

Eric CONSTANT, Martin DESSEILLES, Benoît GILLAIN, Geertje STEEGEN, Pierre TITECA

A RECENT ARTICLE PUBLISHED BY THE BELGIAN CENTER OF PHARMACOTHERAPEUTIC INFORMATION (CBIP) SEEMED TO QUESTION THE INTEREST OF THE USE OF CERTAIN ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS COMPARED WITH THE TYPICAL ANTIPSYCHOTICS, BECAUSE OF THE FACT OF AN EQUIVALENT EFFICACY OF THE LATTER AND A MUCH LESSER COST. THIS STAND IN THE FIELD OF PHARMACOECONOMY IS TOO SIMPLE. INDEED, IT DOES NOT TAKE INTO ACCOUNT THE COMPLEXITY OF THE DISEASE, THE INTEREST OF THE ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN TERM OF EFFICACY ON THE NEGATIVE AND COGNITIVE SYMPTOMS AND ON THE MEDIUM AND LONG-TERM FUNCTIONAL OUTCOME, THE PREFERENCE OF THE PATIENTS FOR THE ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS, THE DATA IN TERM OF NEUROPROTECTION AND MORE FUNDAMENTALLY THE SMALL IMPACT OF THE COST OF THE MEDICINE COMPARED WITH THE TOTAL COSTS TO THE DISEASE.

Key-words : Schizophrenia - atypical antipsychotics - Pharmacoeconomy - antipsychotic efficacy

INTRODUCTION

Un article paru récemment dans les Folia Pharmaceutica (Folia Pharmaceutica, 2015) mettait en avant le fait que le Centre Belge d'information Pharmacothérapeutique (CBIP) était d'avis que la palipéridone n'était pas à préférer à d'autres antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie ou de « trouble schizo-affectif ». Selon cet article, le choix de l'antipsychotique repose surtout sur la réponse individuelle, les effets secondaires, l'observance du traitement et son coût. Et toujours d'après l'article, le coût d'un traitement par la palipéridone (libération normale ou dépôt) est plus élevé par rapport à un traitement par la rispéridone ou par d'autres antipsychotiques (libération normale ou dépôt). Les auteurs anonymes semblaient remettre en question le bienfondé de la prescription d'antipsychotiques atypiques. Pour appuyer leur raisonnement, ils se basent sur le fait que les préparations dépôt à base d'antipsychotiques atypiques telle la palipéridone sont beaucoup plus onéreuses que les préparations à base d'antipsychotiques classiques, et elles ne sont pas plus efficaces. Pour appuyer leurs dires, ils se basent sur une seule étude randomisée en double aveugle (n=311) réalisée dans 22 sites de recherche clinique aux Etats-Unis, menée chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif, et dans laquelle un antipsychotique atypique sous forme dépôt (palmitate de palipéridone) a été comparé à un antipsychotique classique sous forme dépôt (décanoate d'halopéridol) (McEvoy et al, 2014). La fréquence des récurrences sur une durée de traitement de 2 ans était comparable dans les deux groupes (34% avec la palipéridone, 32,5% avec l'halopéridol). Les effets secondaires différaient toutefois : une prise de poids et une augmentation de la prolactinémie sont survenues plus fréquemment avec la palipéridone tandis qu'une acathisie était plus fréquente avec l'halopéridol. L'incidence des dyskinésies tardives était de 10,6% dans le groupe traité par la palipéridone, et de 15,4% dans le groupe traité par l'halopéridol ; cette différence

n'est pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par le manque de puissance statistique de cette étude.

Alors comment comprendre que les antipsychotiques atypiques et non les antipsychotiques typiques soient prescrits comme premier choix chez les patients souffrant de schizophrénie en Belgique? Les cliniciens y voient-ils étrangement un avantage par rapport aux antipsychotiques typiques que le CBIP décrit comme étant pourtant aussi efficaces ? Est-ce explicable par le fait que les cliniciens belges aiment bien dépenser l'argent de la sécurité sociale ? Ou encore qu'ils sont tous corrompus par l'industrie pharmaceutique ?

Face à de tels propos et à la prise de position du CBIP, nous, en tant que cliniciens, ne pouvions pas rester indifférents et avons décidé de donner notre avis de clinicien. Si l'on n'y prend garde, ce sont ce genre de propos avancés par les autorités qui peuvent concourir à enfreindre notre liberté thérapeutique, voire, comme c'est déjà le cas aux Pays-Bas et en Angleterre, à nous interdire la prescription de médicaments chers, puisque les médicaments anciens bon marchés font aussi bien ! Pharmacoeconomie, quand tu nous tiens....

LA NOTION D'EFFICACITÉ

Un premier problème qui se pose, est la définition de ce qui est entendu par « efficacité ». Si dans la schizophrénie, l'efficacité se limite à l'action sur les symptômes positifs, productifs de la maladie (délires, hallucinations), alors oui les CBIP a sans doute raison : les antipsychotiques typiques sont aussi efficaces que les antipsychotiques atypiques. Et le clinicien est d'ailleurs toujours bien content de pouvoir en disposer dans son arsenal thérapeutique pour des cas compliqués, mais pas en premier choix.

Cependant, il n'y a plus un seul clinicien soignant des patients schizophrènes dans ce pays qui ne se contente d'une réponse des traitements prodigués sur les symptômes positifs ! Ce qui fait le poids de la maladie et sa morbidité au quotidien, ce sont bien davantage les symptômes négatifs et cognitifs de la maladie que l'on sait moins aggravés ou mieux pris en compte par les antipsychotiques atypiques. La question peut être débattue de savoir si les antipsychotiques typiques sont plus neurotoxiques ou si les antipsychotiques atypiques sont plus neuroprotecteurs, mais il n'échappe pas au clinicien que s'il veut donner le plus de chances à un patient présentant des symptômes négatifs importants, ce n'est pas avec l'halopéridol qu'il convient de travailler exclusivement, et ce, même à petites doses... Certes, les antipsychotiques atypiques n'ont pas complètement apporté une solution à la question des symptômes négatifs et cognitifs de la maladie, de nombreux progrès dans ce domaine sont encore à faire, mais ils sont certainement supérieurs aux antipsychotiques typiques à ce niveau. Une littérature abondante met en évidence l'intérêt des antipsychotiques atypiques par rapport aux typiques au niveau de la neuroprotection cérébrale (Bartzokis et al, 2012 ; Floris et al, 2010 ; Nandra and Agius, 2012). Vouloir nier cette littérature serait malhonnête.

Ainsi, prétendre que les antipsychotiques typiques sont aussi efficaces que les antipsychotiques atypiques, c'est se restreindre à une définition bien trop étroite de l'efficacité et c'est même carrément nier les neurosciences.

De plus, se fier à une seule étude pour en déduire que les antipsychotiques typiques et atypiques sont équivalents en terme d'efficacité n'est pas rigoureux. Qui plus est, l'étude choisie par le CBIP peut être critiquée sous plusieurs égards et elle n'a pas manqué de l'être dans la littérature scientifique (Fleischhacker, 2014 ; Goff 2014 ; Suzuki, 2014). Plusieurs limitations sont à constater : un fort taux d'abandon, une mesure subjective inhabituelle du manque d'efficacité, des doses non équivalentes, un rapportage imprécis, ainsi qu'un manque de puissance statistique. Les auteurs eux-mêmes ont mentionné « *The original plan to randomize a total of 360 patients and follow-up for 2 years was modified due to resource constraints* » (l'objectif original de randomiser 360 patients au total et de les suivre pendant 2 ans a été modifié en raison de restrictions de ressources) et « *the results do not rule out the possibility of a clinically meaningful difference* » (les résultats n'excluent pas la possibilité d'une différence cliniquement significative) (McEvoy et al, 2014). Cette étude ne peut donc pas à elle seule montrer une efficacité plus faible, égale ou supérieure.

Par ailleurs sur le plan clinique, plusieurs autres avantages des antipsychotiques atypiques sont bien connus par rapport aux antipsychotiques typiques : moins de dyskinésies tardives (Correll et al., 2004 ; O'Brien, 2015) et un risque moindre de syndrome malin des neuroleptiques (Belvederi Murri M, 2015), ce qui n'est pas à négliger.

Une autre erreur de taille se glisse dans l'article du CBIP. On y trouve : *la palipéridone est actuellement (01/11/14) le seul médicament qui a été enregistré par l'Agence européenne*

des médicaments pour le traitement du trouble schizo-affectif. Des études contrôlées par placebo de courte durée (6 semaines maximum) ont montré un effet favorable de la palipéridone sur les symptômes maniaques et psychotiques ; aucun effet sur les symptômes dépressifs. » Or la notice la plus récente d'Invega mentionne : « *Dans un essai à long terme conçu pour évaluer le maintien de l'efficacité, la formulation injectable à action prolongée de palipéridone était significativement plus efficace que le placebo dans le maintien du contrôle des symptômes et la prévention des rechutes des symptômes psychotiques, maniaques et dépressifs des troubles schizo-affectifs.* » (Fu et al., 2015).

EMPLOI, STIGMATISATION, EMPOWERMENT

Avec les patients sous antipsychotiques typiques, le clinicien a souvent moins l'impression d'avoir en face de lui un patient debout, véritable interlocuteur et partenaire dans son traitement qu'avec les antipsychotiques atypiques.

Nous savons que peu de patients schizophrènes travaillent et gardent un emploi. N'avons-nous pas l'impression que nous donnons plus de chance devant l'accès difficile au marché de l'emploi avec un traitement atypique plutôt que typique ? Déjà rien qu'en terme de stigmatisation, un patient sous antipsychotique typique manifeste les effets de son traitement qui peuvent accentuer la perception de « malade » qu'on a de lui, bien plus qu'un patient sous antipsychotique atypique. C'est certainement là un des plus grands bénéfices des antipsychotiques atypiques. Il y a 50 ans, la plupart des patients schizophrènes traités sous antipsychotiques typiques ne pouvait pas cacher qu'ils étaient schizophrènes... La situation est toute différente sous atypiques. Les patients sont moins figés, moins « légumifiés » pour utiliser un terme tristement célèbre, et sont plus actifs dans leurs soins qui heureusement ne se limitent pas à la prise d'un médicament. A une époque où nos autorités ne cessent de nous encourager à favoriser l'empowerment de nos patients (voir par exemple l'appel à projet pilote tout récent pour les soins intégrés pour les maladies chroniques), remettre le bienfondé de la prescription d'antipsychotiques atypiques est tout simplement incompréhensible. Une telle vision ne part pas des besoins du patient mais d'une vision trop étroite de la pharmacoéconomie. C'est réducteur et violent. Or, nous savons que les besoins du patient sont multiples et la nécessité de prises en charge diversifiées et multidisciplinaires n'est plus à démontrer. Revenir à l'halopéridol, n'est-ce pas tirer définitivement un trait sur les minces avancées des quelques dernières trente années (remédiation cognitive,...).

OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE ET PRÉFÉRENCES DES PATIENTS

En terme d'observance thérapeutique, le clinicien a clairement l'impression qu'il se donne plus de chance d'observance

thérapeutique en prescrivant un antipsychotique atypique par rapport à un typique, et ce dans une maladie, où nous connaissons bien le problème d'anosognosie des patients, constitutive de la maladie et impactant l'observance thérapeutique.

Or l'observance thérapeutique est capitale dans cette maladie, car il n'est plus à démontrer que l'arrêt du traitement antipsychotique constitue la première cause de rechute des épisodes psychotiques aigus et souvent la nécessité de réhospitaliser le patient. Or en terme de pharmacoeconomie, les coûts liés à l'hospitalisation sont également considérables. (Marcus and Olsson, 2008 ; Sun SX et al, 2007). Nous savons très bien que les coûts directement liés à la prescription des médicaments antipsychotiques ne constituent qu'une petite partie des coûts totaux liés à la maladie. Les coûts indirects liés aux réhospitalisations, au mauvais devenir fonctionnel du patient sont de taille. De Hert et al (1998) a ainsi montré dans une étude sur la question, que le coût du médicament dans le coût total de la maladie n'était que de 5,4%. Par conséquent, même dans la seule visée pharmacoeconomique, se baser sur le coût du médicament pour orienter la prise en charge globale de la maladie est un leurre. Ainsi, il est donc bien trop réducteur de ne se concentrer que sur le coût du médicament... Si le coût du médicament ne représente qu'une toute petite partie du coût total de la maladie, il n'en reste pas moins que pour pouvoir aborder les autres aspects du soin avec le patient et travailler sur son devenir fonctionnel, il faut un bon traitement.

Il est également bien connu que les rechutes d'épisodes psychotiques aigus aggravent le devenir fonctionnel des patients (Robinson et al, 1999 ; Thomas, 2013).

En terme de préférence de médicaments, plusieurs études ont pu démontrer que les patients qui ont été traités avec succès, à des moments différenciés, par des antipsychotiques typiques et atypiques, préfèrent en général ces derniers au premiers, notamment en terme d'effets secondaires, en terme d'impact sur l'insight des patients, ou de sensation subjective de bien-être (Bianchini et al, 2014 ; Fujikawa et al, 2008 ; Hellewell, 2002 ; Karow et al, 2006 ; Lambert et al, 2001). C'est d'importance, notamment lors de l'instauration d'un premier traitement, d'essayer de se donner le plus de chance d'observance thérapeutique car le clinicien connaît très bien l'équation : non observance = rechute. Or, chez des jeunes patients en début de maladie, l'impact des rechutes sur le devenir fonctionnel à court et moyen terme, par exemple sur la scolarisation,... n'est plus à démontrer.

D'aucuns pourraient objecter que les antipsychotiques atypiques présentent également de nombreux effets secondaires, notamment sur le plan métabolique. Certes, c'est une réalité. Mais la prise de conscience progressive de ces effets secondaires par les cliniciens a entraîné la mise en place de stratégies pour essayer de les surveiller, les prendre en charge par des mesures de psychoéducation et de sensibiliser les patients aux comorbidités somatiques, notamment métaboliques, liées à leur maladie et leur traitement.

Quels seraient les risques si l'on décidait de represcrire de l'halopéridol à tous les patients en terme d'arrêt de traitement, de réhospitalisations, de risques d'effets secondaires ? Les bénéfices au niveau fonctionnel à long terme des antipsychotiques atypiques ne sont plus à démontrer non plus (Montemagni et al, 2009).

EFFICACITÉ IN VITRO, IN VIVO ET CLINIQUE

Dans l'article des Folia Pharmaceutica, il est dit qu'étant donné que 90 à 95% de l'effet de la rispéridone est attribué à son métabolite actif, la palipéridone, on peut s'attendre à ce que les effets thérapeutiques et les effets indésirables de la palipéridone soient similaires à ceux de la rispéridone.

Or, le clinicien sait très bien que c'est plus compliqué que cela. Ainsi, tout au début de l'avènement de la palipéridone, nous avons bien observé que des patients dont le traitement a été switchés de rispéridone vers la palipéridone présentaient des petites différences sur le plan clinique. Plusieurs d'entre nous ont observé des patients un peu plus vifs sous palipéridone, moins abattus que sous rispéridone... L'efficacité en laboratoire et l'efficacité en clinique quotidienne n'est pas toujours superposable. La médecine, et la psychiatrie reste un art de guérir et notre pratique est de ce fait teintée d'un certain empirisme la plupart du temps. On se dit que pour tel patient, on a intérêt à plutôt utiliser tel antipsychotique qu'un autre et ensuite, c'est toujours la clinique que nous donnera raison ou nous donnera tort. Toutes les molécules peuvent être étudiées en laboratoire quant à leur affinité sur tel ou tel récepteur, et par conséquent, une efficacité clinique et des effets secondaires peuvent en être déduits, mais ce seront toujours les observations cliniques qui auront raison ! C'est la raison pour laquelle le clinicien aime avoir à sa disposition plus d'une molécule à utiliser. Qu'est ce qui fait que Tartempion est mieux sous palipéridone que rispéridone, que Dupont est mieux sous olanzapine que sous aripiprazole ou l'inverse, nous tentons souvent d'émettre des hypothèses pharmacologiques/réceptologiques, mais ce ne sont que des hypothèses... La schizophrénie est une maladie complexe. Il n'y a pas de solution simpliste à cette question complexe.

Si le coût du médicament est l'élément le plus important, on risque de voir de moins en moins d'innovations pharmacologiques dans le futur car cela découragera l'industrie d'essayer de trouver des innovations avec les conséquences dommageables pour nos patients. Nous avons clairement besoin de nouvelles molécules et elle coûteront plus chers que l'halopéridol mais cela est normal.

Peut-on imaginer que si les antipsychotiques atypiques ne coûtaient pas plus chers que les antipsychotiques typiques et que donc, toute dimension de coût n'existait pas, le clinicien aurait une préférence pour prescrire les typiques plutôt que les atypiques ? Nous nous permettons d'en douter... Si votre enfant présentait un épisode psychotique aigu, préféreriez-vous lui voir

prescrire un antipsychotique typique tel que l'halopéridol ou un atypique ? Telles sont les vraies questions...

Quant à la question de savoir si la palipéridone apporte quelque chose en plus par rapport à la rispéridone, malgré le fait que l'article des Folia se basant sur des considérations pharmacologiques uniquement, prétend qu'on ne doit pas s'attendre à un bénéfice, le clinicien, lui, y voit plusieurs bénéfices : certains patients répondent mieux à l'un qu'à l'autre et donc pouvoir bénéficier des deux molécules sur le marché est intéressant ; le palmitate de palipéridone a l'avantage de la diversité du site d'injection (muscle deltoïde versus muscle fessier) que n'ont pas d'autres antipsychotiques à action prolongée ; la chaîne de froid ne doit pas être respectée avec le palmitate de palipéridone, ce qui est un avantage notamment pour les patients méditerranéens voyageant l'été dans leur pays d'origine avec leur médicament; le fait qu'il ne soit pas nécessaire

de faire un recouvrement avec la forme orale du médicament contrairement à la rispéridone à action prolongée permet parfois de raccourcir l'hospitalisation ; les intervalles d'injection plus longs du palmitate de palipéridone (1 mois et bientôt 3 mois) par rapport à tous les 15 jours pour la rispéridone à action prolongée n'est pas négligeable comme intérêt pour le patient ; et enfin, le palmitate de palipéridone est délivré en seringues préremplies ne nécessitant pas de reconstitution est également un avantage sur le plan pratique par rapport à la rispéridone à action prolongée.

En terme de durées de traitement, le palmitate de palipéridone a montré des durées de traitement plus longues en Belgique et aux Pays-Bas que la rispéridone à action prolongée ; ce qui est un prédicteur essentiel en terme de rechute, comme développé ci-dessus, et de réhospitalisation (De Hert et al, 2015).

CONCLUSION

La pharmacéconomie est importante et il n'est pas ici question de la remettre en cause. Les cliniciens d'aujourd'hui et de demain devront de plus en plus tenir compte des aspects économiques inhérents à leur pratique. Là n'est pas le débat. Cependant, l'article publié par le CBIP n'est pas correctement balancé en terme d'économie de la santé. Faire croire que les antipsychotiques typiques sont aussi bons que les antipsychotiques atypiques pour influencer la prescription du clinicien et espérer des retombées positives en terme d'économie de la santé dans la prise en charge d'une maladie aussi complexe qu'est la schizophrénie, est tout simplement inexact et est un leurre. La prise en charge et le coût de la maladie sont complexes et ne peuvent être réduits au seul coût du médicament.

RÉSUMÉ

Un article récent publié par le *Centre Belge d'information Pharmacothérapeutique (CBIP)* semblait remettre en question l'intérêt de l'utilisation de certains antipsychotiques atypiques par rapport aux antipsychotiques typiques, en raison d'une efficacité équivalente de ces derniers et d'un coût bien moindre. Cette prise de position dans le domaine de la pharmacéconomie est réductrice de la problématique. En effet, elle ne prend pas en compte la complexité de la maladie, l'intérêt des antipsychotiques atypiques en terme d'efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs et sur le devenir fonctionnel à moyen et long terme, la préférence des patients pour les antipsychotiques atypiques, les données en terme de neuroprotection et plus fondamentalement l'impact minime du coût du médicament par rapport aux coûts totaux liés à la maladie.

MOTS-CLÉS : Schizophrénie – antipsychotiques typiques - antipsychotiques atypiques – pharmacéconomie – efficacité antipsychotique

SAMENVATTING

In een recent artikel gepubliceerd door het Belgisch Centrum van Pharmacotherapie informatie (CBIP) leek het belang van het gebruik van bepaalde atypische antipsychotica met betrekking tot de typische antipsychotica, vanwege het feit dat een gelijkwaardige doelmatigheid van de laatste en een veel geringere kosten. Deze standaard op het gebied van de pharmacéconomie is vermindering van het probleem. Inderdaad, ze geen rekening houdt met de complexiteit van de ziekte, het belang van de atypische antipsychotica in termen van efficiëntie op de negatieve en cognitieve symptomen en op de middellange en lange termijn functionele toekomst, de voorkeuren van de patiënten voor de atypische antipsychotica, de gegevens in termen van neuroprotectie en de geringe effecten van de kosten van het geneesmiddel vergeleken met de totale kosten gebonden tot de ziekte.

BIBLIOGRAPHIE

- Bartzokis G, Lu PH, Raven EP, Amar CP, Detore NR, Couvrette AJ, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. *Schizophren Res.* 140(1-3) : 122-8 (2012).
- Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome : systematic review and case report analysis. *Drugs RD.* 15(1) :45-62 (2015).
- Bianchini O, Porcelli S, Nespeca C, Cannavo D, Trappoli A, Aguglia E, De Ronchi D, Serretti A. Effects of antipsychotics drugs on insights in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 218(1-2) : 20-4 (2014).
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics : a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry.* 161(3) : 414-25 (2004).
- De Hert M, Thys E, Boydens J, Gillis P, Kesteloot K, Verhaegen L, Peuskens J. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophr Bull.* 24(4) : 519-27 (1998).
- De Hert M, Sermon J, Geerts P, Vansteelandt K, Peuskens J, Detraux J. The use of continuous treatment versus placebo or intermittent treatment strategies in stabilized patients with schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with first- and second-generation antipsychotics. *CNS Drugs.* 29(8) : 637-58 (2015).
- Fleischhacker WW. Antipsychotic medications for schizophrenia. *JAMA* 312(14) : 1467-8 (2014).
- Floris M., Detraux J, Geerts P. Neuroprotection, schizophrénie et antipsychotiques : revue systématique de la littérature. *Acta Psychiatrica Belgica.* 110 (2) : 8-21 (2010).
- Folia Pharmacotherapeutica, Paliperidone, 42, 5-6 (2015)
- Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, Walling DP, Schooler NR, Lindenmayer JP, Canuso CM, Alphs L. Paliperidone palmitate once-monthly reduces risk of relapse of psychotic, depressive, and manic symptoms and maintains functioning in a double-blind, randomized study of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 76(3) : 253-62 (2015).
- Fujikawa M, Togo T, Yoshimi A, Fujita J, Nomoto M, Kamijo A, Amagai T, Uchikado H, Katsuse O, Hosojima H, Sakura Y, Furusho R, Suda A, Yamaguchi T, Hori T, Kamada A, Kondo T, Ito M, Odawara T, Hirayasu Y. Evaluation of subjective treatment satisfaction with antipsychotics in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(3) : 755-60 (2008).
- Goff DC. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics : comparing old with new. *JAMA* 311(19) :1973-4 (2014).
- Hellewell JS. Patients' subjective experience of antipsychotics : clinical relevance. *CNS Drugs.* 16(7) :457-71 (2002).
- Karow A, Schnedler D, Naber D. What about the patient choose ? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. *Pharmacopsychiatry.* 39(2) : 47-51 (2006).
- Lambert M, Schimmelmann BG, Schacht A, Suarez D, Haro JM, Novick D, Wagner T, Wehmeier PM, Huber CG, Hundemer HP, Dittmann RW, Naber D. Differential 3-year effects of first- versus second-generation antipsychotics on subjective well-being in schizophrenia using marginal structural models. *J Clin Psychopharmacol.* 31(2) :226-30 (2011).
- Marcus SC, Olfson M. Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34(1) : 173-80 (2008).
- McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, Dominik R, Swartz MS, Rosenheck RA, Ray N, Lambert J, Buckley PF, Wilkins TM, Stroup TS. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia : a randomized clinical trial. *JAMA.* 21 :311(19) : 1978-87 (2014).
- Montemagni C, Birindelli N, Castagna F, Mingrone C, Sigauco M, Zappia S, Rocca P. Functional outcome in schizophrenia : a comparative cross-sectional study on first versus second generation antipsychotics. *Riv Psichiatr.* 44(2) :110-6 (2009).
- Nandra KS, Agius M. The difference between typical and atypical antipsychotics : the effect on neurogenesis. *Psychiatr Danub.* 24 Suppl 1 : 595-9 (2012)
- O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics : a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* Dec 17. Doi : 10.1002/gps.4399. (2015).
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koren A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 56(3) : 241-7 (1999).
- Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalisation costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin.* 23(10) : 2305-12 (2007).
- Suzuki T. Antipsychotic medications for schizophrenia. *JAMA* 312(14) :1468-9 (2014).
- Thomas P. Relapse : causes and consequences. *Encephale.* 39 Suppl 2, 579-82 (2013).

Auteurs correspondants :

Pr Eric CONSTANT

Professeur de psychiatrie, Cliniques Universitaires St Luc,
Avenue Hippocrate 10 à 1200 Bruxelles, Institut des Neurosciences, IoNS,
Université catholique de Louvain

Pr Martin DESSEILLES

Professeur de Psychologie Médicale, Directeur du Département de Psychologie,
Faculté de Médecine, Université de Namur, 61 rue de Bruxelles à B-5000 Namur. Clinique
Psychiatrique des Frères Alexiens, Rue du Château de Ruuff, 68 à B-4841 Henri-Chapelle

Pr Benoît GILLAIN

Psychiatre, Service de psychiatrie, Clinique Saint-Pierre, 9 Avenue Reine Fabiola, 1340 Ottignies

Pr Geertje STEEGEN

Psychiatre, Chef de Clinique adjoint, CHU Brugmann, Place Van Gehuchten 4 - 1020 Bruxelles

Pr Pierre TITECA

Psychiatre, Responsable de l'Unité de Psychiatrie Médico-Légale Hegoa du Centre Hospitalier
Jean Titeca, 11 rue de la Luzerne, 1030 Bruxelles