan et J van Os. *Medication adherence in psychosis : predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 102(3):203–210, 2000.
- [72] Amanda Wheeler, J Vanderpyl, C Carswell, M Stojkovic et E Robinson. *Explicit review of risperidone long-acting injection prescribing practice.* Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 36(6):651–663, 2011.

Table 5.I – Baseline sociodemographic characteristics, symptomatic and functional outcome, and service use of young adults with a first-episode psychosis (FEP) and treated with a long-acting injectable antipsychotic (LAI-AP) for at least 12 months during 3-year follow-up compared to those treated with an oral antipsychotic medication (OAP).

	Baseline			12 months			24 months			36 months		
	LAI-AP n = 100	OAP n = 275	p-value	LAI-AP n = 97	OAP n = 210	p-value	LAI-AP n = 92	OAP n = 188	p-value	LAI-AP n = 85	OAP n = 161	p-value
Baseline sociodemographics												
Age, mean (s.d)	22,9 (3,4)	23,4 (3,6)	0,170	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Male, n (%)	84 (84,0)	203 (73,8)	0,040	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnosis*, n (%)			< 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Schizophrenia spectrum	86 (86,0)	144 (52,4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Affective psychosis	10 (10,0)	89 (32,4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Psychosis NOS/delusional disorder/reactive psychosis	4 (4,0)	42 (15,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cluster B personality disorders, n (%)	30 (30,0)	74 (27,0)	0,603	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Immigration status, n (%)			0,445	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Non-immigrant	50 (50,0)	153 (55,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- FGI ^a	30 (30,0)	65 (23,6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- SGI ^b	20 (20,0)	57 (20,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Last completed diploma, n (%)			< 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- No diploma	57 (57,0)	89 (33,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- High school, completed	30 (30,0)	98 (36,4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Post high school diploma	13 (13,0)	82 (30,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Years of education, n (%)			< 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Less than 11 years	71 (71,0)	135 (50,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- More than 11 years	29 (29,0)	134 (49,8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Employment best in lifetime, n (%)			0,051	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Full time/Part time/Stay-at-home parent/Rehabilitation	91 (91,0)	225 (82,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- None	9 (9,0)	47 (17,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Income**, best in lifetime, n (%)			0,021	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Independent income	90 (90,0)	214 (79,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Government income security/Dependent of family	10 (10,0)	54 (20,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Living arrangements best in lifetime***, n (%)			0,830	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Living independently	66 (66,7)	182 (66,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Living with parents	33 (33,3)	89 (32,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Homelessness	0 (0)	1 (0,4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
History of childhood trauma, n (%)	40 (62,5)	52 (43,7)	0,020	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Homelessness history, n (%)	33 (33,0)	29 (10,8)	< 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
History of legal problems before admission, n (%)	36 (36,0)	57 (21,5)	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Symptomatology												
PANSS ^c , mean (s.d)	79,6 (11,8)	77,1 (15,6)	0,358	59,1 (17,3)	54,5 (14,6)	0,120	55,2 (14,6)	48,5 (13,1)	0,013	54,3 (2,5)	45,6 (12,1)	0,002
- Positive symptoms	20,1 (5,2)	19,6 (6,1)	0,673	13,0 (5,2)	12,1 (4,9)	0,353	12,0 (4,3)	10,0 (3,6)	0,011	11,4 (4,6)	9,4 (3,4)	0,015
- Negative symptoms	23,2 (4,7)	21,8 (5,9)	0,201	17,5 (5,8)	15,7 (4,8)	0,063	16,5 (5,0)	14,0 (4,9)	0,010	16,2 (4,7)	13,0 (4,6)	0,001
- General symptoms	36,4 (5,9)	35,6 (7,0)	0,562	28,6 (7,2)	26,7 (6,2)	0,128	26,8 (6,3)	24,5 (5,9)	0,058	26,7 (6,8)	23,1 (5,3)	0,004
CDS ^d , mean (s.d)	6,0 (3,5)	6,4 (3,8)	0,544	3,3 (3,0)	3,0 (2,5)	0,618	3,3 (3,6)	2,3 (2,6)	0,086	2,9 (3,1)	1,6 (2,4)	0,029
CGI ^e , mean (s.d)	5,0 (0,7)	4,8 (1,0)	0,022	3,7 (1,3)	2,8 (1,2)	< 0,001	3,4 (1,1)	2,7 (1,3)	< 0,001	3,6 (1,1)	2,9 (1,2)	< 0,001
Substance use disorder, n (%)	63 (63,0)	131 (47,6)	0,008	59 (60,2)	63 (30,4)	< 0,001	51 (56,0)	51 (27,6)	< 0,001	44 (52,4)	42 (26,6)	< 0,001
- alcohol	18 (18,0)	52 (18,9)	0,882	21 (21,4)	28 (13,5)	0,095	17 (18,7)	26 (14,1)	0,378	15 (17,9)	23 (14,6)	0,578
- cannabis	57 (57,0)	111 (40,4)	0,005	49 (50,0)	52 (25,1)	< 0,001	43 (47,3)	37 (20,0)	< 0,001	38 (45,2)	32 (20,3)	< 0,001
- cocaine	6 (6,0)	20 (7,3)	0,820	9 (9,2)	10 (4,8)	0,202	9 (9,9)	8 (4,3)	0,107	4 (4,8)	7 (4,4)	1,000
- amphetamines	19 (19,0)	31 (11,3)	0,059	16 (16,3)	11 (5,3)	0,004	15 (16,5)	8 (4,3)	0,001	14 (16,7)	10 (6,3)	0,013
- others	3 (3,0)	6 (2,2)	0,705	2 (2,0)	3 (1,4)	0,658	2 (2,2)	2 (1,1)	0,601	0 (0)	3 (1,9)	0,553

Continued on next page

Table 5.1 – continued from previous page

	Baseline			12 months			24 months			36 months		
	LAI-AP n = 100	OAP n = 275	p-value	LAI-AP n = 97	OAP n = 210	p-value	LAI-AP n = 92	OAP n = 188	p-value	LAI-AP n = 85	OAP n = 161	p-value
Functioning												
GAF ^f best in lifetime, mean (s.d.)	58,4 (10,6)	62,8 (11,0)	< 0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GAF, mean (s.d.)	28,3 (8,5)	30,6 (10,2)	0,041	45,4 (12,4)	53,0 (13,3)	< 0,001	47,6 (11,8)	53,2 (13,9)	0,001	46,7 (11,5)	53,6 (13,2)	< 0,001
SOFAS ^g , best in lifetime, mean (s.d.)	59,6 (9,1)	62,7 (11,3)	0,013	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SOFAS, mean (s.d.)	32,1 (10,9)	34,3 (13,2)	0,130	48,5 (11,9)	54,5 (12,9)	< 0,001	51,0 (11,1)	55,2 (13,6)	0,011	51,1 (10,6)	56,5 (11,8)	0,001
QLS ^h , mean (s.d.)	45,1 (19,7)	51,7 (22,4)	0,102	60,5 (27,6)	73,9 (27,2)	0,011	65,5 (22,5)	82,2 (25,5)	0,001	64,2 (20,1)	82,6 (23,8)	< 0,001
Marital status, n (%)			0,730			0,290			0,246			0,286
- Single	84 (84,0)	229 (83,3)		85 (85,9)	170 (82,1)		78 (85,7)	142 (78,0)		75 (86,2)	124 (77,5)	
- Boyfriend/Girlfriend	9 (9,0)	31 (11,3)		7 (7,1)	26 (12,6)		9 (9,9)	26 (14,3)		8 (9,2)	22 (13,8)	
- Separated/Divorced	3 (3,0)	4 (1,5)		3 (3,0)	2 (1,0)		2 (2,2)	2 (1,1)		2 (2,3)	3 (1,9)	
- Married/Common-law partner	4 (4,0)	11 (4,0)		4 (4,0)	9 (4,3)		2 (2,2)	12 (6,6)		2 (2,3)	11 (6,9)	
Studying, n (%)			0,132			0,249			0,090			0,028
- Full-time/Part-time	12 (12,0)	58 (21,2)		18 (18,2)	55 (26,5)		17 (18,7)	63 (29,1)		9 (10,3)	39 (24,4)	
- None	88 (88,0)	216 (78,8)		81 (81,8)	152 (73,4)		74 (81,3)	129 (70,9)		78 (89,7)	121 (75,6)	
Employment****, n (%)			0,009			0,072			0,036			0,013
- Full time/Part time/Work rehabilitation	18 (18,0)	86 (31,5)		27 (27,3)	79 (38,2)		27 (29,7)	78 (42,9)		23 (26,4)	69 (43,1)	
- None	82 (82,0)	187 (68,5)		72 (72,7)	128 (61,8)		64 (70,3)	104 (57,1)		64 (73,6)	91 (56,9)	
Employment and/or studying, n (%)			0,002			0,007			0,003			0,000
- Full time/Part time	29 (29,0)	129 (47,1)		40 (40,4)	118 (57,0)		39 (42,9)	113 (62,1)		31 (35,6)	96 (60,0)	
- None	71 (71,0)	145 (52,9)		59 (59,6)	89 (43,0)		52 (57,1)	69 (37,9)		56 (64,4)	64 (40,0)	
Income, n (%)			< 0,001			0,015			0,001			0,021
- Independent outcome	49 (49,0)	190 (70,9)		26 (26,3)	82 (40,6)		24 (26,4)	83 (46,9)		26 (29,9)	72 (45,3)	
- Government income security/Dependent of family	51 (51,0)	78 (29,1)		73 (73,7)	120 (59,4)		67 (73,6)	94 (53,1)		61 (70,1)	87 (54,7)	
Living arrangements****, n (%)			0,045			0,035			0,011			0,001
- Living independently	44 (44,0)	151 (54,9)		34 (34,3)	89 (42,8)		27 (29,7)	87 (47,8)		28 (32,2)	71 (44,4)	
- Living with parents	42 (42,0)	107 (38,9)		35 (35,4)	86 (41,3)		38 (41,8)	67 (36,8)		25 (28,7)	63 (39,4)	
- Supervised living, hospital, family	6 (6,0)	5 (1,8)		27 (27,3)	30 (14,4)		24 (26,4)	24 (13,2)		32 (36,8)	24 (15,0)	
- Homelessness/other	8 (8,0)	12 (4,4)		3 (3,0)	3 (1,4)		2 (2,2)	4 (2,2)		2 (2,3)	2 (1,2)	
History of legal problems during follow-up, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21 (21,0)	25 (10,0)	0,008
Homelessness during follow-up, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23 (23,0)	20 (7,8)	< 0,001
Service use during 3-year follow-up												
Community treatment order at some point during follow-up****, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50 (50,0)	11 (4,0)	< 0,001
Mean number of relapses per patient	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	0,8	0,005
Mean number of relapses requiring hospitalization, per patient	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	0,4	0,003
Mean number of relapses requiring emergency visits, per patient	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,233
Mean number of relapses requiring only medication adjustment in an outpatient setting, per patient	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,3	0,608

^aFGI: First generation immigrant. ^bSGL: Second generation immigrant. ^cPANSS: Positive and negative syndrome scale ^dCDS: Calgary depression scale ^eCGI: Clinical global impression - severity subscale ^fGAF: General assessment of functioning ^gSOFAS: Social and occupational functioning assessment scale ^hQLS: Quality of Life scale * Diagnosis has been revised at 3 years will all the information available. **Work/ Bank loan/ Employment insurance benefits/ Scholarship. *** Living arrangements were rated according to scales adapted from Ciompi,1980: "Independent" regrouped all patients living on their own alone, with their partner and/or their children; "With parents" regrouped all patients living with any family members; "Supervised" regrouped patients living in supported housing (supervised apartment, group home, foster home, hospital). ****"Full- or part-time work" included competitive work, work rehabilitation programs, sheltered work, and stay-at-home parents taking care of their own children full time. *****Community treatment orders duration varied from 1 to 3 years.

Table 5.II – LAI-AP and OAP utilization profile.

Delay between admission and first prescription of LAI-AP (months) (mean (s.d.)/median)	6,0 (7,1) / 3,2
Total exposure to LAI-AP (months) (mean (s.d.))	25,4 (7,6)
Duration of first trial of LAI-AP (months) (mean (s.d.))	22,8 (10,0)
Duration of first trial of OAP ^a (for OAP group, n = 275) (months) (mean (s.d.))	15,2 (14,9)
Proportion of good adherence (>90% of adherence) to first trial of OAP group (%)	57,2
Type of LAI-AP prescribed during 3-year follow-up, all trials combined (%)	-
- Long-acting risperidone	44,3
- Monthly paliperidone palmitate	32,1
- Long-acting zuclopenthixol	12,1
- Long-acting haloperidone	7,9
- Long-acting flupenthixol	2,1
- Long-acting aripiprazole	0,0
- Fluphenazine decanoate	0,7
- Pipothiazine palmitate	0,7
Number of trials of LAI-AP for the LAI-AP group (n = 100) during 3-year follow-up (%)	-
- 1 trial	65,0
- 2 trials	30,0
- 3 trials	5,0
- 4 trials	0
Number of trials of OAP for the OAP group (n = 275) during 3-year follow-up (%)	-
- 1 trial	70,5
- 2 trials	23,6
- 3 trials	5,1
- 4 trials	0,7
Reasons for LAI-AP cessation (%)	-
- Desire to see if medication is needed	50,8
- Desire to stop LAI-AP but accepts OAP	28,8
- Adverse effects	10,2
- No efficacy/switch to clozapine	10,2
Proportion of LAI-AP group receiving LAI-AP and OAP concomitantly (%)	13,0

^a Including lost to follow-up (23,6% at 12 months, 31,6% at 24 months and 41,5% at 36 months).

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Table 5.III – Baseline sociodemographic, symptomatic and functional characteristics of sample (n = 375) of young adults with first episode psychosis (FEP) according to follow-up status at 3 years (representativity analyses of residual sample).

	LTF ^a at 3 years (n = 129)	Still followed at 3 years (n = 246)	p-value
Sociodemographics			
Age, mean (s.d)	23,3 (3,5)	23,3 (3,6)	0,849
Male, n (%)	94 (72,9)	193 (78,5)	0,249
Diagnosis*, n (%) ^b			< 0,001
- Schizophrenia spectrum	58 (45,0)	172 (69,9)	
- Affective psychosis	43 (33,3)	56 (22,8)	
- Psychosis NOS/delusional disorder/reactive psychosis	28 (21,7)	18 (7,3)	
Cluster B personality disorders, n (%)	43 (33,3)	61 (24,9)	0,090
Immigration status, n (%)			0,469
- Non-immigrant	72 (55,8)	131 (53,3)	
- FGI ^c	35 (27,1)	60 (24,4)	
- SGI ^d	22 (17,1)	55 (22,4)	
Last completed diploma, n (%)			0,276
- No diploma	48 (37,8)	98 (40,5)	
- High school, completed	40 (31,5)	88 (36,4)	
- Post high school diploma	39 (30,7)	56 (23,1)	
Years of education, n (%)			0,912
- Less than 11 years	70 (55,1)	136 (56,2)	
- More than 11 years	57 (44,9)	106 (43,8)	
Employment best in lifetime, n (%)			0,068
- Full time/Part time/Stay-at-home parent/Rehabilitation	101 (80,2)	215 (87,4)	
- None	25 (19,8)	31 (12,6)	

Continued on next page

Table 5.III – continued from previous page

	LTF at 3 years (n = 129)	Still followed at 3 years (n = 246)	p-value
Income**, best in lifetime, n (%)			0,008
- Independent income	92 (74,8)	212 (86,5)	
- Government income security/Dependent of family	31 (25,2)	33 (13,5)	
Living arrangements best in lifetime, n (%)			0,005
- Living independently	98 (77,8)	150 (61,2)	
- Living with parents	28 (22,2)	94 (38,4)	
- Homelessness	0 (0)	1 (0,4)	
History of childhood trauma, n (%)	28 (50,9)	64 (50,0)	1,000
Homelessness history, n (%)	16 (12,8)	46 (18,9)	0,145
History of legal problems before admission, n (%)	35 (29,2)	58 (23,7)	0,306
Symptomatology			
PANSS ^e , mean (s.d)	76,9 (13,9)	78,0 (15,3)	0,649
- Positive symptoms	20,0 (5,1)	19,6 (6,2)	0,660
- Negative symptoms	21,7 (5,2)	22,3 (5,9)	0,516
- General symptoms	35,2 (6,8)	36,1 (6,8)	0,403
CDS ^f , mean (s.d)	6,1 (3,9)	6,4 (3,6)	0,635
CGI-S ^g , mean (s.d)	4,8 (1,0)	4,8 (0,9)	0,638
Substance use disorder, n (%)	67 (51,9)	127 (51,6)	1,000
- alcohol	23 (17,8)	47 (19,1)	0,889
- cannabis	58 (45,0)	110 (44,7)	1,000
- cocaine	11 (8,5)	15 (6,1)	0,397
- amphetamines	16 (12,4)	34 (13,8)	0,751
- others	3 (2,3)	6 (2,4)	1,000
Functioning			
GAF ^h best in lifetime, mean (s.d.)	63,2 (10,3)	60,8 (11,4)	0,046
GAF, mean (s.d.)	29,3 (9,2)	30,4 (10,1)	0,337

Continued on next page

Table 5.III – continued from previous page

	LTF at 3 years (n = 129)	Still followed at 3 years (n = 246)	p-value
SOFAS ⁱ , best in lifetime, mean (s.d.)	62,7 (11,0)	61,4 (10,7)	0,252
SOFAS, mean (s.d)	33,3 (13,2)	33,9 (12,4)	0,629
QLS ^j , mean (s.d)	50,1 (21,2)	50,1 (22,4)	0,990
Marital status, n (%)			0,040
- Single	101 (78,3)	212 (86,2)	
- Boyfriend/Girlfriend	19 (14,7)	21 (8,5)	
- Separated/Divorced	5 (3,9)	2 (0,8)	
- Married/Common-law partner	4 (3,1)	11 (4,5)	
Studying, n (%)			0,075
- Full-time/Part-time	29 (22,6)	41 (16,7)	
- None	99 (77,3)	205 (83,3)	
Employment ^{***} , n (%)			0,115
- Full time/Part time/Work rehabilitation	42 (33,1)	62 (25,2)	
- None	85 (66,9)	184 (74,8)	
Income ^{**} , n (%)			0,489
- Independent income	83 (67,5)	156 (63,7)	
- Government income security/Dependent of family	40 (32,5)	89 (36,3)	
Living arrangements ^{****} , n (%)			0,001
- Living independently	85 (65,9)	110 (44,7)	
- Living with parents	37 (28,7)	112 (45,5)	
-Supervised living, hospital,family	1 (0,8)	10 (4,1)	
- Homelessness/other	6 (4,7)	14 (5,7)	
Service use			
Community treatment order, n (%)	9 (7,0)	52 (21,1)	< 0,001

^a LTF: Lost to follow-up. ^bDiagnosis has been revised at 3 years with all the information available. ^cFGI: First generation immigrant. ^dSGI: Second generation immigrant. ^ePANSS: Positive and negative syndrome scale. ^fCDS: Calgary depression scale. ^gCGI: Clinical global impression - severity subscale. ^hGAF: General assessment of functioning. ⁱSOFAS: Social and occupational functioning assessment scale. ^jQLS: Quality of Life scale. *Diagnosis has been revised at 3 years with all the information available. **Work/ Bank loan/ Employment insurance benefits/ Scholarship. ***"Full- or part-time work" included competitive work, work rehabilitation programs or sheltered work, and stay-at-home parents taking care of their own children full time. ****Living arrangements were rated according to scales adapted from Ciompi,1980: "Independent" regrouped all patients living on their own alone, with their partner and/or their children; "With parents" regrouped all patients living with any family members; "Supervised" regrouped patients living in supported housing (supervised apartment, group home, foster home, hospital).

Table 5.IV – Improvement between admission and 36 months (%) for both study groups

Variables	Evolution	Change at 36 months compared to baseline	
		LAI-AP group	OAP group
PANSS-P ^a	Less positive sx	–43,3%	–51,9%
PANSS-N ^b	Less negative sx	–29,9%	–40,3%
PANSS-G ^c	Less general sx	–26,6%	–35,1%
CDS ^d	Less symptoms	–52,1%	–74,3%
CGI ^e	Lower illness severity	–28,7%	–39,6%
SUD ^f	Prevalence reduction	–19,0%	–32,3%
SUD-cannabis	Prevalence reduction	–11,8%	–20,1%
SUD-amphetamine	Prevalence reduction	–2,3%	–5,0%
GAF ^g	Improvement	65,1%	75,1%
SOFAS ^h	Improvement	59,5%	64,7%
QLS ⁱ	Improvement	42,3%	59,9%
Studying and/or employment	Improvement	6,6%	12,9%
Income	Proportion with income from work	–19,1%	–25,6%
Homelessness	Prevalence reduction	–5,7%	–3,2%

^aPANSS-P: Positive and negative syndrome scale - positive symptoms subscale. ^bPANSS-N: Positive and negative syndrome scale - negative symptoms subscale. ^cPANSS-G: Positive and negative syndrome scale - general symptoms subscale. ^dCDS: Calgary depression scale. ^eCGI: Clinical global impression. ^fSUD: Substance use disorder. ^gSOFAS: Social and occupational functioning assessment scale. ^hQLS: Quality of life scale.

Table 5.V – Summary of the literature review of observational studies on first episode psychosis (FEP) and randomized controlled trials (RCT) on recent-onset psychosis studying the impact of LAI-AP on symptomatic and functional outcomes, relapse and service use.

Author/year	Method/Duration	Population	Symptoms	Functioning	Relapse/Service use	Other
Observational studies on FEP ¹						
Emsley et al., 2008 (South Africa) ²³	2-year, single site, prospective, 1 arm, open label, descriptive study, performed between Feb 2004-Dec 2006. Assessment of rate, predictors and correlation of remission ² in FEP patients under RLAI ³ . Inclusion: 16-45 years, in-outpatient, dx ^b ≤ 1 year of scz ² /schizophreniform/sczaff ^d , ≤ 2 hospitalization for psychosis, ≤ 12 weeks lifetime exposition to AP ^e . Exclusion: tx ^f with mood stabilizers or AD ^g at baseline, SUD ^h in the month preceding the study, anterior use of LAI-AP ⁱ , mental retardation, acute suicide risk.	n = 50: RLAI remission (n=32; 64%) vs RLAI non remission (n=18) 32 males; mean age = 23 years; mean DUP ^j = 129 days; 54% AP naive. At baseline, remission group has more women (53,1% vs 5,6%). No difference in race/ethnicity, mean age, dx, anterior exposition to AP, DUP, total PANSS ^k and sub-scales, CGI-S ^l , SF-12 ^m , CDS ⁿ n = 36 (72%) completed study.	↓ total PANSS and sub-scales remission group >non remission group ↓ CGI-S remission group >non remission group no difference in CDS between groups 92% have a clinical response ³	↑ SOFAS remission group >non remission group no difference in SF-12 between groups	Remission at 2 years achieved by 64% (97% maintained this status throughout study) Median time to remission = 301 days	
Hargarter et al., 2016 (Germany) ^{32,33}	1-year multicentre, retrospective, non interventional exploratory descriptive study based on file review; period when study was held is unknown. Evaluate impact of PP ^o on hospitalization and clinical outcome, and description of patterns of use; evaluation period from documentation of the first PP injection (baseline) to the first 12 months of continuous tx (endpoint). Inclusion: 18–29 years at time of first PP injection, dx scz ≤ 1 year before the first PP injection, regular continuous injections with not more than one missed injection within the 12-month documentation period (365 ± 31 days). Exclusion: anterior tx with LAI-AP other than PP, tx with other LAI-AP during 12 months of PP	n = 84; Mean age = 24,1; Male = 69,0%; Mean age at FEP suggestive of scz = 23,8; Mean time between FEP suggestive of scz and first PP injection = 5,5 months; Mean age at first AP tx = 23,9 Mean time between first AP treatment and first PP injection = 4,8 months.	PANSS: 79% have a clinical response ↓ total PANSS score (mean 31,6 points) from baseline to endpoint ↓ CGI 91% were deemed to have a clinically ⁷ relevant improvement in illness severity at last PP injection.	↑PSPP from baseline to endpoint ↑GAF ^q from baseline to endpoint 65% were deemed to have a clinically ⁸ relevant improvement functioning at last PP injection	At PP initiation, 36 (42,9%) patients were in hospital. Overall, 81 (96,4%) had no new hospitalization during the 12-month documentation period. Three (3,6%) patients had one new hospitalization for management of an episode/relapse.	Main reasons for initiating PP: relapse prevention (56%), partial/non-adherence to previous medication (20,2%), convenience (15,5%).

Continued on next page

Table 5.V – continued from previous page

Author/year	Method/Duration	Population	Symptoms	Functioning	Relapse/Service use	Other
Emsley et al., 2008 (South Africa) ²²	2-year same site post-hoc comparison of effects of 2 groups extracted each from 2 separate studies ⁶ : RLAI (Emsley et al., 2008): 2-year, single site, prospective, 1 arm, open label, descriptive study performed between Feb 2004-Dec 2006. OAP ^F (Schooler et al., 2005): 2-year multisite, RCT, double-blind study performed between Nov 96-January 2000, compares efficacy of oral risperidone to oral haloperidol. Inclusion: 16-45 y.o., dx \leq 1 year scz/schizophreniform/sczaff; \leq 2 hospitalization for psychosis, \leq 12 weeks lifetime exposition to AP. Exclusion: tx with mood stabilizers or AD at baseline, SUD in the month preceding the study, anterior use of LAI-AP, mental retardation, acute suicide risk.	RLAI group: n = 50 (32 males); mean age = 25,4 OAP group: n = 47 (27 males); mean age = 25,9 At baseline: no difference between groups in age, gender, dx, proportion of AP naive and total PANSS scores. Higher positive PANSS score and more caucasiens in OAP group.	Higher \downarrow PANSS total score for RLAI group (44%) vs OAP group (28,8%)	–	Lower relapse ⁴ rate at 2 years for RLAI group (9,3%) vs OAP group (42,1%) among responders to medication. Lower proportion for all-cause discontinuation for RLAI vs OAP group (20% vs 48,9% at 1 year; 26% vs 70% at 2 years). Higher remission rate at 2 years for RLAI group (64%) vs OAP group (40,4%).	
Tiihonen et al., 2006 (Finland) ⁶⁹	6-year prospective cohort study using national central registers and performed between January 1st 1995 - Dec 31st 2001. Measures association between prescribed AP (perphenazine depot and diverse OAP) and rehospitalization after first admission for scz or sczaff Inclusion: dx scz or sczaff, patients hospitalized for the first time for scz/sczaff, 15-45 y.o. at index hospitalization. Mean duration of f/u ⁸ = 3,6 years.	2230 consecutive adults hospitalization (1383 men) (many but not all had first episode psychosis at first hospitalization). Mean age = 30,7	–	–	Clozapine, perphenazine depot and oral olanzapine are associated with lower risk of rehospitalization. Perphenazine depot had the lowest relative risk (0,32; IC 0,13-0,47). Rehospitalization incidence for perphenazine depot = 0,28. Rehospitalization incidence for oral perphenazine = 0,47. Rehospitalization incidence for OAP = 0,52.	Initial use of clozapine, perphenazine depot and oral olanzapine is associated to lower rate of discontinuation for any reason compared to other OAP. No difference in mortality rate between drugs.

Continued on next page

Table 5.V – continued from previous page

Author/year	Method/Duration	Population	Symptoms	Functioning	Relapse/Service use	Other
Tiihonen et al., 2011 (Finland) ⁶⁸	7-year prospective cohort study using national central registers and performed between 2000 - 2007. Measures risk of rehospitalization between LAI-AP (haloperidol, risperidone, perphenazine zuclopenthixol) and diverse OAP or oral equivalent. Inclusion: dx scz, patients hospitalized for the first time for scz, 16-65 y.o. at index hospitalization. Mean duration of f/u = 2 years.	2588 consecutive first hospitalization for scz (62% male). Mean age = 37.8.	–	–	Risk of rehospitalization for pooled LAI-AP = 1/3 of risk for OAP (adjusted HR = 0,36; IC 0,17-0,75). Rehospitalization incidence for LAI-AP = 0,12. Rehospitalization incidence for OAP = 0,18.	LAI-AP have 59% lower risk of discontinuation vs OAP.
Toll et al., 2015 (Spain) ⁷⁰	6-month, single site, prospective and retrospective, 2 arms descriptive study performed between 2008-2014. Comparison of outcome for LAI-AP vs OAP in a FEP ¹ clinic. Inclusion: age 18-35, dx scz/schizophreniform/brief psychotic disorder/psychosis NOS/affective psychosis, <1 year of symptoms' evolution, IQ >80, absence of abuse/dependance except to cannabis or tobacco.	108 consecutive FEP patients: 11 LAI-AP (25% PP, 25% zuclopenthixol, 50% RLAI); mean age = 22,18 177 OAP; mean age = 24,92 No difference between groups in age, gender, substance use, dx, DUP ¹ .	No difference between groups in total PANSS and sub-scales scores, or CDS. During f/u: no difference between groups in use of cannabis, tobacco, alcohol, cocaine, heroin, amphetamines.	No difference in GAF between groups.	Greater reduction of rehospitalization and emergency visits for LAI-AP vs OAP.	–
RCT studies on recent-onset psychosis ¹						
Malla et al., 2013 (Canada) ⁴⁴	2-year multisite, exploratory, 2 arms, open label RCT, recruitment between 2004-2006. Explore comparative efficacy, safety and tolerability of RLAI relative to OAP 2nd generation. Inclusion: dx scz/sczaff/schizophreniform <3 years, age 18-30, AP naive or under OAP 2nd gen., total PANSS 60-120, stable after stabilization phase. Exclusion: mood stabilizers or AD, SUD, use of LAI-AP in the 3 months before study, AP resistance, suicide/violence risk at admission, drug use in the 30 days before study, anterior use of clozapine. 2 phases: stabilization (18 weeks) and maintenance (86 weeks).	RLAI: n = 42; mean age = 22,5 OAP: n = 35; mean age = 23 Mean time between dx and study = 9 months. No difference between groups on baseline sociodemographic characteristics n = 31 (40,3%) completed study.	Between baseline and end of study, no difference in CGI-S and positive or negative PANSS score, except for greater reduction of total PANSS score for RLAI.	–	No difference in time to relapse ⁴ between groups. Higher number of relapse for RLAI (n = 11) vs OAP (n = 5).	No difference in attitudes towards medication.

Continued on next page

Table 5.V – continued from previous page

Author/year	Method/Duration	Population	Symptoms	Functioning	Relapse/Service use	Other
Subotnik et al., 2015 (USA) ⁶⁷	1-year, single site, 2 arms RCT, recruitment between March 16, 2005-Sept 27, 2012. Compare clinical efficacy of RLAI to RPOu Inclusion: age 18-45, outpatient, FEP ≤ 2 years, dx scz/sczaff/schizophreniform Exclusion: substance abuse/dependence in the last 6 months, mental retardation Mean duration of f/u = 10,2 months (no difference between groups). Randomization of medication and psychosocial treatment (CR ^v ou HBT ^w). Run-in phase and stabilisation with RPO. An intent-to-treat analysis was performed between October 4, 2012, and November 12, 2014.	n = 83 (RLAI = 40 RPO = 43) No difference in sociodemographic characteristics between groups (age, gender, race/ethnicity, dx, time before dx, education, marital status, BPRS ^x (at baseline and at randomization) mean age = 21,5; males = 78%; singles = 96%; caucasians = 49%, scz = 55%	Higher ↓ BPRS in terms of hallucinations and unusual thought content for RLAI vs RPO and this is attributable to better adherence. Those with the best adherence have a BPRS <4.	–	16/83 (19%) relapse ⁵ ; RLAI = 2/40 (5%) vs RPO = 14/43 (33%) 86% of relapses in the first 6 months (relative risk reduction RLAI vs RPO = 84,7%) (effect not attributable to adherence). Number of hospitalization: RLAI = 2/40 (5%) vs RPO = 8/43 (18,6%). Time without exacerbation/relapse is associated to adherence. Adherence predicts need for hospitalization.	Higher rate of discontinuation for RPO under HBT. Better adherence for RLAI vs RPO (95% excellent vs 33%). Adherence during the first 6 months is highly correlated to adherence in the last 6 months.
Schreiner et al., 2015 (Multinational) ⁶²	2-year, multisite, prospective, open label, rater blinded, 2 arms RCT, unknown years of study. Assessment of efficacy of PP vs OAP. Inclusion phase of 2 weeks: patients with acute episode of scz and a PANSS 70-120 who might benefit from switch to PP, age 18-65, dx scz since 1-5 years, history of ≥ 2 relapses requiring hospitalization in the last 24 months. Inclusion phase 2-year: score ≤ 4 in at least 4 PANSS items (P1, P2, P3, P6, P7, G8) and CGI-S ≤ 4 Exclusion: AP naïve, resistance to AP, clozapine in the last 3 months, psychotherapy program started in the 2 months before study, involuntary hospitalization. OAP dispensed at each visit, pill count, reminder to take pills.	Phase 2-year: n PP = 352; n OAP = 363 No difference in sociodemographic and clinical characteristics between groups. Mean age = 32,6; mean age at dx = 30,1; mean time between dx and study = 3 years for PP and 2,9 years for OAP; mean time between first treatment and start of study = 4 years for PP and 3,8 years for OAP.	No differences between groups for PANSS and CGI-S. No mention if presence of SUD.	No differences between groups in PSP, SF-36 ^y and EQ-5D ^z .	Time to relapse ⁴ longer for PP. 14,8% of PP relapse vs 20,9% for OAP (p = 0,032) Relative risk reduction of relapse for PP = 29,4%	–

Continued on next page

Table 5.V – continued from previous page

Author/year	Method/Duration	Population	Symptoms	Functioning	Relapse/Service use	Other
Kishi et al., 2016 ³⁸	Systematic review and meta-analysis of the 3 RCTs above.	Only adults (no adolescent and no geriatric population). Mean age = 30,7 62,7% male	Pooled LAI-AP: no difference between LAI-AP and OAP in improvement of total PANSS score and its sub-scales.	–	Pooled LAI-AP are not superior to OAP in terms of relapse reduction (RR ^{aa} = 0,67; 95% CI ^{bb} = 0,24-1,83, p = 0,43; N = 3, n = 875), but significant heterogeneity (I ² = 76%) [Malla 2013: RR = 1,83; 95%CI = 0,70-4,77; n = 77] showing no superiority, whether Subotnik and Schreiner show superiority of LAI-AP vs OAP [Schreiner 2015: [RR = 0,71; 95%CI = 0,51-0,97; NNT ^{cc} = -17; n = 715] [Subotnik 2015: RR = 0,15; 95%CI = 0,04-0,63; NNT = -4; n = 83]	Pooled LAI-AP have higher rate of discontinuation secondary to non adherence or inefficacy. The statistical power of the outcome in each study was 50,8% (Malla 2013), 69,4% (Schreiner 2015), and 95,3% (Subotnik 2015).

¹Only significant results are reported.

²Remission definition according to criteria by Andreasen et al., 2005 : patient should keep for at least 6 months a score ≤ 3 on all the following key PANSS items : P1 : Delusions, P2 : Conceptual disorganization, P3 : Hallucinatory behavior, N1 : Blunted affect, N4 : Passive/apathetic social withdrawal, N6 : Lack of spontaneity, G5 : Mannerisms and posturing, G9 : Unusual thought content.

³Clinical response : lowering of 20% or more of PANSS score.

⁴Relapse definition according to criteria by Csernansky et al, 2002 : Any one of the following : psychiatric hospitalization ; an increase in the level of psychiatric care (e.g., from clinic visits to day treatment) and an increase of 25% from baseline in the total PANSS score or an increase of 10 points if the baseline score was 40 or less (total possible scores range from 30 to 210); deliberate self-injury ; suicidal or homicidal ideation that was clinically significant in the investigator's judgment ; violent behavior resulting in clinically significant injury to another person or property damage ; or substantial clinical deterioration, defined as a change score of 6 ("much worse") or 7 ("very much worse") on the CGI.

⁵Exacerbation and/or relapse was identified based on increases in the BPRS items unusual thought content, hallucinations, or conceptual disorganization using computer scoring algorithms.

⁶Participants in the 2 groups come from the same site. No patients participate in both studies. Protocols are similar between studies in terms of selection criteria and instruments of evaluation.

⁷ $\geq 20\%$ decrease in PANSS or BPRS total score ; or CGI-S decrease of at least 2 points ; or CGI-C improved, much improved, or very much improved ; and with no PANSS, BPRS, CGI-S or CGI-C score indicating disease worsening.

⁸PSP total score increase ≥ 7 points ; or GAF total score increase ≥ 20 points ; or SOFAS total score increase $\geq 30\%$ from baseline ; and with no PSP, GAF, or SOFAS score indicating worsening of the disease.

^aRLAI : risperidone long-acting injection. ^bdx : diagnosis. ^cscz : schizophrenia. ^dsczaff : schizoaffective disorder. ^eAP : antipsychotics. ^ftx : treatment. ^gAD : antidepressants. ^hSUD : Substance use disorder. ⁱLAI-AP : Long-acting injectable antipsychotic. ^jDUP : Duration of untreated psychosis. ^kPANSS : Positive and negative syndrome scale. ^lCGI-S : Clinical general impression - severity sub scale. ^mSF-12 : 12 items Short form survey. ⁿCDS : Calgary depression scale. ^oPP : Paliperidone palmitate. ^pPSP : Personal and social performance scale. ^qGAF : General assessment of functioning scale. ^rOAP : Oral antipsychotic. ^sf/u : follow-up. ^tFEP : First episode psychosis. ^uRPO : Risperidone per os. ^vCR : Cognitive remediation. ^wHBT : Healthy-behaviours training. ^xBPRS : Brief psychiatric rating scale. ^ySF-36 : 36 items Short form survey. ^zEQ-5D : EuroQol (quality of life) 5 dimensions questionnaire. ^{aa}RR : risk ratio. ^{bb}CI : confidence interval. ^{cc}NNT : number needed to treat.

CHAPITRE 6

DISCUSSION

Dans la présente section, seront élaborées en premier lieu les hypothèses visant à expliquer les résultats de recherche et à les mettre en perspective comparativement aux données de la littérature. Par la suite, une critique de notre étude sera élaborée.

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des groupes à l'admission

Contrairement à l'hypothèse initiale stipulant que les caractéristiques sociodémographiques et cliniques seront semblables entre les groupes APAP et APPO tel que démontré dans certains essais^{55,193}, dans la présente étude, les APAP semblent prescrits aux patients avec PEP présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic, tel que suggéré par les études d'Abdel-Baki et al. (2014, 2017) où les patients PEP itinérants et les patients PEP avec TLUS se voyaient prescrire des APAP dans une plus grande proportion que les PEP n'ayant pas ces caractéristiques^{1,4}. Une autre étude menée aux États-Unis sur les individus avec un diagnostic dans le spectre de la schizophrénie a démontré, comme la présente étude, que les patients sous APAP, comparativement à ceux sous APPO, sont en plus grande proportion des hommes, sont moins susceptibles d'avoir une éducation supérieure à une éducation secondaire, et sont plus susceptibles d'avoir un diagnostic de schizophrénie, une histoire d'itinérance, des niveaux inférieurs de fonctionnement global (GAF), une toxicomanie comorbide, des antécédents judiciaires et des niveaux supérieurs de psychopathologie (PANSS)¹⁷⁸.

Par ailleurs, une symptomatologie positive et négative sévère (PANSS, CGI), un TLUS et des antécédents judiciaires sont des prédicteurs de la mauvaise adhésion aux AP^{21,57,168}. Il est donc probable que dans la présente étude, les cliniciens aient eu tendance à prescrire des APAP aux patients qui sont inobservants à la médication ou à risque de mauvaise adhésion.

Ainsi, les raisons pouvant expliquer la similitude à l'admission des caractéristiques socio-démographiques et cliniques entre les groupes APAP et APPO dans les études d'Emsley et al. (2008) et Toll et

al. (2015) sont l'exclusion des patients présentant des caractéristiques associées à un mauvais pronostic ou à une mauvaise adhésion telles que la comorbidité de TLUS^{55,193}, qui constituent 51,7% de l'échantillon de la présente étude et, hypothétiquement, une aire géographique où il y a moins d'itinérants, les études ne faisant pas mention de leur taux d'itinérance^{55,193}, alors que la présente étude a lieu dans un secteur urbain où la population itinérante est très prévalente¹.

Raisons et contexte de prescription et d'arrêt d'APAP

La vaste majorité (70,5%) du groupe APPO n'a eu qu'un seul essai d'AP, suggérant une bonne satisfaction en termes d'efficacité et de tolérance. Le taux élevé de mauvaise adhésion au premier essai d'AP chez les deux groupes à l'étude (APAP = 39,0%; APPO = 34,2%) confirme les résultats de la littérature (taux de non adhésion aux AP de 20,0-56,0%)³⁹.

En accord avec notre hypothèse initiale, l'étude du présent mémoire a démontré que les injectables sont le plus souvent prescrits suite à une mauvaise adhésion résultant ou non en une rechute. Ceci concorde avec la littérature sur les PEP et sur la psychose en général^{28,50,76,77,131,204}. De plus, une étude chez des PEP démontre, de façon similaire à notre étude, que la principale raison justifiant une prescription d'APAP est la prévention de la rechute (56,0%) et que, dans une proportion similaire à la nôtre (15,5%), la préférence du patient pour l'APAP représente aussi une raison non négligeable⁷⁶. Ceci contraste avec la croyance maintenue de plusieurs psychiatres que les patients trouvent les injectables inacceptables^{29,99}.

Par ailleurs, l'arrêt de l'injectable résulte principalement du désir du patient de cesser la médication, tel que mentionné par Brett et collaborateurs (2011)²⁸, et ce contre l'avis du médecin dans plus du tiers des cas. Verdoux et collègues (2000) rapportent un taux d'interruption contre avis médical de la médication orale de deuxième génération chez les PEP de l'ordre de 53,0%, un taux un peu plus élevé que celui de l'étude de ce mémoire (41,0%)²⁰⁰. L'étude observationnelle, prospective, internationale e-STAR (*Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry*) décrit aussi qu'à 24 mois, 28,5% des patients avec schizophrénie ou trouble schizoaffectif cessent les APAP suite à une réponse insuffisante (vs 10,2% dans la présente étude), et 26,1% cessent les APAP suite à un choix du patient ou de sa famille (vs 79,6% dans l'étude du présent mémoire)^{97,155}.

Il existe plusieurs éléments sur lesquels agir afin d'améliorer l'adhésion aux APAP. En effet, il faut agir sur les prédictors de la mauvaise adhésion chez les PEP : sévérité de la psychopathologie, manque d'autocritique, attitudes négative des patients face à la médication, TUS comorbide et effets secondaire de la médication^{2,129}. De plus, une bonne alliance thérapeutique et un bon réseau de soutien social et familial favoriseraient l'adhésion².

Dans l'étude du présent mémoire, la rispéridone longue action était l'APAP le plus fréquemment prescrit même parmi les APAP de deuxième génération, car il était disponible durant une plus grande proportion de l'étude (au Québec depuis septembre 2004¹⁷⁴, couvert par la RAMQ à partir de juin 2005¹⁶²; palipéridone palmitate disponible en octobre 2010¹⁷³ et couvert à partir de juin 2011¹⁶³; aripiprazole longue action disponible en mars 2014¹⁷² et couvert à partir d'octobre 2014¹⁶⁴). Puisque l'étude a débuté en 2005 et s'est terminée en 2015, la rispéridone longue action était naturellement plus souvent prescrite.

Symptomatologie et fonctionnement

Les résultats sur l'impact des APAP comparativement à celui des APPO sur l'issue fonctionnelle et symptomatique n'infirmant pas l'hypothèse initiale émise à partir de la revue de la littérature. Dans la présente étude, les patients sous APAP connaissent une amélioration de leurs symptômes, tel que décrit par diverses études^{55,56,75,121,187}. Ils présentent également, à trois ans de suivi, une amélioration du fonctionnement (GAF, SOFAS, QLS, augmentation du pourcentage de patients au travail ou aux études, et diminution du taux d'itinérance) tel que décrit par Emsley et al. (2008)⁵⁶ et Hargarter et al. (2016)⁷⁵, ainsi qu'une baisse du taux de toxicomanie (TLUS, TLUS-cannabis, TLUS-amphétamines). Cependant, cette amélioration, quoique significative, est proportionnellement moindre que celle des patients sous APPO, contrairement à ce qu'ont décrit les études observationnelles comparatives^{55,193}, ou les ERC et leur méta-analyse^{102,121,177,187}. En effet, les précédentes études avaient démontré que les patients prenant des APAP évoluaient mieux^{55,187} ou encore qu'il n'y avait pas de différences entre les 2 groupes^{102,121,177,193}.

La constatation de la présente étude que les participants sous APAP évoluent moins bien que ceux sous APPO peut être secondaire à un fonctionnement prémorbide moindre pour le groupe

sous APAP. En effet, dans un tel contexte, on ne peut s'attendre à ce que les patients sous médication antipsychotique injectable s'améliorent à 3 ans de suivi au point de rejoindre ou dépasser le niveau de fonctionnement des individus ne recevant que des APPO, qui eux ont un fonctionnement prémorbide supérieur. En effet, il est bien démontré que le fonctionnement prémorbide est prédicteur du fonctionnement après traitement^{30,71,158,159,179,180,186}.

Les différences entre les résultats de l'étude du présent mémoire et ceux de la littérature découlent probablement du fait que les patients recevant des APAP dans la présente étude ont plus de facteurs de mauvais pronostic, semblent plus sévèrement malades (CGI-S) et ont un fonctionnement plus altéré à l'admission (GAF) et en prémorbide (GAF, SOFAS) que les patients prenant seulement des APPO. Ceci contraste avec les autres études où les 2 groupes sont similaires à l'admission^{55,121,177,187,193}, et où les patients avec un TLUS, un des facteurs principaux de mauvais pronostic, et une psychopathologie sévère (ex. résistance aux AP, risque élevé de suicide) ont été exclus^{55,121,187,193}, entraînant de ce fait un biais de sélection majeur.

Les résultats de l'étude du présent mémoire démontrent néanmoins que les patients sous APAP s'améliorent du point de vue symptomatique et fonctionnel malgré la présence de facteurs de mauvais pronostic. Cependant, la présente étude ayant un devis ouvert, il est impossible de conclure que les améliorations observées dans le groupe APAP soient directement attribuables aux effets bénéfiques de la médication antipsychotique injectable. Il est probable que d'autres facteurs optimisant l'adhésion, et auxquels les participants ont été exposés dans les cliniques d'intervention précoce (ex. impliquer la famille et le réseau social large, psychoéducation, interventions pour le TLUS, etc.), aient un impact important dans l'amélioration de l'évolution des patients avec PEP, même ceux avec des facteurs de mauvais pronostic, voire particulièrement chez cette clientèle. En effet, il a été démontré par exemple qu'un bon soutien familial et social, ainsi que l'absence de TLUS chez les patients présentant un PEP est associé à un impact positif sur l'adhésion à la médication et l'engagement au suivi clinique^{2,113,118,120,156,157,184}.

Utilisation des services - Rechutes et ordonnance d'autorisation de soins

Tel que mentionné dans la méthodologie de l'article, les mesures de taux de rechutes, d'hospitalisation, de visites à l'urgence et de visites pour suivi intensif en externe se veulent uniquement descriptives, représentant des mesures indirectes de la sévérité de la maladie. Elles ne peuvent être considérées comme une mesure de l'impact des APAP vs les APPO, vu la méthodologie qui ne nous permet pas de distinguer dans le groupe APAP les rechutes survenant pendant la prise d'un APPO vs celles survenant sous APAP. Il est cependant intéressant d'en discuter.

Dans la présente étude, la proportion plus élevée de rechute et de rechutes requérant une hospitalisation reflète que les patients du groupe APAP sont probablement plus sévèrement atteints et présentent une maladie active avec maintes rechutes nécessitant plusieurs hospitalisations pour se remettre d'un épisode de décompensation des symptômes psychotiques.

Contrairement à l'hypothèse initiale et à la majorité des études recensées par la revue de la littérature^{55,102,177,187,191-193}, le taux global de rechute ainsi que le taux de rechute nécessitant une hospitalisation chez les patients sous APAP sont plus élevés que ceux des patients sous APPO. Effectivement, mis à part Malla et collaborateurs (2013) qui concluent à un plus haut taux de rechute chez le groupe sous rispéridone injectable que chez le groupe APPO¹²¹, la plupart des études rapportent un plus bas taux de rechute^{55,177,187}, de réhospitalisation¹⁹¹⁻¹⁹³, et de visites à l'urgence¹⁹³ chez les APAP que chez les APPO, ou l'absence de différence entre les deux groupes¹⁰². De plus, dans les études observationnelles non comparatives^{56,75,76,132}, le pourcentage de patients sous APAP qui rechutent est très faible (8,0%⁵⁶ et 3,6%⁷⁶), alors que la proportion de patients sous injectable ayant reçu au moins un essai d'APAP et rechutant dans l'étude du présent mémoire est de 51,0%. Cette divergence entre la littérature et l'étude du présent mémoire s'explique principalement par le fait que notre méthodologie ne nous permet pas de distinguer les rechutes et les hospitalisations qui ont lieu avant la prescription de l'APAP de celles qui ont lieu après. Or, en sachant que 51,0% des patients du groupe APAP ont eu au moins une rechute et que 56,4% des patients se sont vus prescrire un APAP parce qu'ils avaient rechuté, ceci implique que la rechute, à tout le moins pour cette proportion de sujets, a eu lieu avant la prescription d'APAP.

De tous les patients sous ordonnance d'autorisation de soins (OAS) (n = 61), la grande majorité (82,0%) est constituée d'individus du groupe APAP. De plus, la moitié des patients du groupe APAP (n = 50) sont sous OAS. Aucune des études relevées par la revue de la littérature ne mentionnent le taux d'OAS. Cependant, plusieurs études ont démontré une association directe entre l'utilisation d'OAS et les APAP dans la population générale diagnostiquée avec un trouble du spectre de la schizophrénie^{65,86,110,135,146,147,197}, les individus sous OAS étant deux fois plus susceptibles d'être sous APAP que sous APPO³⁵. Parmi les études concernant les OAS chez les PEP, Morandi et collaborateurs (2016)¹³⁴ déterminent que 19,2% sont sous OAS, ce qui se rapproche de la proportion de patients sous OAS (16,2%) dans l'étude du présent mémoire. Cette dernière possède des résultats qui concordent avec ceux du Programme Troubles Psychotiques du Québec où 10,0% des patients sont sous OAS et parmi ceux-ci 75,0% sont sous APAP¹⁶⁰. Il a été remarqué que les patients avec un PEP placés sous OAS semblent avoir un profil spécifique : (i) un plus bas niveau de fonctionnement prémorbide, (ii) une plus basse scolarité, (iii) un plus haut taux d'histoire d'abus de substance, (iv) une maladie plus sévère, (v) une plus basse autocritique au début du traitement, et (vi) plus de jeunes hommes avec un diagnostic de schizophrénie^{31,134}. Ceci démontre alors que les OAS sont utilisés avec des patients présentant plusieurs facteurs de mauvais pronostic et une psychopathologie plus sévère, soit des patients plus susceptibles de recevoir des APAP, tel que démontré par l'étude de ce mémoire.

Forces de l'étude

Un avantage principal de notre étude est son devis naturalistique permettant d'examiner un échantillon d'individus suivis dans le cadre d'une pratique clinique «réelle», donc représentatif de la population des PEP.

Effectivement, le système de santé public et universel canadien offre l'accès aux services de santé à tous les citoyens sur la base de leurs besoins plutôt que sur leurs possibilités financières. De plus, ce système est sectorisé. Ainsi, toutes les personnes vivant dans un bassin géographique spécifique sont traitées dans un hôpital désigné, du moins pour les services d'hospitalisation et d'urgence, et retournent dans cet hôpital pour le suivi si nécessaire ou en cas de rechute.

Par ailleurs, un effort particulier a été fait pour s'assurer d'inclure dans la cohorte de l'étude

tout la population présentant un PEP. Par exemple, il a été possible, suite à l'accord des comités scientifiques et d'éthique, d'avoir accès aux dossiers des patients ayant refusé de participer à la recherche (13,3%) ou n'ayant pu être approchés pour recrutement (23,7%) vu leur inaptitude à consentir, leur méfiance ou parce qu'ils ont été perdus au suivi avant même le recrutement.

Au sujet de l'aptitude à donner un consentement éclairé à la recherche, il importe de souligner que les patients sous OAS, donc les patients inaptes à consentir au traitement, peuvent aussi être inaptes à consentir à la recherche mais ne le sont pas nécessairement. La jurisprudence québécoise s'est inspirée des critères établis par la législation de la Nouvelle-Écosse quant à la capacité des patients à consentir aux soins⁹. Un patient sera considéré inapte à consentir si son état de santé nuit à sa capacité de consentir ou s'il est incapable de comprendre la nature de la maladie dont il est atteint, la nature et le but des soins, les risques associés à ces soins, ou les risques encourus si ces soins ne sont pas prodigués⁹. Conformément au principe de justice, les personnes inaptes à consentir aux soins ne doivent pas être injustement exclues des bénéfices potentiels de la participation à un projet de recherche⁵¹. Ainsi, l'aptitude à consentir à la recherche a trait à la capacité des participants éventuels ou réels de comprendre l'information qui leur est présentée sur le projet, de comprendre les risques et les bénéfices potentiels de la recherche et d'évaluer les conséquences possibles de leur décision de participer ou non⁵¹. L'aptitude peut varier selon la complexité du choix à faire, les circonstances entourant la décision ou le moment où le consentement est sollicité⁵¹. La détermination de l'aptitude à consentir à participer à un projet de recherche est donc un processus évoluant dans le temps. Une personne peut donc avoir une aptitude réduite à consentir à un traitement, mais être tout de même apte à décider de participer à certains types de projet de recherche⁵¹. Ainsi, les patients ont été approchés afin d'obtenir leur consentement à l'étude en respectant les critères éthiques qui sous-tendent la recherche chez les humains. Si après avoir été approchés, les patients sont inaptes à consentir à la recherche, l'autorisation du directeur des services professionnels du CHUM a été obtenue pour avoir accès aux dossiers des patients concernés dans le but d'y collecter de façon anonyme des données cliniques pouvant informer sur leur évolution.

Parmi les patients ayant refusé la recherche et ceux n'ayant pas été recrutés, 25,2% sont des patients qui reçoivent des APAP. Cette proportion se rapproche de celle de l'échantillon global des

patients inclus dans l'étude, suggérant ainsi que les raisons de leur refus ou du non recrutement n'ont pas de lien direct avec la raison qui sous-tend la prescription d'APAP. L'accès aux données, quoique partielles et rétrospectives, de plus du tiers des patients, dont le quart est constitué de patients avec des facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise adhésion, semblait primordial vu le questionnement à l'origine de l'étude. De fait, les caractéristiques qui ont amené ces patients à refuser de participer à la recherche (ex. méfiance psychotique) ou à ne pouvoir être recrutés (ex. instabilité clinique) font en sorte qu'une bonne partie des individus échappent aux recherches, ne rendant pas alors l'échantillon représentatif de la population.

En outre, plus de la moitié des patients de l'étude auraient été exclus du recrutement dans le cadre de la majorité des études recensées par la revue de la littérature, puisque 51,7% ont un TUS comorbide. Parmi ces derniers, 12,4% ont refusé la recherche et 22,2% n'ont pas pu être approchés. Contrairement à ce qui aurait pu être pressenti, le taux de refus et d'impossibilité de recrutement sont tout à fait similaires entre les patients avec et sans TLUS.

D'autre part, contrairement à toutes les publications relevées par la revue de la littérature, l'étude du présent mémoire inclut les patients avec psychose autre que celle du spectre de la schizophrénie, i.e. la psychose affective, la psychose non autrement spécifiée, le trouble délirant et la psychose réactionnelle brève. Il y a eu également inclusion de patients sous OAS, dont 82% sont sous APAP (50% des APAP sont sous OAS). Finalement, le taux de mauvaise adhésion à la médication orale se compare avec celui trouvé dans la littérature chez la population de PEP⁷².

Comparativement au devis naturalistique de l'étude du présent mémoire, les trois ERC recensées par la revue de la littérature^{121,177,187} ont une validité externe moindre, limitant la possibilité de généralisation de leurs résultats à la population de tous les PEP²⁵. En effet, ces trois études ont exclu à l'admission les patients : (i) instables¹²¹, (ii) inobservants^{121,177,187}, (iii) sous antidépresseurs ou stabilisateurs de l'humeur¹²¹, (iv) avec un TLUS^{121,187}, (v) avec une résistance aux AP^{121,177}, (vi) à risque de suicide ou de violence¹²¹, (vii) n'ayant jamais reçu d'AP¹⁷⁷, (viii) requérant une hospitalisation involontaire¹⁷⁷, et (ix) ayant débuté un programme de psychothérapie dans les 2 mois avant l'étude¹⁷⁷, contrairement à l'étude du présent mémoire qui a inclus tous les patients présentant un PEP du secteur géographique concerné. Il ne peut donc y

avoir de généralisation des résultats des études randomisées parce que les patients susceptibles de bénéficier d'un APAP sont sous-représentés ou même exclus des essais randomisés^{25,73}. Il se pourrait bien alors que, par sa nature même, un essai randomisé contrôlé affaiblisse la possibilité de détecter des différences significatives entre des approches alternatives de traitement, puisque les injectables sont spécialement indiqués et prescrits à des patients inadhérants ou à risque de mauvaise adhésion²⁵. Les patients consentant à un essai randomisé sur l'impact des APAP ne sont donc pas représentatifs de ceux avec un PEP recevant des APAP dans un contexte naturalistique, comme le démontre l'étude du présent mémoire.

La représentativité des échantillons de ces trois essais randomisés est également remise en question par l'inclusion concomitante de patients ayant un diagnostic et un traitement reçus depuis 2 à 5 ans et de ceux qui ont un diagnostic ou un traitement depuis un an et moins^{121,177,187}. En effet, les résultats moyens finaux de ces études sont biaisés, car ils ne concernent pas uniquement la population de patients en début de maladie (PEP), mais aussi ceux en phase plus chronique²⁷. Il est préférable d'inclure des patients au même stade de la maladie pour pouvoir déterminer l'impact d'un traitement.

Par ailleurs, l'intensité des services offerts durant les essais randomisés contribue à augmenter l'adhésion des patients sous APPO, créant ainsi un biais envers une meilleure issue pour le traitement oral⁹⁶. C'est ce qu'on appelle l'effet «Hawthorne»⁹⁶ : le comportement des participants au courant de l'étude peut être influencé par une situation sociale ou thérapeutique spéciale. Vu l'attention personnelle accrue dans les essais randomisés (rappels des rendez-vous, gratuité de la médication, don de la médication orale comme méthode d'incitation à participer), ceci altère sérieusement la validité externe de l'étude. En effet, donner la médication orale élimine le besoin d'aller chercher la prescription à la pharmacie et/ou de la payer, augmentant «faussement» l'observance de ces patients.

Ainsi, les cohortes homogènes de patients, la sélection stricte des participants et l'environnement clinique contrôlé des essais randomisés ne reflètent pas la réalité de la pratique clinique, ne constituant pas par conséquent un devis approprié pour comparer l'efficacité des APAP aux APPO^{96,102}.

Un autre avantage de la présente étude est la considération de plusieurs dimensions de l'évolution, dont le fonctionnement social et les symptômes. Tel que souligné par Carpenter et al. (1991), diverses dimensions d'issues peuvent avoir une évolution différente, rendant important de couvrir les différents aspects du rétablissement³⁷. En effet, comparativement aux études qui n'ont utilisé qu'une seule échelle de fonctionnement, par exemple GAF¹⁹³ ou PSP (*Personal and social performance scale*)¹⁷⁷, l'utilisation de plusieurs échelles et variables d'évaluation dans l'étude du présent mémoire maximise les probabilités de détecter les changements dans les diverses dimensions du fonctionnement, puisque celles-ci peuvent évoluer différemment (ex. autonomie en hébergement vs capacité à maintenir un emploi)³⁷, et certaines échelles de mesure peuvent être plus sensibles ou spécifiques que d'autres³⁷. En outre, l'échelle GAF tient compte de la symptomatologie du patient et n'est pas une échelle d'évaluation «pure» du fonctionnement, tel le SOFAS. Effectivement, bien que le GAF ait une excellente fiabilité et une bonne validité prédictive, il fusionne le fonctionnement psychosocial avec les symptômes sans permettre de les discriminer^{92,93}. Le fait d'avoir des mesures plus globales (ex. GAF) et d'autres plus détaillées (ex. statut occupationnel) permet d'avoir les 2 perspectives.

Par ailleurs, la taille de l'échantillon est suffisamment grande pour pouvoir détecter des différences statistiques plus subtiles qui ne seraient possiblement pas détectées avec un échantillon plus petit.

Finalement, un aspect intéressant de l'étude est de fournir non seulement les raisons de prescription d'APAP, mais les raisons d'arrêt de l'APAP et la façon dont ceux-ci sont cessés/sevrés chez les individus avec un PEP. Cette information est plutôt rare dans la littérature. Au mieux, il est possible de trouver les raisons d'arrêt toutes causes confondues ou les raisons de cessation des APPO^{129,130}. Avec ces nouvelles données, le clinicien peut mieux anticiper les raisons d'arrêt de l'APAP et ainsi les aborder avec un jeune atteint d'un PEP pour mieux le conseiller et peut-être réussir à prévenir un arrêt de la médication.

Limites de l'étude

La limite principale est que la méthodologie n'a pas permis de différencier si les rechutes, incluant celles nécessitant une hospitalisation, survenaient pendant la prescription de l'APAP ou

per APPO. Ainsi, le nombre de rechute chez les patients du groupe APAP, qui ont aussi reçu un APPO à un moment donné de leur suivi (n = 76; 76,0%), incluent les rechutes survenant pendant la prise d'APPO, i.e. avant la prescription de l'APAP ou après l'arrêt de celui-ci. Pour le groupe APPO, dans lequel ont été inclus les patients ayant reçu un APAP pendant 3 mois et moins (n = 10), les analyses incluent les rechutes survenant sous APAP (n = 5). Cette limite majeure fait en sorte que l'on ne peut mesurer l'impact des APAP sur les rechutes, ce qui aurait été pertinent. Afin de considérer le taux de rechute comme une mesure de l'impact des APAP, il aurait fallu différencier les rechutes survenant pendant la prise d'un APAP de celles ayant lieu pendant la prise d'un APPO ou durant des périodes d'absence de médication. Une autre analyse descriptive intéressante serait le délai entre l'arrêt de l'APAP et la rechute suivante, car cela informerait le clinicien du délai pour pouvoir prendre les mesures nécessaires dans le but d'atténuer les conséquences d'une rechute lors de l'arrêt d'un APAP.

Parmi les limites, on retrouve la perte au suivi de plus du tiers de la cohorte, la majorité (88,4%) étant sous APPO. Ainsi, il est plausible de supposer que ceux avec des facteurs de mauvais pronostic et sous OAS sont plus à même de demeurer dans l'étude et par conséquent, de possiblement biaiser l'échantillon vers une issue plus pessimiste. Effectivement, lors de l'analyse de représentativité, les individus toujours suivis à 36 mois, comparativement à ceux perdus de vue, ont une probabilité plus grande d'avoir un diagnostic dans le spectre de la schizophrénie, ont un GAF prémorbide significativement inférieur, ils vivent moins de façon autonome et sont plus susceptibles d'être sous OAS. En outre, le plus faible taux de rechute pour le groupe APPO peut avoir été influencé par la plus grande proportion de perte au suivi dans ce groupe, un suivi de plus courte durée empêchant d'observer plus de rechute. Par ailleurs, les patients perdus de vue et ayant une rechute sévère ont normalement été réorientés vers leur hôpital du secteur d'attache (celui des cliniques d'IPS), mais l'existence de rechutes moins sévères auraient pu être ignorées chez le groupe APPO. D'autre part, le taux de perte au suivi de l'échantillon global de l'étude du présent mémoire est similaire à celui de certaines études observationnelles^{11,127} et randomisées^{106,154,177,187} sur les PEP, dont les ERC comparant les APAP aux APPO de Schreiner et al. (2015)¹⁷⁷ et de Subotnik et al. (2015)¹⁸⁷, qui trouvent aussi un plus haut taux de perte au suivi chez les patients recevant des APPO.

Il est important de mentionner que l'impact de l'APAP sur les issues symptomatiques et fonctionnelles se reflète mieux à 24 et 36 mois de suivi. En effet, on ne peut conclure avec certitude que l'évolution à 12 mois soit représentative de l'impact de l'APAP, puisque la plupart des patients débutant un APAP avant 12 mois de suivi (n = 79) ne sont sous APAP que pendant une courte durée (moins d'un an) (n = 70; 92,1%) lors du moment d'évaluation de 12 mois. Toutefois, à 24 mois de suivi, la majorité des individus ont une exposition moyenne suffisamment longue aux APAP (15,6 mois) pour en déterminer l'impact. La même conclusion s'applique aussi à 36 mois (durée d'exposition moyenne de 25,4 mois), car parmi les patients dans le groupe APAP qui sont toujours suivis, 89,4% (n = 76) sont sous médication injectable. Par ailleurs, les patients sous APAP s'améliorent de façon continue de l'admission jusqu'à 36 mois. Ainsi, il est probable que les mesures d'impact miroitent l'effet de l'APAP à 12 mois également, malgré une courte durée d'exposition. Une étude plus longue sera nécessaire pour savoir si les participants continueront à s'améliorer.

La décision d'exclure les patients ayant une exposition insuffisante aux APAP (> 3 mois et < 12 mois), dont le motif a été expliqué plus tôt, aurait pu entraîner un biais d'exclusion dans l'échantillon. Afin d'éviter cela, les mêmes analyses que celles effectuées sur l'échantillon de l'étude ont été faites chez un échantillon hypothétique où les patients avec une exposition aux APAP de > 3 mois, mais < 6 mois, ont été exclus des analyses. Il n'y avait aucune différence entre les résultats obtenus pour cet échantillon hypothétique vs celui de l'étude (où il y a plutôt exclusion des patients avec une exposition aux APAP > 3 mois et < 12 mois). Malheureusement, les articles retrouvés dans la littérature scientifique ne mentionnent pas clairement si les études excluent les patients avec une courte exposition aux APAP. D'ailleurs, la durée d'exposition aux APAP considérée comme trop courte pour avoir un impact vs assez durable pour avoir un impact n'est pas non plus discutée dans les écrits recensés. Ce thème devrait possiblement être abordé par les recherches futures.

Par ailleurs, un biais pourrait également être présent chez le groupe de patients qui ont reçu des APAP, mais qui ont aussi reçu un APPO pendant plusieurs mois. Encore une fois, les articles de la recension de la littérature ne mentionnent pas explicitement comment les études ont géré cette problématique. Pour éviter ce biais, il serait intéressant d'étudier l'évolution de la cohorte

en divisant les patients autrement, soit : (i) ceux qui n'ont reçu que des APAP durant toute l'étude, (ii) ceux qui n'ont reçu que des APPO durant toute l'étude, (iii) ceux ayant commencé un APAP puis qui ont ensuite reçu un APPO, et (iv) ceux qui ont débuté par un APPO puis ont eu une prescription d'APAP. Ces analyses seront effectuées prochainement.

Un point intéressant est que les cliniques d'intervention précoce considérées dans l'étude ont un haut taux d'utilisation d'APAP ; environ 34% des patients avec un PEP ont reçu une médication antipsychotique sous forme injectable pendant au moins 3 mois. Toutefois, dans la présente étude, la proportion de PEP recevant un APAP est de 26,7% suite à l'exclusion des 41 patients ayant une exposition aux APAP d'une durée de 4 à 11 mois. La justification était que cette durée d'exposition n'est pas suffisante pour pouvoir attribuer aux APAP un impact sur les mesures d'évolution. Elle est également trop longue pour intégrer ces patients dans le groupe APPO, car il est tout de même possible que l'APAP ait eu un impact tout dépendant du moment où il a été prescrit durant les 36 mois d'étude. En effet, ceux ayant eu un essai d'APAP à partir de 25 mois de suivi et qui semblent continuer l'APAP après la fin de l'étude (n = 21/41) représentent peut-être un groupe particulier dont les résultats auraient été intéressants de connaître si l'étude avait été plus longue, car l'exposition serait alors suffisante pour évaluer l'impact des APAP sur ce groupe.

Même si plusieurs sources d'information ont été utilisées pour estimer l'adhésion, il n'y avait pas de mesures objectives de celle-ci, telles que le score BARS (*Brief adherence rating scale*)³⁴ ou le décompte des comprimés. Par contre, nous pouvons estimer à partir de nos données que le taux de mauvaise observance de l'échantillon total au premier essai d'APPO est de 42,8%, ce qui est similaire au taux rapporté dans la littérature³⁹.

Vu son devis naturalistique, les résultats de l'étude du présent mémoire sont biaisés par l'absence de répartition aléatoire du traitement^{25,29,96}. Les APAP ont été effectivement prescrits aux patients avec de mauvais facteurs pronostiques d'après les besoins cliniques perçus. Ce type de devis a quand même été choisi, parce qu'il procure une plus haute validité externe avec un échantillon plus représentatif^{25,96} qui offre alors l'opportunité d'atteindre les buts fixés de décrire une population représentative des patients recevant des APAP dans un contexte de *real world set-*

ting, ainsi que leur évolution sous cette formulation. Une étude miroir^{38,107,109,165} aurait pu constituer un meilleur devis pour estimer l'impact des APAP et déterminer s'ils contribuent à modifier le pronostic vers une trajectoire positive. En effet, les études en image miroir examineraient en premier lieu l'évolution d'un patient sous APPO, puis l'évolution de ce même patient sous APAP. Par conséquent, dans l'étude de troubles pour lesquels les issues symptomatiques et fonctionnelles, et les besoins thérapeutiques du patient varient grandement, les études miroir ont l'avantage que chaque sujet est comparé à lui-même, donc à son expérience antérieure, plutôt qu'à une moyenne théorique. Par contre, les mesures en temps réel (ex. collecte de données et passation d'entrevues pour cotation des échelles d'évaluation) sont complexes en terme de recrutement et de temps nécessaire, surtout lorsque les sujets à qui on tente de débiter un APAP sont en phase aigüe et donc souvent incapables à consentir. Dans ce cas, une partie de la collecte de données pourrait se faire sur dossier et/ou de façon rétrospective.

En conclusion, afin de permettre la comparaison d'individus dissimilaires, des analyses statistiques plus complexes, contrôlant pour des facteurs de mauvais pronostic souvent associés à l'utilisation de l'APAP, seront nécessaires pour estimer l'impact spécifique des injectables sur l'évolution des PEP. Il serait envisageable de procéder par exemple à l'appariement des coefficients de propension (*propensity score matching*) dans le contexte d'une analyse de survie qui comparerait le délai et le pourcentage de rechute des groupes APAP vs APPO. De telles analyses seront menées par l'équipe de recherche prochainement. Une analyse par partitionnement des données (*cluster analysis*) ou une analyse discriminante (*discriminant analysis*) auraient également été intéressantes afin de comparer des individus similaires.

CHAPITRE 7

CONCLUSION

L'étude de ce présent mémoire souligne l'amélioration des issues symptomatiques et fonctionnelles, ainsi que de la qualité de vie après trois ans de suivi chez les jeunes présentant un PEP, et ce, dans les deux groupes de traitement : APAP et APPO. Il est toutefois difficile de conclure sur l'impact des APAP, puisque les deux groupes sont dissemblables dès le départ. En effet, dans la pratique clinique courante des services d'intervention précoce étudiés, cette étude permet de conclure que les APAP sont prescrits principalement chez les jeunes adultes avec un PEP présentant des facteurs de risque de mauvaise adhésion dans le but probable d'influencer leur trajectoire. Ces facteurs étant associés à une mauvaise évolution (mauvais pronostic), influencent probablement les résultats. En dépit de cela, les patients ayant reçu des APAP s'améliorent sur le plan symptomatique, fonctionnel et de la qualité de vie. Cependant, l'amélioration est proportionnellement moindre que chez les PEP qui n'ont reçu que des APPO. En présence de ces facteurs de mauvais pronostic, il est alors important de conserver une perspective réaliste ; on ne peut s'attendre à ce qu'un patient ayant déjà un niveau inférieur de performance psychosociale prémorbide atteigne de hauts niveaux de fonctionnement malgré des traitements pharmacologiques et psychosociaux intensifs.

L'étude du présent mémoire démontre la nécessité dans les recherches futures sur les PEP d'inclure entre autres les patients avec un TLUS et sous OAS, puisqu'ils représentent la moitié des sujets bénéficiant d'un APAP et sont souvent exclus des études, limitant alors leur validité externe.

Même si l'évidence justifiant l'utilisation précoce des APAP est limitée, les résultats de la présente étude suggèrent que les patients avec un PEP peuvent bénéficier de la prescription précoce d'APAP, telle que recommandée par différentes lignes directrices ou recommandations d'experts^{14,44,61,63,137,171,185}. Ne pouvant conclure à une quelconque supériorité ou infériorité des APAP versus les APPO vu les différences cliniques et sociodémographiques dès l'admission,

des analyses complémentaires et d'autres devis d'étude (miroir) seront nécessaires dans le but de surmonter les limites de cette étude descriptive.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Amal Abdel-Baki, Isabelle-sarah Lévesque, Clairelaine Ouellet-Plamondon et Luc Nicole. *Should we care about homelessness in first episode psychosis ? : impact on outcome*. Early Intervention in Psychiatry, 8:85, 2014.
- [2] Amal Abdel-Baki, Clairéline Ouellet-Plamondon et Ashok Malla. *Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis*. Journal of affective disorders, 138: S3–S14, 2012.
- [3] Amal Abdel-Baki, Clairéline Ouellet-Plamondon, Sofia Medrano, Luc Nicole et Cécile Rousseau. *Immigrants' outcome after a first-episode psychosis*. Early intervention in psychiatry, 2015.
- [4] Amal Abdel-Baki, Clairéline Ouellet-Plamondon, Émilie Salvat, Kawthar Grar et Stéphane Potvin. *Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program*. Psychiatry Research, 247:113–119, 2017.
- [5] Donald Addington, Jean Addington et Bernard Schissel. *A depression rating scale for schizophrenics*. Schizophrenia research, 3(4):247–251, 1990.
- [6] J Addington et D Addington. *Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis : a longitudinal study*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 115(4):304–309, 2007.
- [7] Ofer Agid, Tamara Arenovich, Gautam Sajeew, Robert B Zipursky, Shitij Kapur, George Foussias et Gary Remington. *An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia : response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis*. The Journal of clinical psychiatry, 72(11):1439–1444, 2011.
- [8] Rana Ahmed et Parisa Aslani. *What is patient adherence ? A terminology overview*. International journal of clinical pharmacy, 36(1):4, 2014.

- [9] Aldo-Québec. *L'aptitude à consentir*, Octobre 2010. <<http://aldo.cmq.org/fr-CA/GrandsThemes/Consentement/Aptitude.aspx>>. Last accessed on Wednesday, July 12, 2017.
- [10] A Carlo Altamura, Francesca Sassella, Annalisa Santini, Clauno Montresor, Sara Fumagalli et Emanuela Mundo. *Intramuscular preparations of antipsychotics*. *Drugs*, 63(5): 493–512, 2003.
- [11] G Paul Amminger, Lisa P Henry, Susy M Harrigan, Meredith G Harris, Mario Alvarez-Jimenez, Helen Herrman, Henry J Jackson et Patrick D McGorry. *Outcome in early-onset schizophrenia revisited : findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study*. *Schizophrenia research*, 131(1):112–119, 2011.
- [12] Andrew Anglemyer, Hacsı T Horvath et Lisa Bero. *Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials*. The Cochrane Library, 2014.
- [13] American Psychiatric Association et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. Author, 2000.
- [14] J-M Azorin. *Guidelines sur les antipsychotiques atypiques d'action prolongée (APAPs) dans les premiers épisodes psychotiques*. *L'Encéphale*, 39:S121–S123, 2013.
- [15] Gennady N Baksheev, Kelly Allott, Henry J Jackson, Patrick D McGorry et Eóin Killackey. *Predictors of vocational recovery among young people with first-episode psychosis : findings from a randomized controlled trial*. *Psychiatric rehabilitation journal*, 35(6):421, 2012.
- [16] Trevor Ballageer, Ashok Malla, Rahul Manchanda, Jatinder Takhar et Raj Haricharan. *Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset?* *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(8):782–789, 2005.
- [17] Thomas RE Barnes. *Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schi-*

- zophrenia : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol*, 25(5):567–620, 2011.
- [18] Kjell Benson et Arthur J Hartz. *A comparison of observational studies and randomized, controlled trials*. *New England Journal of Medicine*, 342(25):1878–1886, 2000.
- [19] David P Bernstein et Laura Fink. *Childhood trauma questionnaire : A retrospective self-report : Manual*. Harcourt Brace & Company, 1998.
- [20] Mette Bertelsen, Pia Jeppesen, Lone Petersen, Anne Thorup, Johan Øhlenschläger, Phuong le Quach, Torben Østergaard Christensen, Gertrud Krarup, Per Jørgensen et Merete Nordentoft. *Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness : the OPUS trial*. *Archives of general psychiatry*, 65(7):762–771, 2008.
- [21] Nadeem H Bhanji, Guy Chouinard et Howard C Margolese. *A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia*. *European Neuropsychopharmacology*, 14(2):87–92, 2004.
- [22] Max Birchwood, Pauline Todd et Chris Jackson. *Early intervention in psychosis : the critical-period hypothesis*. *International Clinical Psychopharmacology*, 13:S31–S40, 1998.
- [23] S Bjedov, M Ciglar et H Maleković. *Attitudes of Croatian patients with severe mental illness towards long-acting injectable antipsychotics*. *Psychiatria Danubina*, 28(3):278, 2016.
- [24] Mats Bogren, Cecilia Mattisson, Per-Erik Isberg et Per Nettelbladt. *How common are psychotic and bipolar disorders ? A 50-year follow-up of the Lundby population*. *Nordic journal of psychiatry*, 63(4):336–346, 2009.
- [25] Cynthia A Bossie, Larry D Alphas et Christoph U Correll. *Long-acting injectable versus*

daily oral antipsychotic treatment trials in schizophrenia : pragmatic versus explanatory study designs. International clinical psychopharmacology, 30(5):272, 2015.

- [26] Daniel W Bradford, Diana O Perkins et Jeffrey A Lieberman. *Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses*. Drugs, 63(21):2265–2283, 2003.
- [27] Nicholas JK Breitborde, Vinod H Srihari et Scott W Woods. *Review of the operational definition for first-episode psychosis*. Early intervention in psychiatry, 3(4):259–265, 2009.
- [28] P Bret, M Heil, E Queuille, M-C Bret et Réseau Pic. *Enquête des prescriptions de rispéridone injectable à libération prolongée dans neuf centres hospitaliers du réseau PIC*. L'Encéphale, 37:S58–S65, 2011.
- [29] Sofia Brissos, Miguel Ruiz Veguilla, David Taylor et Vicent Balanzá-Martinez. *The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia : a critical appraisal*. Therapeutic advances in psychopharmacology, 4(5):198–219, 2014.
- [30] Evelyn J Bromet, L Jandorf, S Fennig, J Lavelle, B Kovasznay, R Ram, M Tanenberg-Karant et T Craig. *The Suffolk County Mental Health Project : demographic, pre-morbid and clinical correlates of 6-month outcome*. Psychological Medicine, 26(05):953–962, 1996.
- [31] Lisa M Brophy, John E Reece et Fiona McDermott. *A cluster analysis of people on Community Treatment Orders in Victoria, Australia*. International journal of law and psychiatry, 29(6):469–481, 2006.
- [32] Marie T Brown et Jennifer K Bussell. *Medication adherence : WHO cares ?* Mayo Clinic Proceedings, 86(4):304–314, 2011.
- [33] Robert W Buchanan, Julie Kreyenbuhl, Deanna L Kelly, Jason M Noel, Douglas L Boggs, Bernard A Fischer, Seth Himelhoch, Beverly Fang, Eunice Peterson, Patrick R Aquino

- et al. *The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements*. *Schizophrenia bulletin*, 36(1):71–93, 2010.
- [34] Matthew J Byerly, Paul A Nakonezny et A John Rush. *The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. *Schizophrenia research*, 100(1):60–69, 2008.
- [35] Tom Callaly et Tom Trauer. *Patterns of use of antipsychotic medication in a regional community mental health service*. *Australasian Psychiatry*, 8(3):220–224, 2000.
- [36] Canada’s Public Policy Forum. *Schizophrenia in Canada : The social and economic case for a collaborative model of care*, February 2014. <<https://www.ppforum.ca/sites/default/files/Schizophrenia%20in%20Canada%20-%20Final%20report.pdf>>. Last accessed on Sunday, April 2, 2017.
- [37] William T Carpenter Jr et John S Strauss. *The Prediction of Outcome in Schizophrenia IV : Eleven-Year Follow-Up of the Washington IPSS Cohort*. *The Journal of nervous and mental disease*, 179(9):517–525, 1991.
- [38] Christopher Carswell, Amanda Wheeler, Jane Vanderpyl et Elizabeth Robinson. *Comparative Effectiveness of Long-Acting Risperidone in New Zealand*. *Clinical drug investigation*, 30(11):777–787, 2010.
- [39] Clifford M Cassidy, Mark Rabinovitch, Norbert Schmitz, Ridha Joober et Ashok Malla. *A comparison study of multiple measures of adherence to antipsychotic medication in first-episode psychosis*. *Journal of clinical psychopharmacology*, 30(1):64–67, 2010.
- [40] Mary Clarke, Peter Whitty, Stephen Browne, Orfhlaith McTigue, Moayyad Kamali, Maurice Gervin, Anthony Kinsella, John L Waddington, Conal Larkin et Eadbhard O’Callaghan. *Untreated illness and outcome of psychosis*. *The British Journal of Psychiatry*, 189(3):235–240, 2006.

- [41] EL Coldham, J Addington et D Addington. *Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 106(4):286–290, 2002.
- [42] John Concato, Nirav Shah et Ralph I Horwitz. *Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs*. New England Journal of Medicine, 342(25):1887–1892, 2000.
- [43] Philippe Conus, Sue M Cotton, Shona M Francey, Brian O’Donoghue, Benno G Schimmelmann, Patrick D McGorry et Martin Lambert. *Predictors of favourable outcome in young people with a first episode psychosis without antipsychotic medication*. Schizophrenia Research, 2017.
- [44] Christoph U Correll, Leslie Citrome, Peter M Haddad, John Lauriello, Mark Olfson, Stephen M Calloway et John M Kane. *The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia : Evaluating the Evidence*. The Journal of clinical psychiatry, 77(suppl 3): 1, 2016.
- [45] E Corruble et P Hardy. *Observance du traitement en psychiatrie*. Encyclopédie médico-chirurgicale, 2003.
- [46] Niall Crumlish, Peter Whitty, Mary Clarke, Stephen Browne, Moayyad Kamali, Maurice Gervin, Orfhlaith McTigue, Anthony Kinsella, John L Waddington, Conall Larkin et al. *Beyond the critical period : longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis*. The British Journal of Psychiatry, 194(1):18–24, 2009.
- [47] Manuel J Cuesta, Elena García de Jalón, Maria S Campos, Berta Ibáñez, Ana M Sánchez-Torres et Víctor Peralta. *Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis*. Schizophrenia research, 141(2):222–227, 2012.
- [48] Amlan K Das, Abid Malik et Peter M Haddad. *A qualitative study of the attitudes of patients in an early intervention service towards antipsychotic long-acting injections*. Therapeutic advances in psychopharmacology, page 2045125314542098, 2014.

- [49] Sabina De Geest, Todd Ruppap, Lut Berben, Sandra Schönfeld et Martha N Hill. *Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension : a narrative review*. EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 9(9):1102–1109, 2014.
- [50] Jesús De la Gándara, Luis San Molina, Gabriel Rubio, Alexander Rodriguez-Morales, Rebeca Hidalgo Borrajo et José Antonio Burón. *Experience with injectable long-acting risperidone in long-term therapy after an acute episode of schizophrenia : the SPHERE Study*. Expert review of neurotherapeutics, 9(10):1463–1474, 2009.
- [51] Énoncé de politique des trois Conseils. *Éthique de la recherche avec des êtres humains*. Ottawa, ON : Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada, pages 1–240, 2010.
- [52] RE Drake, KT Mueser et GJ McHugo. *Clinician rating scales : alcohol use scale (AUS), drug use scale (DUS), and substance abuse treatment scale (SATS)*. Outcomes assessment in clinical practice, pages 113–116, 1996.
- [53] Jane Edwards et Patrick D McGorry. *Implementing early intervention in psychosis : A guide to establishing psychosis services*. London : Martin Dunitz, 2002.
- [54] Robin Emsley, Bonginkosi Chiliza, Laila Asmal, Mpogisheng Mashile et Paolo Fusar-Poli. *Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis : a literature review*. Early intervention in psychiatry, 7(3):247–254, 2013.
- [55] Robin Emsley, Petrus Oosthuizen, Liezl Koen, Dana JH Niehaus, Rossella Medori et Jonathan Rabinowitz. *Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis : post hoc comparison of two studies*. Clinical therapeutics, 30(12):2378–2386, 2008.
- [56] Robin Emsley, Petrus Oosthuizen, Liezl Koen, Dana JH Niehaus, Rossella Medori et Jonathan Rabinowitz. *Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving*

- assured antipsychotic medication : a study with risperidone long-acting injection*. International clinical psychopharmacology, 23(6):325–331, 2008.
- [57] Wayne S Fenton, Crystal R Blyler et Robert K Heinssen. *Determinants of medication compliance in schizophrenia : empirical and clinical findings*. Schizophrenia bulletin, 23(4):637–651, 1997.
- [58] David Fraguas, Ángel del Rey-Mejías, Carmen Moreno, Josefina Castro-Fornieles, Montserrat Graell, Soraya Otero, Ana Gonzalez-Pinto, Dolores Moreno, Inmaculada Baeza, Mónica Martínez-Cengotitabengoa et al. *Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis : a 2-year longitudinal study*. Schizophrenia research, 152(1):130–138, 2014.
- [59] Svein Friis, Ingrid Melle, Jan Olav Johannessen, Jan Ivar Røssberg, Helene Eidsmo Barder, Julie Horgen Evensen, Ulrik Haahr, Wenche ten Velden Hegelstad, Inge Joa, Johannes Langeveld et al. *Early Predictors of Ten-Year Course in First-Episode Psychosis*. Psychiatric Services, 67(4):438–443, 2015.
- [60] Paolo Fusar-Poli, Matthew J Kempton et Robert A Rosenheck. *Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia : a meta-analysis of randomized-controlled trials*. International clinical psychopharmacology, 28(2):57–66, 2013.
- [61] Cherrie Galletly, David Castle, Frances Dark, Verity Humberstone, Assen Jablensky, Eóin Killackey, Jayashri Kulkarni, Patrick McGorry, Olav Nielssen et Nga Tran. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 50(5):410–472, 2016.
- [62] Kristen N Gardner et Henry A Nasrallah. *Managing First-Episode Psychosis : An Early Stage of Schizophrenia with Distinct Treatment Needs : Minimize Duration of Untreated Psychosis ; Aim for Remission*. Current Psychiatry, 14(5):32, 2015.

- [63] Kristen N Gardner et Henry A Nasrallah. *Rationale and Evidence for Nonstandard First-Line Treatments for Schizophrenia : Consider Long-Acting Injectable Antipsychotics ; Use Clozapine as Second-or Third-Line Therapy Only*. *Current Psychiatry*, 14(7):33, 2015.
- [64] Hayley Getzen, Marie Beasley et Dale A D’Mello. *Barriers to utilizing long-acting injectable antipsychotic medications*. *Annals of Clinical Psychiatry*, 25(4):E1–E6, 2013.
- [65] N Gisev, JS Bell et TF Chen. *A retrospective study of psychotropic drug use among individuals with mental illness issued a community treatment order*. *International journal of clinical practice*, 68(2):236–244, 2014.
- [66] R Goeree, F Farahati, N Burke, G Blackhouse, D O’Reilly, J Pyne et J-E Tarride. *The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004*. *Current medical research and opinion*, 21(12):2017–2028, 2005.
- [67] Howard H Goldman, Andrew E Skodol et Tamara R Lave. *Revising axis V for DSM-IV : a review of measures of social functioning*. *Am J Psychiatry*, 149(9):1148–1156, 1992.
- [68] Early Psychosis Guidelines Writing Group et National Support Program EPPIC. *Australian clinical guidelines for early psychosis*. Melbourne, 2016.
- [69] International Early Psychosis Association Writing Group et al. *International clinical practice guidelines for early psychosis*. *The British Journal of Psychiatry*, 187(48):s120–s124, 2005.
- [70] Anders Gustavsson, Mikael Svensson, Frank Jacobi, Christer Allgulander, Jordi Alonso, Ettore Beghi, Richard Dodel, Mattias Ekman, Carlo Faravelli, Laura Fratiglioni et al. *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. *European Neuropsychopharmacology*, 21(10):718–779, 2011.
- [71] Gretchen L Haas et John A Sweeney. *Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3):373, 1992.

- [72] Peter M Haddad, Cecilia Brain et Jan Scott. *Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia : challenges and management strategies*. Patient Relat Outcome Meas, 5:43–62, 2014.
- [73] Peter M Haddad, Jari Tiihonen, Jari Haukka, Mark Taylor, Maxine X Patel et Pasi Korhonen. *The place of observational studies in assessing the effectiveness of depot antipsychotics*. Schizophrenia research, 131(1):260–261, 2011.
- [74] Richard CW Hall. *Global assessment of functioning : a modified scale*. Psychosomatics, 36(3):267–275, 1995.
- [75] L Hargarter, P Bergmans, P Cherubin et A Schreiner. *Clinical and functional response to paliperidone palmitate in early schizophrenia—A retrospective observational study in newly diagnosed patients treated over a 12-month period*. European Psychiatry, 33:S250–S251, 2016.
- [76] L Hargarter, P Bergmans, P Cherubin et A Schreiner. *Early schizophrenia patients treated with once-monthly paliperidone palmitate over a 12-month period—a retrospective observational study*. European Psychiatry, 33:S251, 2016.
- [77] JM Haro, ET Edgell, P o Frewer, J Alonso et PB Jones. *The European schizophrenia outpatient health outcomes study : baseline findings across country and treatment*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 107(s416):7–15, 2003.
- [78] Health Canada. *A report on Mental illnesses in Canada*, October 2002. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmacc/pdf/men_ill_e.pdf>. Last accessed on Thursday, November 10, 2016.
- [79] Douglas W Heinrichs, Thomas E Hanlon et William T Carpenter. *The Quality of Life Scale : an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome*. Schizophrenia bulletin, 10(3):388–398, 1984.
- [80] Lisa P Henry, Paul G Amminger, Meredith G Harris, Hok P Yuen, Susy M Harrigan, Amy L Prosser, Orli S Schwartz, Simone E Farrelly, Jackson Herrman, Helen, Henry J et

- Patrick D McGorry. *The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis : longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission*. J Clin Psychiatry, 71(6): 716–728, 2010.
- [81] Lisa P Henry, Meredith G Harris, G Paul Amminger, Hok Pan Yuen, Susy M Harrigan, Martin Lambert, Philippe Conus, Orli Schwartz, Amy Prosser, Simone Farrelly et al. *Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study of first-episode psychosis : methodology and baseline characteristics*. Early intervention in psychiatry, 1(1):49–60, 2007.
- [82] S Heres, M Lambert et R Vauth. *Treatment of early episode in patients with schizophrenia : the role of long acting antipsychotics*. European Psychiatry, 29:1409–1413, 2014.
- [83] Stephan Heres, Florian Simon Schmitz, Stefan Leucht et Frank-Gerald Pajonk. *The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment*. International clinical psychopharmacology, 22(5):275–282, 2007.
- [84] Michele Hill, Niall Crumlish, Mary Clarke, Peter Whitty, Elizabeth Owens, Laoise Renwick, Stephen Browne, Eric A Macklin, Anthony Kinsella, Conall Larkin et al. *Prospective relationship of duration of untreated psychosis to psychopathology and functional outcome over 12years*. Schizophrenia research, 141(2):215–221, 2012.
- [85] Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. *La schizophrénie : quelques statistiques*, 2016. <<http://www.hscm.ca/nouvelles-et-communiques/nouvelles-et-communiques/detail-comm/comm/194/1153/index.html>>. Last accessed on Thursday, November 10, 2016.
- [86] Graham Ingram, David Muirhead et Carol Harvey. *Effectiveness of community treatment orders for treatment of schizophrenia with oral or depot antipsychotic medication : changes in problem behaviours and social functioning*. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 43(11):1077–1083, 2009.
- [87] John PA Ioannidis, Anna-Bettina Haidich, Maroudia Pappa, Nikos Pantazis, Styliani I Kokori, Maria G Tektonidou, Despina G Contopoulos-Ioannidis et Joseph Lau. *Compa-*

- ri son of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies.* *Jama*, 286(7):821–830, 2001.
- [88] Srividya Iyer Iyer, Nicola Banks, Marc-André Roy, Phil Tibbo, Richard Williams, Rahul Manchanda, Pierre Chue et Ashok Malla. *A qualitative study of experiences with and perceptions regarding long-acting injectable antipsychotics : part I—patient perspectives.* *Canadian Journal of Psychiatry*, 58(5 Suppl 1):14S–22S, May 2013.
- [89] Srividya N Iyer et Ashok K Malla. *Intervention précoce pour la psychose : concepts, connaissances actuelles et orientations futures.* *Santé mentale au Québec*, 39(2):201–229, 2014.
- [90] Pia Jeppesen, L Petersen, A Thorup, M-B Abel, J Øhlenschlaeger, TØ Christensen, Gertrud Krarup, P Jørgensen et M Nordentoft. *The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis.* *Psychological medicine*, 38(08):1157–1166, 2008.
- [91] DAW Johnson. *Historical perspective on antipsychotic long-acting injections.* *The British Journal of Psychiatry*, 195(52):S7–S12, 2009.
- [92] Georg Juckel et Pier Luigi Morosini. *The new approach : psychosocial functioning as a necessary outcome criterion for therapeutic success in schizophrenia.* *Current Opinion in Psychiatry*, 21(6):630–639, 2008.
- [93] Georg Juckel, Daniela Schaub, Nina Fuchs, Ute Naumann, Idun Uhl, Henning Witthaus, Ludger Hargarter, Hans-Werner Bierhoff et Martin Brüne. *Validation of the Personal and Social Performance (PSP) Scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia.* *Schizophrenia research*, 104(1):287–293, 2008.
- [94] M Kamali, BD Kelly, M Clarke, S Browne, M Gervin, A Kinsella, A Lane, C Larkin et E O’Callaghan. *A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia.* *European Psychiatry*, 21(1):29–33, 2006.

- [95] JM Kane et M Borenstein. *Compliance in the long-term treatment of schizophrenia*. Psychopharmacology bulletin, 21(1):23–27, 1984.
- [96] John M Kane, Taishiro Kishimoto et Christoph U Correll. *Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry*. Journal of clinical epidemiology, 66(8):S37–S41, 2013.
- [97] Gabriel Kaplan, Julio Casoy et Jacqueline Zummo. *Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia*. Patient Prefer Adherence, 7:1171–1180, 2013.
- [98] Stanley R Kay, Abraham Flszbein et Lewis A Opfer. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophrenia bulletin, 13(2):261, 1987.
- [99] Borah Kim, Sang-Hyuk Lee, Yen Kuang Yang, Jong-II Park et Young-Chul Chung. *Long-acting injectable antipsychotics for first-episode schizophrenia : the pros and cons*. Schizophrenia research and treatment, 2012, 2012.
- [100] JB Kirkbride, A Errazuriz, TJ Croudace, C Morgan, D Jackson, P McCrone, RM Murray et PB Jones. *Systematic review of the incidence and prevalence of schizophrenia and other psychoses in England*. Department of Health Policy Research Programme, 2012.
- [101] Matthias Kirschner, Anastasia Theodoridou, Paolo Fusar-Poli, Stefan Kaiser et Matthias Jäger. *Patients' and Clinicians' attitude towards long acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis*. Therapeutic advances in psychopharmacology, page 2045125312464106, 2012.
- [102] Taro Kishi, Kazuto Oya et Nakao Iwata. *Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Psychiatry Research, 2016.
- [103] Taishiro Kishimoto, Masahiro Nitta, Michael Borenstein, John M Kane et Christoph U Correll. *Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia : a systematic*

- review and meta-analysis of mirror-image studies*. The Journal of clinical psychiatry, 74 (10):957–965, 2013.
- [104] Taishiro Kishimoto, Alfred Robenzadeh, Claudia Leucht, Stefan Leucht, Koichiro Watanabe, Masaru Mimura, Michael Borenstein, John M Kane et Christoph U Correll. *Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia : a meta-analysis of randomized trials*. Schizophrenia bulletin, page sbs150, 2012.
- [105] Katherine Krauskopf, Alex D Federman, Minal S Kale, Keith M Sigel, Melissa Martynenko, Rachel O’Conor, Michael S Wolf, Howard Leventhal et Juan P Wisnivesky. *Chronic obstructive pulmonary disease illness and medication beliefs are associated with medication adherence*. COPD : Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 12(2): 151–164, 2015.
- [106] Elizabeth Kuipers, Frank Holloway, Sophia Rabe-Hesketh et Lakshika Tennakoon. *An RCT of early intervention in psychosis : Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST)*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 39(5):358–363, 2004.
- [107] Jean Lachaine, Marie-Eve Lapierre, Nadine Abdalla, Alice Rouleau et Emmanuel Stip. *Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia*. Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 60(3 Suppl 2):S40, 2015.
- [108] Marie-Hélène Lafeuille, Jason Dean, Valerie Carter, Mei Sheng Duh, John Fastenau, Riad Dirani et Patrick Lefebvre. *Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia*. Current medical research and opinion, 30(8):1643–1655, 2014.
- [109] A Lam, P Chue, L Ligate, K Akhras et A Jacobs. *P. 3. c. 068 efficacy outcomes of risperidone long acting injection in patients previously on oral atypicals versus conventional depots*. European Neuropsychopharmacology, 19:S549–S550, 2009.
- [110] Tim J Lambert, Bruce S Singh et Maxine X Patel. *Community treatment orders and*

- antipsychotic long-acting injections*. The British Journal of Psychiatry, 195(52):S57–S62, 2009.
- [111] Wayne W. LaMorte. *Advantages and disadvantages of cohort studies*, September 2016. <http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_CohortStudies/EP713_CohortStudies5.html>. Last accessed on Friday, January 20, 2017.
- [112] A Lamouroux, A Magnan et D Vervloet. *Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ?* Revue des maladies respiratoires, 22(1):31–34, 2005.
- [113] Emilie Leclerc, Cristiano Noto, Rodrigo A Bressan et Elisa Brietzke. *Determinants of adherence to treatment in first-episode psychosis : a comprehensive review*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 37(2):168–176, 2015.
- [114] Martin Lepage, Michael Bodnar, Lisa Buchy, Ridha Joober et Ashok Malla. *Early medication adherence and insight change in first-episode psychosis*. Clinical Schizophrenia & Related Psychoses, 3(4):201–208, 2010.
- [115] Jennifer B Levin, Curtis Tatsuoka, Kristin A Cassidy, Michelle E Aebi et Martha Sajatovic. *Trajectories of medication attitudes and adherence behavior change in non-adherent bipolar patients*. Comprehensive psychiatry, 58:29–36, 2015.
- [116] Jeffrey A Lieberman, Amy R Koreen, Miranda Chakos, Brian Sheitman, Margaret Woerner, JM Alvir et Robert Bilder. *Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia : implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia*. The Journal of clinical psychiatry, 57:5–9, 1995.
- [117] Jean-Pierre Lindenmayer, Kathleen Jarboe, Cynthia A Bossie, Young Zhu, Angelika Mehnert et Robert Lasser. *Minimal injection site pain and high patient satisfaction during treatment with long-acting risperidone*. International clinical psychopharmacology, 20(4):213–221, 2005.

- [118] Angus MacBeth, Andrew Gumley, Matthias Schwannauer et Rebecca Fisher. *Service engagement in first episode psychosis : clinical and premorbid correlates*. The Journal of nervous and mental disease, 201(5):359–364, 2013.
- [119] Mika J Mäkelä, Vibeke Backer, Morten Hedegaard et Kjell Larsson. *Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD*. Respiratory medicine, 107(10):1481–1490, 2013.
- [120] AK Malla, RMG Norman, R Manchanda et L Townsend. *Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis*. Psychological medicine, 32(06):1109–1119, 2002.
- [121] Ashok Malla, Pierre Chue, Gerald Jordan, Emmanuel Stip, David Koczerginski, Heather Milliken, Anil Joseph, Richard Williams, Beverly Adams, Rahul Manchanda et al. *An Exploratory, Open-Label, Randomized Trial Comparing Risperidone Long-Acting Injectable with Oral Antipsychotic Medication in the Treatment of Early Psychosis*. Clinical schizophrenia & related psychoses, 9(4):198–208, 2013.
- [122] Ashok Malla, Ross Norman, Norbert Schmitz, Rahul Manchanda, Laura BÉChard-Evans, Jatinder Takhar et RAJ Haricharan. *Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis : a two-year outcome study*. Psychological medicine, 36(05):649–658, 2006.
- [123] Max Marshall, Shon Lewis, Austin Lockwood, Richard Drake, Peter Jones et Tim Crou-dace. *Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients : a systematic review*. Archives of general psychiatry, 62(9):975–983, 2005.
- [124] Terence V McCann, Dan I Lubman et Eileen Clark. *Responding to stigma : first-time caregivers of young people with first-episode psychosis*. Psychiatric Services, 2011.
- [125] Thomas H McGlashan. *Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia : marker or determinant of course ?* Biological psychiatry, 46(7):899–907, 1999.

- [126] P McGorry, JO Johanessen, S Lewis, M Birchwood, A Malla, M Nordentoft, J Addington et A Yung. *Early intervention in psychosis : keeping faith with evidence-based health care*. *Psychological medicine*, 40(03):399–404, 2010.
- [127] Patrick D McGorry, Jane Edwards, Cathrine Mihalopoulos, Susan M Harrigan et Henry J Jackson. *EPPIC : an evolving system of early detection and optimal management*. *Schizophrenia bulletin*, 22(2):305, 1996.
- [128] L-B Merinder. *Patient education in schizophrenia : a review*. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102(2):98–106, 2000.
- [129] Brian J Miller. *A review of second-generation antipsychotic discontinuation in first-episode psychosis*. *Journal of Psychiatric Practice*®, 14(5):289–300, 2008.
- [130] Brian J Miller, Chelsea Bodenheimer et Krystle Crittenden. *Second-generation antipsychotic discontinuation in first episode psychosis : an updated review*. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 9(2):45, 2011.
- [131] D Misdrahi, A Delgado, S Bouju, D Comet et J-F Chiariny. *Motifs et délais pour l'initiation de la forme injectable à libération prolongée de la rispéridone : enquête auprès de 399 psychiatres français*. *L'Encéphale*, 39:S8–S14, 2013.
- [132] David Moher, Larissa Shamseer, Mike Clarke, Davina Gherzi, Alessandro Liberati, Mark Petticrew, Paul Shekelle et Lesley A Stewart. *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. *Systematic reviews*, 4(1):1, 2015.
- [133] Troy A Moore, Robert W Buchanan, Peter F Buckley, John A Chiles, Robert R Conley, M Lynn Crismon, Susan M Essock, Molly Finnerty, Stephen R Marder et Del D Miller. *The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia : 2006 update*. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(11):1751–1762, 2007.
- [134] Stéphane Morandi, Philippe Golay, Martin Lambert, Benno G Schimmelmann, Patrick D McGorry, Sue M Cotton et Philippe Conus. *Community Treatment Order : Identifying the*

need for more evidence based justification of its use in first episode psychosis patients. Schizophrenia Research, 2016.

- [135] David Muirhead, Carol Harvey et Graham Ingram. *Effectiveness of community treatment orders for treatment of schizophrenia with oral or depot antipsychotic medication : clinical outcomes.* Australian and New Zealand journal of psychiatry, 40(6-7):596–605, 2006.
- [136] Andrea Murru et Bernardo Carpiello. *Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia : A review.* Neuroscience Letters, 2016.
- [137] National Institute for Clinical Excellence and others (NICE). *Psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management ; National Clinical Practice Guidelines Number CG178*, Mars 2014. <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations#first-episode-psychosis-2>>. Last accessed on November 15, 2016.
- [138] L Nicole, A Abdel-Baki, A Lesage, B Granger, E Stip et P Lalonde. *Study of the follow-up of early psychosis at the Universite de Montreal (L'Etude de Suivi des Psychoses Emergentes de l'Universite de Montreal (ESPEUM) : context, objectives and methodology.* Sante mentale au Quebec, 32(1):317–331, 2006.
- [139] Merete Nordentoft, Jesper Østrup Rasmussen, Marianne Melau, Carsten R Hjorthøj et Anne AE Thorup. *How successful are first episode programs ? A review of the evidence for specialized assertive early intervention.* Current opinion in psychiatry, 27(3):167–172, 2014.
- [140] Ross MG Norman, Shon W Lewis et Max Marshall. *Duration of untreated psychosis and its relationship to clinical outcome.* The British journal of psychiatry, 187(48):s19–s23, 2005.
- [141] Keith H Nuechterlein, Kenneth L Subotnik, Luana R Turner, Joseph Ventura, Deborah R Becker et Robert E Drake. *Individual placement and support for individuals with recent-*

- onset schizophrenia : integrating supported education and supported employment.* Psychiatric rehabilitation journal, 31(4):340, 2008.
- [142] World Health Organization. *Adherence to long-term therapies : evidence for action.* WHO, 2003.
- [143] C Ouellet-Plamondon, A Abdel-Baki, É Salvat et S Potvin. *Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis : 2-year functional and symptomatic outcomes.* Psychological Medicine, pages 1–11, 2017.
- [144] Ashwini Padhi et Naomi Fineberg. *Clinical Global Impression Scales.* Dans *Encyclopedia of Psychopharmacology*, pages 303–303. Springer, 2010.
- [145] Eduard Parellada et Miquel Bioque. *Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Management of Schizophrenia.* CNS drugs, pages 1–13, 2016.
- [146] Maxine X Patel, Jane Matonhodze, Mirza K Baig, James Gilleen, Jane Boydell, Frank Holloway, David Taylor, George Szmukler, Tim Lambert et Anthony S David. *Increased use of antipsychotic long-acting injections with community treatment orders.* Therapeutic advances in psychopharmacology, 1(2):37–45, 2011.
- [147] Maxine X Patel, Jane Matonhodze, Mirza K Baig, David Taylor, George Szmukler et Anthony S David. *Naturalistic outcomes of community treatment orders : antipsychotic long-acting injections versus oral medication.* Journal of Psychopharmacology, 27(7): 629–637, 2013.
- [148] MX Patel, N De Zoysa, M Bernadt et A David. *Depot and oral antipsychotics : patient preferences and attitudes are not the same thing.* Journal of Psychopharmacology, 23(7): 789–796, 2009.
- [149] Jonna Perälä et al. *Epidemiology of psychotic disorders.* Thèse de doctorat, University of Helsinki, 2013.

- [150] Jonna Perälä, Jaana Suvisaari, Samuli I Saarni, Kimmo Kuoppasalmi, Erkki Isometsä, Sami Pirkola, Timo Partonen, Annamari Tuulio-Henriksson, Jukka Hintikka, Tuula Kieseppä et al. *Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population*. Archives of general psychiatry, 64(1):19–28, 2007.
- [151] S Pereira et R Pinto. *A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 95(6):464–468, 1997.
- [152] Diana O Perkins, Hongbin Gu, Kalina Boteva et Jeffrey A Lieberman. *Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : a critical review and meta-analysis*. American Journal of Psychiatry, 162(10):1785–1804, 2005.
- [153] Diana O Perkins, Hongbin Gu, Peter J Weiden, Joseph P McEvoy, Robert M Hamer et Jeffrey A Lieberman. *Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder : a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study*. The Journal of clinical psychiatry, 69(1):106–113, 2008.
- [154] Lone Petersen, Pia Jeppesen, Anne Thorup, Maj-Britt Abel, Johan Øhlenschläger, Torben Østergaard Christensen, Gertrud Krarup, Per Jørgensen et Merete Nordentoft. *A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness*. Bmj, 331(7517):602, 2005.
- [155] Joseph Peuskens, JM Olivares, J Pecenak, I Tuma, H Bij de Weg, L Eriksson, S Ressler, K Akhras et A Jacobs. *Treatment retention with risperidone long-acting injection : 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries*. Current medical research and opinion, 26(3):501–509, 2010.
- [156] Phuong Le Quach, Ole Mors, Torben Østergaard Christensen, Gertrud Krarup, Per Jørgensen, Mette Bertelsen, Pia Jeppesen, Lone Petersen, Anne Thorup et Merete Nor-

- dentoft. *Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder*. *Early intervention in psychiatry*, 3(1):66–74, 2009.
- [157] Mark Rabinovitch, Laura Bécharde-Evans, Norbert Schmitz, Ridha Joobar et Ashok Malla. *Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis*. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(1):28–35, 2009.
- [158] Jonathan Rabinowitz, Goedele De Smedt, Philip D Harvey et Michael Davidson. *Relationship between premorbid functioning and symptom severity as assessed at first episode of psychosis*. *American Journal of Psychiatry*, 159(12):2021–2026, 2002.
- [159] Jonathan Rabinowitz, Philip D Harvey, Marielle Eerdeken et Michael Davidson. *Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia*. *The British Journal of Psychiatry*, 189(1):31–35, 2006.
- [160] MD Rahul Manchanda FRCPC, MBBC Pierre Chue FRCPC, MD Phil Tibbo FRCPC, MD Marc-André Roy FRCPC, MD Richard Williams FRCPC et al. *Long-Acting Injectable Antipsychotics : Evidence of Effectiveness and Use/Antipsychotiques injectables à action prolongée : données probantes sur l'efficacité et l'utilisation*. *Canadian Journal of Psychiatry*, 58(5):5S, 2013.
- [161] Michael K Rainer. *Risperidone long-acting injection : a review of its long term safety and efficacy*. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 4(5):919, 2008.
- [162] Régie de l'assurance maladie du Québec. *Modification n° 10 à la Liste de médicaments – 15e édition (octobre 2003) en vigueur le 1er juin 2005*, May 2005. <<http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs25090>>. Last accessed on Sunday, April 2, 2017.
- [163] Régie de l'assurance maladie du Québec. *Modification no 1 et Correction no 1 à la Liste de médicaments – 32e édition (juin 2011) en vigueur le 6 juillet 2011*, June 2011. <<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2011/info097-1.pdf>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.

- [164] Régie de l'assurance maladie du Québec. *Modifications au répertoire des codes des médicaments d'exception*, October 2014. <<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2014/info138-4.pdf>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [165] XS Ren, C Crivera, M Sikirica, R Dirani, S Qian et LE Kazis. *Evaluation of health services use following the initiation of risperidone long-acting therapy among schizophrenia patients in the veterans health administration*. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 36(3):383–389, 2011.
- [166] Delbert Robinson, Margaret G Woerner, Jose Ma J Alvir, Robert Bilder, Robert Goldman, Stephen Geisler, Amy Koreen, Brian Sheitman, Miranda Chakos, David Mayerhoff et al. *Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder*. *Archives of general psychiatry*, 56(3):241–247, 1999.
- [167] Robert A Rosenheck, John H Krystal, Robert Lew, Paul G Barnett, Louis Fiore, Danielle Valley, Soe Soe Thwin, Julia E Vertrees et Matthew H Liang. *Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia*. *New England Journal of Medicine*, 364(9):842–851, 2011.
- [168] Giuseppe Rossi, Sonia Frediani, Roberta Rossi et Andrea Rossi. *Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia : use in daily practice from naturalistic observations*. *BMC psychiatry*, 12(1):122, 2012.
- [169] M-A Roy, G Lanct, C Macute, D Cliche, JP Fournier, P Boutin, C Rodrigue, L Charron, M Turgeon, M Hamel et al. *Clinical and methodological factors related to reliability of the best-estimate diagnostic procedure*. *American Journal of Psychiatry*, 1997.
- [170] Benjamin J Sadock et Virginia A Sadock. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry : Behavioral sciences/clinical psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [171] L Samalin, M Abbar, P Courtet, S Guillaume, S Lancrenon et P-M Llorca. *Recommandations Formalisées d'Experts de l'AFPBN : prescription des neuroleptiques et antipsychotiques d'action prolongée*. *L'Encéphale*, 39:189–203, 2013.

- [172] Santé Canada. *Renseignement sur le produit Abilify Maintena de Santé Canada*, February 2017. <<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=90545&lang=fr>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [173] Santé Canada. *Renseignement sur le produit Invega Sustenna de Santé Canada*, February 2017. <<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=83941&lang=fr>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [174] Santé Canada. *Renseignement sur le produit Risperdal Consta de Santé Canada*, February 2017. <<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?code=74091&lang=en>>. Last accessed on Wednesday, March 29, 2017.
- [175] Santé publique du Canada. *Rapport sur les maladies mentales au Canada - Chapitre 3 : Schizophrénie*, Mars 2012. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmac/chap_3-fra.php>. Last accessed on Thursday, November 10, 2016.
- [176] Schizophrenia Society of Ontario. *Early intervention in psychosis : Position paper of the Schizophrenia Society of Ontario*, April 2004. <<http://www.schizophrenia.on.ca/getattachment/Policy-and-Advocacy/Papers,-Submissions-Letters/Early-Intervention-in-Psychosis-position-paper-april-2004.pdf.aspx>>. Last accessed on Sunday, April 2, 2017.
- [177] Andreas Schreiner, Kaire Adamsoo, A Carlo Altamura, Manuel Franco, Philip Gorwood, Nikolaj G Neznanov, Juan Schronen, Alp Ucok, Mathias Zink, Adam Janik et al. *Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia*. *Schizophrenia research*, 169(1):393–399, 2015.
- [178] Lizheng Shi, Haya Ascher-Svanum, Baojin Zhu, Douglas Faries, William Montgomery, B Pharm et Stephen R Marder. *Characteristics and use patterns of patients taking first-generation depot antipsychotics or oral antipsychotics for schizophrenia*. Psychiatric Services, 2007.

- [179] Derri L Shtasel, Raquel E Gur, Fiona Gallacher, Carolyn Heimberg, Tyrone Cannon et Ruben C Gur. *Phenomenology and functioning in first-episode schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin*, 18(3):449, 1992.
- [180] Marshall L Silverstein, George Mavroleftheros et David Close. *Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin*, 28(1):157, 2002.
- [181] Swaran P Singh. *Early intervention in psychosis*. *The British Journal of Psychiatry*, 196(5):343–345, 2010.
- [182] L Souaiby, R Gaillard et MO Krebs. [*Duration of untreated psychosis : A state-of-the-art review and critical analysis*]. *L'Encephale*, 2016.
- [183] Megan R Stafford, Hannah Jackson, Evan Mayo-Wilson, Anthony P Morrison et Tim Kendall. *Early interventions to prevent psychosis : systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 346:f185, 2013.
- [184] Georgia L Stevens, Gail Dawson et Jacqueline Zummo. *Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia*. *Early Intervention in Psychiatry*, 2015.
- [185] Emmanuel Stip, Amal Abdel-Baki, David Bloom, Sylvain Grignon et Marc-André Roy. *Les antipsychotiques injectables à action prolongée : avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec*. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(6):367–376, 2011.
- [186] Rael D Strous, Jose Ma J Alvir, Delbert Robinson, Gilad Gal, Brian Sheitman, Miranda Chakos et Jeffrey A Lieberman. *Premorbid functioning in schizophrenia : relation to baseline symptoms, treatment response, and medication side effects*. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2):265, 2004.
- [187] Kenneth L Subotnik, Laurie R Casaus, Joseph Ventura, John S Luo, Gerhard S Helleman, Denise Gretchen-Doorly, Stephen Marder et Keith H Nuechterlein. *Long-acting*

injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia : a randomized clinical trial. JAMA psychiatry, 72 (8):822–829, 2015.

[188] Mark Taylor et Ka Ying Bonnie Ng. *Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia ? A systematic review.* Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, page 0004867412470010, 2012.

[189] Wenche ten Velden Hegelstad, Tor K Larsen, Bjørn Auestad, Julie Evensen, Ulrik Haahr, Inge Joa, Jan O Johannesen, Johannes Langeveld, Ingrid Melle, Stein Opjordsmoen et al. *Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study : effects on 10-year outcome.* American Journal of Psychiatry, 2012.

[190] Ben Thornley et Clive Adams. *Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years.* Bmj, 317(7167):1181–1184, 1998.

[191] Jari Tiihonen, Jari Haukka, Mark Taylor, Peter M Haddad, Maxine X Patel et Pasi Korhonen. *A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia.* American Journal of Psychiatry, 168(6):603–609, 2011.

[192] Jari Tiihonen, Kristian Walhbeck, Jouko Lönnqvist, Timo Klaukka, John PA Ioannidis, Jan Volavka et Jari Haukka. *Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder : observational follow-up study.* bmj, 333(7561):224, 2006.

[193] Alba Toll Privat, Daniel Berge Baquero, Anna Mane Santacana et Victor Perez Sola. *Decreased Incidence of Readmissions in First Episode Psychosis in Treatment with Long-Acting Injectable Antipsychotics.* Current Psychopharmacology, 4(1):52–57, 2015.

[194] Peter Tucker. *Substance misuse and early psychosis.* Australasian Psychiatry, 17(4): 291–294, 2009.

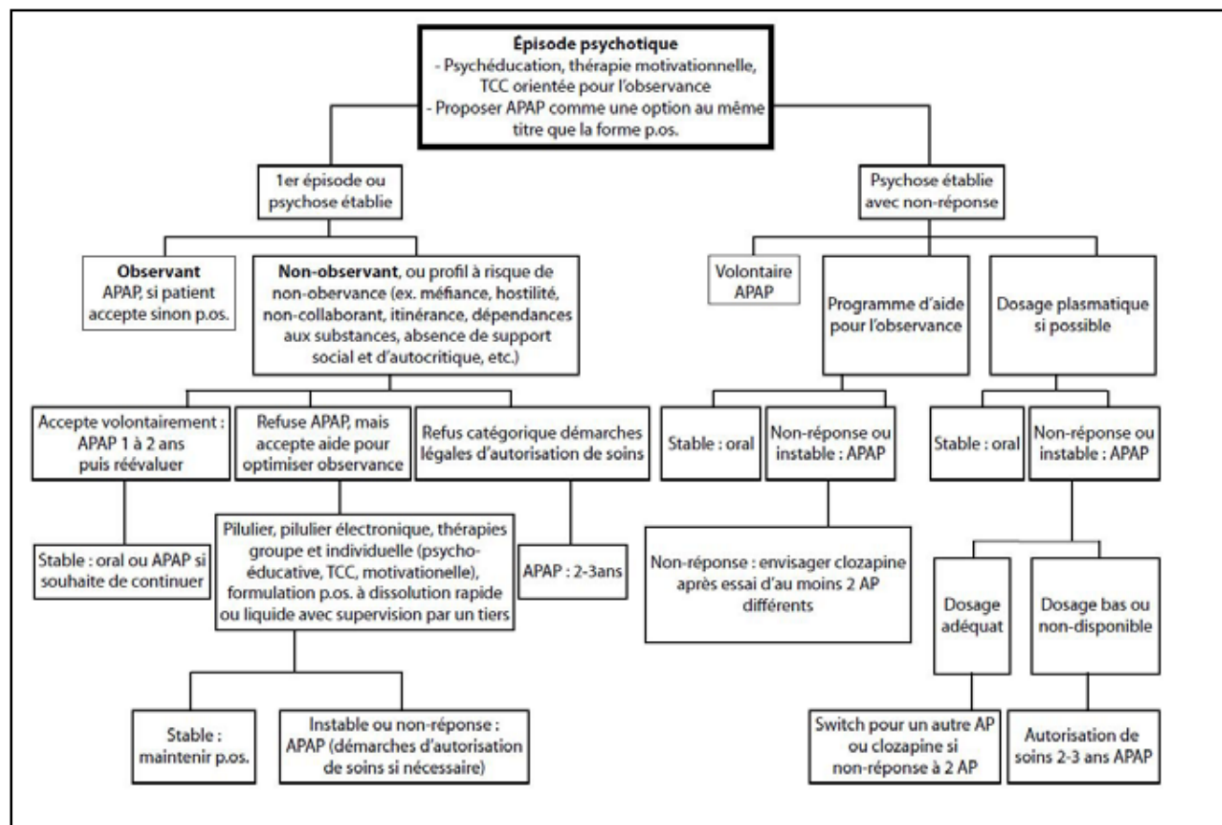
[195] Aidan Turkington, Ciaran C Mulholland, Teresa M Rushe, Rick Anderson, Rosalind McCaul, Suzanne L Barrett, Ruth S Barr et Stephen J Cooper. *Impact of persistent substance*

- misuse on 1-year outcome in first-episode psychosis.* The British Journal of Psychiatry, 195(3):242–248, 2009.
- [196] Alain Vanasse, Josiane Courteau, Marie-Josée Fleury, Jean-Pierre Grégoire, Alain Lesage et Jocelyne Moisan. *Treatment prevalence and incidence of schizophrenia in Quebec using a population health services perspective : different algorithms, different estimates.* Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 47(4):533–543, 2012.
- [197] Kevin Vaughan, Neil McConaghy, Cherry Wolf, Craig Myhr et Terry Black. *Community treatment orders : relationship to clinical care, medication compliance, behavioural disturbance and readmission.* Australian and New Zealand journal of psychiatry, 34(5): 801–808, 2000.
- [198] Dawn I Velligan, Peter J Weiden, Martha Sajatovic, Jan Scott, Daniel Carpenter, Ruth Ross, John P Docherty et al. *The expert consensus guideline series : adherence problems in patients with serious and persistent mental illness.* Physicians Postgraduate Press, 2009.
- [199] DI Velligan, PJ Weiden, M Sajatovic, J Scott, D Carpenter, R Ross et JP Docherty. *Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series : adherence problems in patients with serious and persistent mental illness.* J Clin Psychiatry, 70(suppl 4):1–46, 2009.
- [200] H Verdoux, J Lengronne, F Liraud, B Gonzales, F Assens, F Abalan et J van Os. *Medication adherence in psychosis : predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 102(3):203–210, 2000.
- [201] Jessica Walburn, Richard Gray, Kevin Gournay, Seema Quraishi et ANTHONY S DAVID. *Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication.* The British journal of psychiatry, 179(4):300–307, 2001.
- [202] Heidi J Wehring, Sheryl Thedford, Maju Koola et Deanna L Kelly. *patient and Health care provider perspectives on Long Acting Injectable Antipsychotics in schizophrenia and*

- the Introduction of Olanzapine Long-Acting Injection*. Journal of central nervous system disease, 3:107, 2011.
- [203] Peter J Weiden, Nina R Schooler, Jeremy C Weedon, Abdel Elmouchtari, Ayako Sunakawa et Stephen M Goldfinger. *A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients : initial adherence outcome*. The Journal of clinical psychiatry, 70(10):1397–1406, 2009.
- [204] Amanda Wheeler, J Vanderpyl, C Carswell, M Stojkovic et E Robinson. *Explicit review of risperidone long-acting injection prescribing practice*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 36(6):651–663, 2011.
- [205] Börje Wistedt. *How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help ?* Nordic Journal of Psychiatry, 49(sup35):41–46, 1995.
- [206] B Wood. *Medication adherence : the real problem when treating chronic conditions*. US Pharm, 37(4):3–6, 2012.
- [207] Simon Zhornitsky et Emmanuel Stip. *Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence : a systematic review*. Schizophrenia research and treatment, 2012, 2012.
- [208] Robert B Zipursky, Thomas J Reilly et Robin M Murray. *The myth of schizophrenia as a progressive brain disease*. Schizophrenia Bulletin, 39(6):1363–1372, 2013.
- [209] Annette Zygmont, Mark Olfson, Carol A Boyer et David Mechanic. *Interventions to improve medication adherence in schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 159(10):1653–1664, 2002.

Annexe I

Organigramme QAAPAPLE



AP = antipsychotique; p. os. = per os, par voie orale; TCC = thérapie cognitivo-comportementale

Figure I.1 – Organigramme QAAPAPLE¹⁸⁵