

Supplément à Neuron 2008; Vol 13 (N°9)

Application de l'évidence-based medicine (EBM) dans la schizophrénie

Masson A, De Nayer A, Dubois V, Pirson O, Domken MA, Floris M, Gillain B, Mallet L, Stillemans E, Detraux J

Table des matières

0.	Introduction	4
1.	Origine du terme	4
2.	Définition	4
3.	Avantages potentiels	4
4.	Pratique de l'EBM	6
4.1	Formulation claire d'une question clinique	6
4.2	Recherche d'articles cliniques pertinents dans la littérature	6
4.3	L'évaluation critique de la validité et de l'intérêt (applicabilité) des résultats trouvés	7
4.4	Appliquer les résultats dans la pratique clinique et au patient individuel	9
4.5	Le fossé entre «les preuves» et la pratique	9
5.	Les limites de l'EBM	10
6.	Un exemple d'application de l'EBM: la qualité des recommandations cliniques et leur évaluation	11
7.	EBM et schizophrénie	11
7.1	Cadre historique: exemples des pratiques non evidence-based dans la schizophrénie	11
7.2	Pratiques evidence-based dans la schizophrénie	11
7.3	Evaluation des recommandations basées sur l'EBM	14
7.4	Adhésion aux recommandations cliniques dans la schizophrénie	15
8.	Conclusion	16

0. Introduction

Des progrès spectaculaires ont été accomplis dans le domaine médical et particulièrement dans celui de la schizophrénie. Aucun clinicien crédible ne s'aventure à nier que les preuves solides issues de la recherche doivent faire partie intégrante du processus de décision clinique. Si les psychiatres ont depuis longtemps admis l'importance des apports scientifiques externes, leur pratique ne s'est pas toujours fondée sur les meilleures preuves disponibles. Selon Schuster et al. (1), 20 à 30% des patients aux Etats-Unis, toute pathologie médicale confondue, reçoivent un traitement non indiqué.

Aujourd'hui, on note encore la persistance d'un décalage important entre les résultats de la recherche et certaines pratiques cliniques en psychiatrie, comme l'atteste l'utilisation de neuroleptiques à fortes doses (2), ou la polymédication (3,4).

L'objectif d'une psychiatrie basée sur des faits prouvés consiste à fonder les soins de chaque patient sur les données les plus robustes, afin qu'il bénéficie de la meilleure évolution possible.

Les résultats de la recherche et les soins dispensés aux patients devraient bénéficier d'un lien plus direct et plus fort: cette relation est l'objet de l'*Evidence-Based Medicine* (EBM). La question-clé de l'EBM n'est pas de savoir si les données de recherche doivent jouer un rôle dans les décisions cliniques, mais plutôt de déterminer les moyens susceptibles de rendre cette application effective et efficace.

L'EBM a été présentée par ses principaux promoteurs comme un nouveau paradigme de pratique médicale (5). D'abord développée comme un ensemble de techniques pédagogiques de lecture et d'évaluation de la qualité scientifique de la littérature médicale (6), l'EBM est aujourd'hui utilisée pour des objectifs aussi divers que le renouvellement de l'enseignement médical, l'aide au jugement clinique, ou encore comme justification de programmes de «rationalisation» des ressources financières et matérielles dans les organisations de soins (5).

Toutefois, l'EBM ou «médecine factuelle» n'est pas nouvelle. Les médecins ont toujours utilisé les meilleures preuves disponibles pour traiter leurs patients (7). Actuellement, l'EBM est très en vogue et en pleine expansion: d'une part elle est devenue nécessaire, d'autre part elle provoque des tensions et entraîne souvent de vives discussions (8). L'EBM a suscité diverses réactions dans le monde des cliniciens. Certains y ont vu une méthode indispensable pour évaluer les effets bénéfiques de toute intervention thérapeutique,

mais aussi protéger le patient contre les effets secondaires. D'autres ont craint de voir remplacer l'expérience du clinicien, basée sur ses propres observations, par la dictature des statistiques (9).

1. Origine du terme

Le terme «*Evidence-Based Medicine* (EBM)» a été développé dans les années 80 au Canada à la Faculté de médecine McMaster par Sackett et al. (10-12), pour nommer une stratégie d'étude clinique que les auteurs de cette école avaient développée depuis plus d'une dizaine d'années (10). Parfois, le terme *Evidence-Based Practices* (EBPs) (8,12) est utilisé. En 1992, ce concept apparaît dans un article du JAMA (6). Cet article *princeps*, rédigé par un groupe d'épidémiologistes cliniques nord-américains, affirmait que l'EBM pouvait s'appliquer non seulement à l'apprentissage mais aussi à la pratique de la médecine. Après la publication de ce premier article (a) décrivant cette nouvelle manière d'aborder la pratique médicale, le nombre de publications dont le titre inclut ce terme a explosé (13). La finalité de cette médecine est d'essayer de transformer les pratiques subjectives en une médecine «rationnelle» afin de mieux soigner les malades (14).

Le terme anglais EBM a été traduit de multiples façons. La littérature francophone propose les expressions «médecine factuelle» (13), «médecine basée sur des données probantes», «médecine basée sur des faits prouvés/démontrés» (5,15), «médecine basée sur des preuves» (15,16), ou «médecine fondée sur des niveaux de preuve» (13). Selon Vitenberg (17), aucune traduction française ne donne entièrement satisfaction. La plupart des auteurs français utilisent donc le terme anglais *Evidence-Based Medicine*. C'est pourquoi nous avons préféré dans le texte garder le terme anglais.

Le concept EBM a été avancé dans les années 80 et défini en 1992.

2. Définition

L'EBM est «le processus de systématiquement localiser, évaluer et utiliser les résultats de la recherche contemporaine comme base de décision clinique» (10). Si la lecture de la littérature médicale est indispensable, encore faut-il que le lecteur puisse faire preuve d'esprit critique. Dans l'article «*Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't*» Sackett et ses collègues, en 1996, définissent l'EBM comme «*l'utilisation rigoureuse (conscientieuse), explicite, et judicieuse des meilleures données (preuves) disponibles lors de prises de décisions concernant les soins à prodiguer à des patients individuels. Elle consiste à baser les décisions cliniques sur l'intégration de l'expérience clinique individuelle aux meil-*

L'EBM implique de décider dans quelle mesure les résultats de la recherche peuvent s'appliquer à la situation clinique concrète du patient, son état de santé, ses préférences (7).

leurs données cliniques externes provenant de la recherche systématique» (18,19). Cette définition n'a pas cessé d'évoluer et de s'affiner. En 2000, dans «*Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*», l'EBM est définie comme «*l'intégration des données provenant de la meilleure recherche à l'expertise clinique et aux desiderata du patient*» (8,11). Cette mention explicitant des desiderata du patient est nouvelle par rapport à la définition de 1996. Le modèle de décision clinique fondée sur l'EBM intègre donc à parts égales trois composantes (8,11):

1. les meilleures données actuelles (preuves) de la recherche clinique;
2. l'expérience clinique du clinicien: de nombreux aspects de l'évaluation clinique et de la prise en charge thérapeutique exigent des connaissances approfondies, acquises par l'effort de formation clinique, et une expérience solide qui ne pourrait être imitée par le plus sophistiqué des programmes informatiques (20);
3. les préférences du patient en matière de soins: la prise de décision doit tenir compte des attentes, des préférences, et des préoccupations du patient. L'EBM souligne donc le fait que les patients ont un rôle central à jouer dans les décisions qui concernent leur santé personnelle. La mise à leur disposition des connaissances fondées sur les niveaux de preuve devrait leur permettre d'accroître leur pouvoir de participation à la décision. L'EBM pourrait ainsi contribuer au développement d'un système de soins de plus en plus efficace.

C'est la réunion de ces 3 composantes qui fonde l'EBM (Figure 1).

3. Avantages potentiels

L'existence de l'EBM est justifiée pour les principales raisons suivantes:

1. **La nécessité des synthèses.** Les médecins cliniciens sont, à raison, absorbés par leurs activités cliniques. Ils sont confrontés à une incessante évolution des connaissances médicales qu'ils doivent intégrer pour continuer à offrir aux patients les meilleurs soins disponibles (22). Il y a une augmentation exponentielle des informations médicales. Ainsi, la base de données MEDLINE – de la librairie nationale de médecine aux Etats-Unis – comporte en juillet 2007 plus de 16.000.000 de références, extraites de 5.197

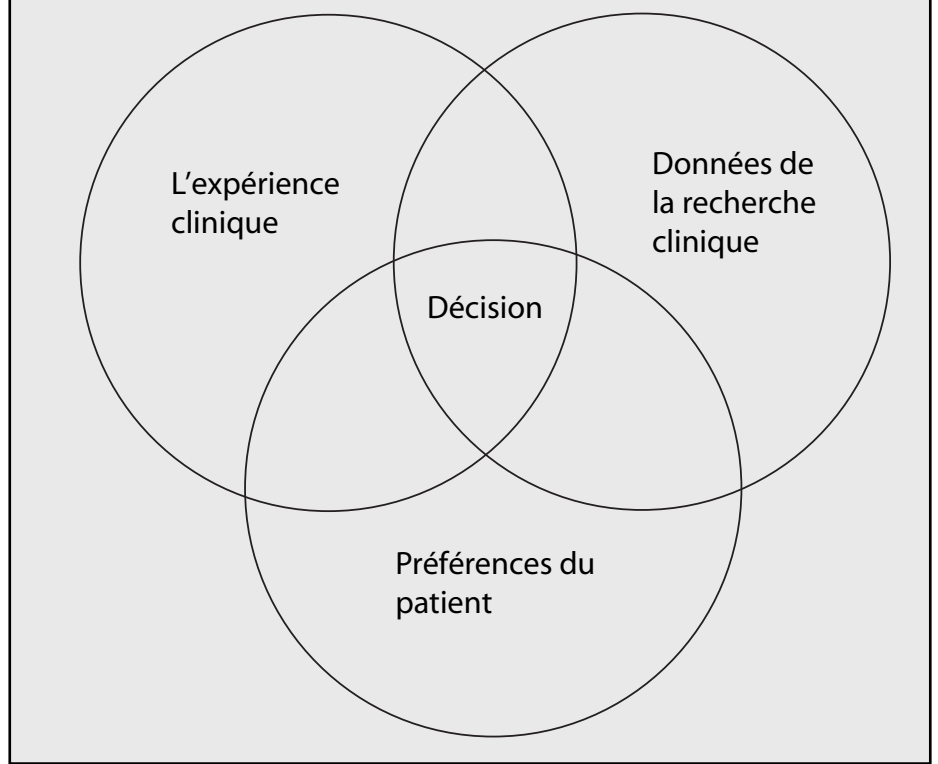
journaux, et environ 600.000 références y sont ajoutées chaque année. Celui qui, par exemple, voudrait mettre à jour ses connaissances dans la maladie d'Alzheimer, se trouverait confronté à une liste de 23.000 articles sur trois ans (23). Selon Jauzein (14), il a été calculé qu'un médecin généraliste qui souhaiterait se tenir au courant des évolutions de sa discipline, devrait assimiler environ une vingtaine d'articles originaux par jour. La masse des informations disponibles doit donc être synthétisée. Archie Cochrane en 1979 a déclaré à juste titre que «*c'est sûrement une critique justifiée à l'égard de notre profession que de reconnaître que nous n'avons pas élaboré de résumé critique, par spécialité ou sous-spécialité, adapté périodiquement, de toutes les études randomisées et contrôlées, valables*». Le défi implicite de cette déclaration a suscité l'avènement de la revue systématique et de la méta-analyse en EBM (24).

On entend par EBM l'intégration des meilleures données disponibles avec l'expérience clinique et les préférences des patients. Elle repose donc sur la synthèse des trois composantes de la décision (11,12,21).

2. **La nécessité de données probantes.** Il existe de plus en plus de doutes sur la pertinence d'interventions pour lesquelles les preuves de leur utilité font défaut. Selon Blair (25), seulement 20% des thérapies utilisées par les médecins seraient sous-tendues par des données probantes. Il semble également que la pauvre qualité de nombreuses études a probablement entraîné une évaluation trop optimiste des effets de ces traitements. Thornley & Adams (26), dans une méta-analyse, ont étudié le contenu et la qualité de 2.000 études contrôlées dans la schizophrénie sur 50 ans (de 1948 à 1997). Ils ont codifié la qualité des études selon divers critères, comme le double insu, la répartition aléatoire, la durée suffisante de l'étude, le nombre suffisant de sujets dans l'échantillon, etc. Selon ces critères, seulement 1% des études étaient jugées de très bonne qualité selon un barème de 1 à 5; un tiers obtenait la cote de 2, qui correspond à des insuffisances de qualité; et près de 25% des études n'utilisaient pas d'échelle de mesure pour apprécier les changements. Le nombre moyen de sujets inclus dans les études était de 65 et seulement 1% des études possédaient une puissance statistique suffisante. Ils ont noté une amélioration de la qualité dans le temps.

3. **L'évaluation des pratiques professionnelles est devenue une obligation.** Dans cette perspective,

Figure 1: Le paradigme EBM (11).



l'EBM pourrait jouer un rôle majeur en donnant aux médecins les outils pour une évaluation objective des pratiques, en supposant que la connaissance des résultats des meilleures études et leur application au patient conduiront à une amélioration de la qualité des soins (27). La bonne pratique de la médecine exige des données issues d'études qui permettent des observations systématiques et reproductibles. De même, la compréhension des mécanismes biologiques et physiopathologiques des maladies est un élément essentiel mais non suffisant. On connaît en effet nombre d'exemples de traitements, parfaitement fondés sur le plan physiopathologique, dont la mise en oeuvre a eu des résultats désastreux. Par exemple, malgré son efficacité sur la réduction des tachycardies ventriculaires asymptomatiques en post-infarctus (28), l'encainide augmentait en réalité la mortalité chez de tels patients (12).

L'utilisation de doses élevées ou mégadoses de neuroleptiques conventionnels est un autre exemple d'une mauvaise pratique. Il s'est avéré que nombre d'individus présentaient des réponses inappropriées. Il y a quelques décennies, les cliniciens ont commencé à individualiser le traitement médicamenteux afin de maximaliser le succès thérapeutique («posologie individualisée adéquate»). Les posologies ont été augmentées jusqu'à 200mg/jour ou plus d'équivalents d'halopéridol (29,30). Dans certains rapports de cas, des doses de 1.000mg/jour d'halopéridol ont même été décrites. Cette approche a été abandonnée, en raison de la dangerosité de l'utilisation de fortes doses. L'utilisation des antipsychotiques conventionnels à hautes doses a montré ses limites par la survenue d'effets secondaires, invalidants et inconfortables.

4. **Mise en place d'un apprentissage continu** (31). L'EBM permet l'application des résultats de la recherche médicale à la pratique quotidienne. Welsh & Lurie (32) soulignent que l'EBM doit aussi prendre sa place dans l'éducation médicale. Selon les auteurs, il s'agit d'un nouveau défi pour les enseignants. L'EBM doit être enseignée en précisant ses forces et ses limites. Cet enseignement doit apprendre aux futurs médecins à poser les bonnes questions et à accéder, grâce aux nouvelles technologies de l'information, aux recommandations validées.

Les avantages de l'EBM sont donc les suivants (10):

1. mise à niveau (*upgrading*) des connaissances de base;
2. meilleure compréhension et évaluation plus critique des méthodes utilisées en recherche clinique;
3. confiance accrue lors de la prise de décision clinique;
4. perfectionnement des techniques de recherche documentaire;
5. amélioration des habitudes de lecture;
6. stimulation de l'uniformité des soins via la mise sur pied de protocoles et de standards communs;
7. optimisation possible des moyens disponibles, grâce à l'évaluation réalisée sur l'efficacité de différents traitements;
8. accessibilité des données pour des praticiens de niveaux différents (cliniciens expérimentés, assistants, étudiants) et également des non-cliniciens;
9. amélioration de la communication entre les cliniciens et les autres scientifiques.

Mais alors, que faire lorsque les éléments de preuve sur lesquels nous sommes censés fonder

nos décisions cliniques viennent à manquer? Isaacs & Fitzgerald (33,34) ont demandé à leurs collègues ce qu'ils feraient devant un problème clinique qui n'aurait donné lieu à aucun essai comparatif randomisé, et pour lequel on ne disposerait d'aucune preuve solide. Ils ont recueilli diverses opinions, et ont ensuite classé les réponses de leurs collègues de la façon suivante:

1. *eminence-based medicine*: le haut statut (éminence) du praticien est prépondérant par rapport au niveau de preuve;
2. *vehemence-based medicine*: la véhémence du praticien et son niveau sonore l'emportent sur le niveau de preuve;
3. *eloquence-based medicine*: les qualités d'orateur et son charisme l'emportent sur le niveau de preuve;
4. *providence-based medicine*: les preuves seront laissées à définir par Dieu;
5. *diffidence-based medicine*: certains médecins voient un problème et recherchent une réponse. D'autres voient simplement un problème. Le docteur timide peut ne rien faire par désespoir. Ceci, naturellement, peut être mieux que faire quelque chose de mauvais;
6. *nervousness-based medicine*: la crainte du litige est une stimulation pour ouvrir l'investigation et le traitement. Dans une atmosphère de nervosité phobique, le seul mauvais examen est celui que le praticien n'a pas pensé à demander;
7. *confidence-based medicine*: basé sur la confiance en soi, les auteurs laissent cette alternative aux seuls chirurgiens.

4. Pratique de l'EBM

L'EBM s'appuie sur un outil de production de connaissance biomédicale qui a la faveur des chercheurs depuis quelques décennies: l'essai clinique randomisé (5,35).

En pratique, le processus d'EBM passe par les étapes suivantes (10,15,36,37):

1. formuler une question clinique précise à partir d'un problème du patient;
2. rechercher les articles (excluant les articles critiquables) dans la littérature correspondant aux niveaux de preuve les plus élevés (essais randomisés contrôlés et méta-analyses d'études de qualité);
3. appliquer les règles d'appréciation critique de ces articles pour évaluer la validité et l'utilité (l'applicabilité) de l'intervention considérée;
4. appliquer les résultats dans sa pratique clinique et au patient considéré.

4.1. Formulation claire d'une question clinique

La première étape de l'EBM consiste à formuler de façon claire et précise une question clinique à propos d'un patient ou d'un problème rencontré (37). Le paradigme EBM recommande de décom-

Tableau 1: Critères PICO.

Critère P (Problem/Population)	Caractéristiques du patient et/ou du problème qu'il pose
Critère I (Intervention)	Quelle est l'intervention à considérer
Critère C (Comparison)	Comparaison par rapport à une autre intervention (si elle est appropriée)
Critère O (Outcome)	Résultat clinique recherché

poser la question clinique en différents concepts, en utilisant les critères «PICO» (Tableau 1) (38). Ce modèle aide à diviser la question clinique en différents concepts qui serviront à construire la stratégie de recherche la plus adéquate dans la littérature.

4.2. Recherche d'articles cliniques pertinents dans la littérature

La deuxième étape de l'EBM consiste à rechercher aussi efficacement que possible les articles pertinents qui répondent au problème clinique posé.

4.2.1. Données bibliographiques

La façon classique de procéder est d'interroger des bases de données bibliographiques comme Medline, mais elle implique de maîtriser les logiciels de recherche documentaire (37).

4.2.2. Données analytiques

Pour ceux qui ne maîtrisent pas les outils de recherche documentaire, il existe une série de filtres méthodologiques empruntés à l'EBM, qui permettent de sélectionner directement les articles pertinents dans le domaine du diagnostic, de l'étiologie, du traitement et du pronostic (37). Il s'agit d'une série de bases de données qui sont accessibles via Internet et qui fournissent directement aux utilisateurs des données revues par des experts.

4.2.2.1. La Cochrane Library

La Cochrane Library (b) comporte trois banques de données importantes.

La *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* contient le texte intégral de revues systématiques sur l'efficacité des soins de santé, produites par la *Cochrane Collaboration*, un réseau international d'individus et d'institutions regroupés par spécialités (p.ex. le Groupe de Schizophrénie de Cochrane, fondé en 1994) (39). Ces revues systématiques sont de deux types:

- les revues complètes: qui sont préparées et régulièrement mises à jour par les différents groupes de Cochrane Collaboration;
- les protocoles: qui sont des revues systématiques en préparation, contenant des données sur le contexte, les objectifs et les méthodes de l'étude en préparation.

La *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)* est une banque de données produite par le NHS CRD (*National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*) dont la mission

est de fournir des informations sur l'efficacité des traitements et sur l'organisation des soins. DARE offre des résumés structurés (résumé présenté dans un format standardisé, en utilisant un vocabulaire partiellement contrôlé) et commentés de revues systématiques ou méta-analyses qui ont été sélectionnées dans plusieurs périodiques internationaux, selon de nombreux critères assurant la qualité méthodologique de ces études.

La *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* recense les références bibliographiques d'essais cliniques contrôlés (plus de 480.000) qui ont été compilées par la *Cochrane Library*. La CENTRAL n'évalue pas les articles recensés mais est une bonne source d'études répondant à certains critères méthodologiques qui peuvent être utiles pour l'élaboration de revues systématiques. La CENTRAL inclut des études publiées dans Medline, Embase, et autres bases de données ainsi que des rapports publiés dans des comptes-rendus de conférences, etc.

Il va de soi que l'utilisation de cette ressource nécessite également un peu d'esprit critique. En effet, les méta-analyses de la *Cochrane Library* partagent les limites de toute méta-analyse, et principalement la notion évidente que les résultats d'une méta-analyse ne doivent leur fiabilité qu'à celle des études qui la composent (13,35), tout en augmentant la puissance statistique.

Le CEBAM (Centre Belge d'Evidence-Based Medicine) est un centre indépendant, financé par le Ministère Belge des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement, qui est incorporé dans la *Cochrane Collaboration*. Le CEBAM a pour but premier de former les soignants et les patients à la démarche de l'EBM: consulter et analyser les informations médicales qui sont scientifiques, pertinentes et validées, et les intégrer dans les décisions qui concernent les soins de santé. En tant que branche belge de la *Cochrane Collaboration*, le CEBAM est aussi responsable de diffuser les revues systématiques existantes (il en existe déjà plus de 2.000), et de contribuer à en créer de nouvelles.

Les trois principales missions du CEBAM sont:

- la diffusion du concept de l'EBM en Belgique et l'augmentation de sa notoriété;
- la stimulation des activités de la *Cochrane Collaboration* en Belgique;
- la gestion et la validation des guidelines probants ou consensuels.

4.2.2.2. ACP Journal Club Collection

L'ACP Journal Club Collection est une base de données spécialisée en EBM. Elle contient deux revues: ACP Journal Club (1991-), une publication de l'American College of Physicians, et Evidence-Based Medicine (1995-), une publication conjointe de l'ACP et du British Medical Journal Group. Cette banque est mise à jour tous les 2 mois. Les éditeurs de cette banque de données choisissent dans les périodiques cliniques les plus réputés les meilleures études en se basant sur de rigoureux critères de sélection qui tiennent compte de la qualité de la méthodologie et de la pertinence pour la pratique clinique. Ils enrichissent le contenu du résumé et évaluent l'importance de l'article pour la pratique clinique.

4.2.3. Biais de publication des études négatives et/ou non publiées

Les études qui montrent des résultats favorables pour un traitement ont beaucoup plus de chance d'être publiées, et souvent sous plusieurs formes, que des études ne montrant pas de différence versus autre traitement, ou même des résultats non favorables. Ce phénomène est appelé biais de publication. Il peut fausser l'appréciation globale d'un traitement, particulièrement quand il s'agit de faire une synthèse méthodique avec ou sans méta-analyse de celle-ci. Les auteurs de ce type d'études ont donc intérêt à rechercher ce biais de publication éventuel, et à le corriger si possible.

Pour tenter d'évaluer l'efficacité d'un médicament on se réfère aux articles publiés dans les grandes revues internationales et, lorsque les résultats de l'ensemble de ces articles vont dans le même sens, on considère qu'il s'agit de résultats fiables. Cependant, des publications sélectives peuvent conduire les médecins et les patients à croire que ces médicaments sont plus efficaces qu'ils ne le sont vraiment.

Un article, intitulé «*Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*», publié par Turner et al. (40) dans le NEJM, jette un certain trouble sur cette fiabilité en montrant que des résultats négatifs concernant les antidépresseurs n'ont pas été publiés (Tableau 2). Les auteurs ont répertorié parmi 74 essais cliniques (N = 12.564), soumis à la FDA, ceux qui ont été publiés dans la littérature internationale. Ces études ont concerné 12 nouveaux antidépresseurs très largement prescrits entre 1987 et 2004. Parmi les études donnant, selon les critères de la FDA, des résultats positifs (N = 38), 37 ont été publiées. Par contre, parmi les études donnant des résultats négatifs ou douteux (N = 36), 22 n'ont pas été publiées; 11 études ont été publiées mais avec une appréciation différente selon Turner ou la FDA. Selon les données publiées dans les revues scientifiques, 94% des études avaient des effets positifs. Par contre, pour

Tableau 2: Etat de publication des études concernant les antidépresseurs et l'appréciation de Turner et de la FDA.

Etudes	Appréciation des études (N = 74) par la FDA		
	Résultats positifs (N = 38)	Résultats négatifs (N = 24)	Résultats douteux (N = 12)
Publiées et en concordance avec l'appréciation de la FDA et Turner	37 (97%)	3 (12%)	0
Publiées mais avec une appréciation différente de la FDA et Turner	0	5 (21%)	6 (50%)
Non publiées	1 (3%)	16 (67%)	6 (50%)

la FDA, 51% des études seulement étaient dans ce cas. Dans l'autre moitié, les médicaments n'avaient pas l'effet escompté. De surcroît, si toutes les études positives, sauf une, ont donné lieu à publication dans la littérature scientifique, la majorité des études négatives est restée dans les tiroirs de la FDA. Les auteurs de la revue ne peuvent pas déterminer si ces erreurs d'interprétation résultent d'une faute des auteurs des articles ou des sponsors des études, ou d'une décision des éditeurs de ne pas publier certaines études, ou les deux. Le risque d'une appréciation fautive de la FDA n'est pas mentionné. Selon les principes de l'EBM, les médecins et les personnes traitées, devraient avoir accès à des expertises complètes et objectives dans la mesure où ils sont les premiers concernés. L'article de Turner et al. montre ce qu'il en est en matière d'antidépresseurs, mais en va-t-il de même pour d'autres médicaments?

A contrario, van Driel et al. (41) ont évalué un échantillon aléatoire de l'ensemble des synthèses de la Cochrane qui incluent des références à des *unpublished data only*. Ces données ne sont pas évaluées par les rédacteurs de revues, ni par d'autres experts au niveau contenu, et, pour ce motif, elles introduisent un biais potentiel pour l'ensemble des résultats de la méta-analyse. Seuls 11,9% des synthèses de la Cochrane incluent des références à des *unpublished data only*. Cependant, leur propre analyse montre que la recherche des études non publiées apporte peu d'éléments. En outre, 38% des références indiquées comme n'ayant pas été publiées sont quand même publiées. La qualité méthodologique de ces études non publiées, en particulier les données en provenance des firmes pharmaceutiques ou les résumés de symposia ou de congrès, est, en général, mauvaise ou non mentionnée. Les auteurs concluent qu'il semble donc peu utile de chercher des études non publiées, par ailleurs difficiles à localiser.

Une étude de Heres et al. (42) montre que dans 90% des études sponsorisées, le résultat est en faveur de l'antipsychotique du sponsor. Cependant, la méta-analyse récente de Davis et al. (43) a montré que l'efficacité observée ne semble pas être influencée par le sponsor.

4.3. L'évaluation critique de la validité et de l'intérêt (applicabilité) des résultats trouvés

La troisième étape de l'EBM consiste à évaluer de manière systématique la validité et l'intérêt des résultats des différents articles sélectionnés, et d'extraire les preuves qui sont à la base des décisions cliniques (10). Les recherches médicales publiées peuvent manquer soit de pertinence, soit d'une rigueur méthodologique suffisante pour être utilisées comme bases de décisions cliniques (18).

4.3.1. Hiérarchie des différents types d'étude

On distingue plusieurs niveaux de preuve dans un article scientifique. On peut établir une «hiérarchie» des différents types d'étude, établie en fonction de leur qualité méthodologique intrinsèque et donc du niveau de preuve (Figure 2, Tableau 3).

4.3.2. Méthodes d'évaluation

Lorsqu'un article apporte une information nouvelle et utile pour notre pratique, il est essentiel de pouvoir le lire de façon critique. L'équipe de travail aux Etats-Unis, l'Evidence-Based Medicine Working Group, dans une série d'articles du JAMA depuis 1993, mais également le CEBAM (Centre Belge d'Evidence-Based Medicine) sur son site, ont formulé un certain nombre de règles, disponibles sous forme de grilles d'évaluation, expliquant comment vérifier la validité d'une étude, identifier les résultats et décider de l'applicabilité des conclusions obtenues au patient concerné.

Cette lecture critique est par exemple celle du CEBAM, une démarche en trois temps qui comprend des étapes d'inspection, de palpation, et d'auscultation (22).

1. Inspection (dépistage)

- Le thème est-il intéressant pour ma pratique?
- Le journal est-il sérieux? Le journal est-il de qualité, est-il fiable? C'est le plus souvent le cas lorsqu'il procède à une revue par des pairs (*peer-review*), qui assurent la critique et les adaptations subséquentes dans la rédaction de l'article.

Figure 2: Hiérarchie des types d'étude en fonction de la qualité méthodologique intrinsèque (17; www.ebm.lib.ulg.ac.be; 35).

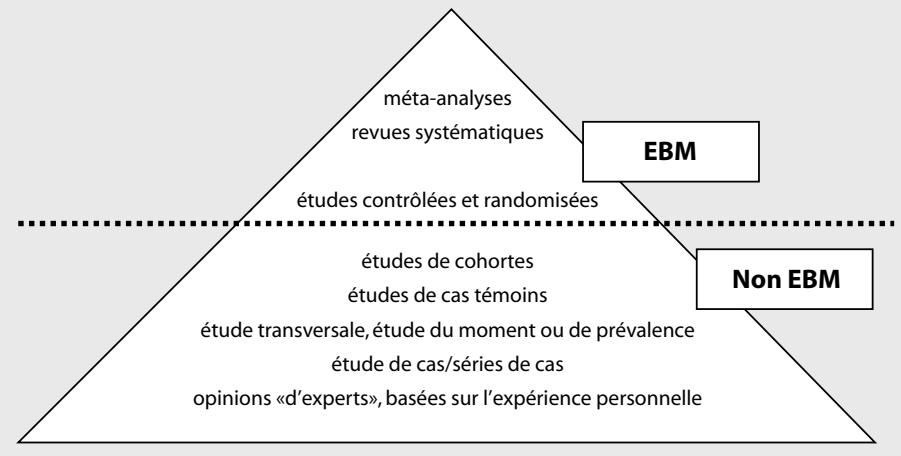


Tableau 3: Glossaire des types d'étude (44).

- **Opinions «d'experts»:** basées sur l'expérience personnelle.
- **Étude de cas/séries de cas (case study, gevalsonderzoek):** une étude d'observation non contrôlée au cours de laquelle une analyse détaillée de la problématique et de l'évolution de la maladie chez un patient particulier ou un nombre limité de patients ou de témoins est décrite.
- **Étude transversale, étude du moment ou de prévalence (cross sectional study, cross-sectioneel onderzoek, transversaal, prevalentie onderzoek):** forme d'étude d'observation épidémiologique, réalisée dans une population donnée, à un moment déterminé, dans le but de collecter des informations sur les facteurs de risque et/ou certaines autres données. Des exemples d'études transversales sont: détermination de la prévalence d'une maladie, survenue d'une maladie ou d'un risque (dépistage), étude de facteurs étiologiques.

- **Étude de cas témoins (case-control study, patiënt controle onderzoek):** le plus souvent, on compare un groupe de personnes présentant des signes d'une maladie précise à étudier (cas), à un groupe de personnes ne présentant pas ces caractéristiques (témoins). On mesure et compare l'exposition à un facteur de risque potentiel dans les 2 groupes. Le résultat relatif d'exposition est, dans une étude cas-témoins, estimé et exprimé sous forme d'*odds ratio*. Ces études sont surtout adaptées à des recherches étiologiques. Dans certaines maladies rares ou qui mettent longtemps à se développer, on peut, grâce à cette méthodologie, émettre des hypothèses sur une relation possible entre les facteurs de risque et la survenue de la maladie.

- **Études de cohortes (cohort study, cohort-onderzoek)**
 - une étude de cohorte rétrospective: concerne un groupe de personnes présentant une maladie ou des résultats précis (cas) (p. ex. les patients schizophrènes en rémission). Les caractéristiques et les informations antérieures établies lors d'une exposition précédente à un (des) éventuel(s) facteur(s) de risque sont comparées avec celles de personnes ne présentant pas la maladie ou le résultat (contrôles).
 - une étude de cohorte prospective: des personnes qui sont exposées ou non à un facteur de risque (tel qu'une substance nocive ou un comportement de vie) sont suivies pendant une longue période de temps (généralement plusieurs années). Au début de la période, les deux populations étudiées ne doivent pas présenter la dimension étudiée pour que l'on puisse calculer les incidences de cette dimension dans le groupe exposé et le groupe non exposé (par exemple, cancer du poumon, fumeurs versus non fumeurs).

- **Études contrôlées et randomisées (randomised controlled trial, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek):** les sujets sont répartis aléatoirement dans différents groupes d'évaluation. La comparaison se fait par rapport à un traitement de référence (standard) ou à un placebo.

- **Revue systématique:** une synthèse méthodologique suivant un protocole de recherche précis

- **Méta-analyse:** une synthèse méthodique dans laquelle les résultats d'études cliniques qualitativement comparables sont sommés (poolés) et recalculés. Cette technique permet de tirer des conclusions plus fiables sur l'efficacité d'interventions ou de traitements.

Exemple fictif

100 patients sont traités avec A ou B durant 1 an. On va voir combien de patients sont hospitalisés durant cette année.

- * **risque relatif (relative risk):** est le quotient de deux risques: $Re/Rc = 0,15/0,20 = 0,75$

	Hospitalisé	Non hospitalisé	
Groupe expérimental (p.ex. A) (n = 100)	15 (a)	85 (b)	100 (a+b)
Groupe contrôle (p.ex. B) (n = 100)	20 (c)	80 (d)	100 (c+d)
	35 (a+c)	165 (b+d)	200

Re (probabilité de l'événement dans le groupe expérimental = $a/a+b = 0,15$)

Rc (probabilité de l'événement dans le groupe contrôle = $c/c+d = 0,20$)

Dans une étude d'intervention, le risque relatif est une estimation de la probabilité que le résultat (p. ex. hospitalisation) dans le groupe expérimental soit autant de fois supérieur ($RR > 1$) ou inférieur ($RR < 1$) à celui observé dans le groupe contrôle. Dans l'exemple choisi, le groupe traité avec A aurait un risque de 0,75 par rapport au groupe traité avec B.

- * **la réduction relative de risque:** est calculée $(Re-Rc)/Rc = (0,15-0,20)/0,20 = -0,25$, ce qui signifie que le risque d'une hospitalisation serait diminué d'1/4 dans le groupe traité avec A.
- * **le nombre de patients à traiter (number needed to treat):** c'est le nombre nécessaire de patients à traiter durant une période spécifique (p. ex. 1 an) pour éviter un événement donné (p. ex. l'hospitalisation). Ce nombre équivaut à l'inverse de la réduction du risque absolu (1/risque absolu). La réduction du risque absolu est la différence entre les occurrences d'événements dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle ($15-20 = -5$). Le nombre de patients à traiter dans l'exemple est $1/-5 = -0,20$, donc 20 patients. Il est nécessaire d'assurer le traitement durant 1 an chez 20 patients pour que l'un d'entre eux échappe à l'hospitalisation durant cette année-là.
- * **précision du résultat:** elle est fréquemment exprimée par l'intervalle de confiance à 95% (95% CI), dont les limites inférieure et supérieure contiennent l'effet réel du traitement puisque c'est entre ces limites que serait observé 95 fois sur 100 le résultat de cette étude si elle était répliquée 100 fois dans des groupes différents. Dans ce cas la *p-value* est $< 0,05$. Plus l'intervalle de confiance est petit, plus la précision est grande. L'intervalle de confiance est d'autant plus petit que les patients recrutés ont été nombreux, que l'incidence de l'effet mesuré est élevée, que la mesure de cet effet est précise. En d'autres termes, 100 patients donnent un résultat plus précis que 10. Un effet de haute fréquence permet un résultat plus significatif qu'un effet très rare et une précision de mesure de cet effet plus exacte (un chiffre et non une gamme), même à une certitude plus haute.

Pour de plus amples informations nous référons aussi le lecteur à Neurone 2003, Vol 8, N° 9 (Supplément) (45).

- La question est-elle précise? Un titre d'article de recherche thérapeutique est de qualité lorsqu'il donne avec précision le type de traitement (quoi?), les caractéristiques des sujets qui en bénéficient (chez qui?) et l'objectif ou critère d'évaluation du paramètre (pour quoi?). Si le titre n'est pas assez précis, la lecture du paragraphe

«Méthodes» de l'abstract pourra apporter l'information recherchée.

2. Palpation (sélection)

Trois critères de qualité sont à vérifier: la randomisation, le double insu, et le suivi des patients.

- La randomisation: des thèmes de recherche, abordés par études non-randomisées puis

randomisées, ont souvent montré des résultats faussement plus favorables dans les études non-randomisées. Le but de la randomisation est de rendre, par le fait du hasard, les deux groupes (groupe placebo et groupe thérapeutique) identiques pour tous les facteurs connus et inconnus qui influencent le paramètre étudié. Dès lors, si les résultats diffèrent entre les deux groupes, l'effet observé pourra être attribué au traitement étudié.

- Le double insu (*double blind*). Le double insu permet, par l'ignorance qu'ont le patient et le médecin du traitement pris, d'éviter des biais dans l'observation des résultats.
- Le suivi des patients (*follow-up*): il importe de rechercher la proportion des patients qui n'ont pas pu être évalués en fin d'étude (*lost to follow-up*). Ces derniers patients peuvent en effet fort bien ne plus avoir été suivis soit parce qu'ils vont très bien, soit parce qu'ils ont très mal évolué, soit parce qu'ils sont perdus de vue. Le test ultime est de voir si le résultat d'une étude positive persiste si tous les patients perdus de vue dans le groupe traitement sont considérés comme ayant eu une évolution négative, alors que tous les patients perdus dans le groupe placebo sont considérés comme ayant eu une évolution positive. Existente aussi les problèmes suivants: des patients qui changent de groupe en cours d'étude; d'autres assignés au groupe placebo mais qui reçoivent l'intervention; d'autres assignés à l'intervention ne la recevant pas; certains enfin qui interrompent le traitement par manque d'adhésion.

3. Auscultation (analyse)

- Le critère principal (*primary endpoint*) doit être clairement identifié. Il importe de se méfier des substituts (*surrogate endpoints*) qui ne sont que des reflets imparfaits du véritable événement clinique que le traitement essaie de modifier. Ces substituts sont souvent des valeurs chiffrées.

- La taille du résultat observé peut s'exprimer de diverses manières (voir encadré "exemple fictif").

4.4. Appliquer les résultats dans la pratique clinique et au patient individuel

Cette dernière étape consiste en une réflexion finale et indispensable, qui aborde les aspects de généralisation, d'adéquation, et de rapport risques-bénéfices de l'étude.

- Cette étude est-elle généralisable à la pratique? C'est le cas si les sujets analysés dans l'étude ressemblent suffisamment aux patients que le clinicien soigne. D'où l'importance de lire les critères d'inclusion et d'exclusion, d'évaluer la sévérité de la maladie étudiée dans l'article et les caractéristiques principales des sujets.
- L'étude est-elle adéquate? Il importe que les critères d'analyse choisis dans l'article correspondent à ceux qui nous semblent essentiels pour la maladie envisagée. Les résultats doivent en effet être cliniques.
- Le traitement est-il bénéfique pour les patients traités? Les avantages probables du traitement compensent-ils favorablement ses complications possibles? Il faut à ce stade envisager les différentes conséquences du traitement (effets secondaires, surcroît de consultations, coûts...). Elles sont à confronter aux bénéfices potentiels. Une bonne synthèse est fournie par la réduction en risque absolu et le nombre de personnes à traiter pour éviter une complication ou un événement.

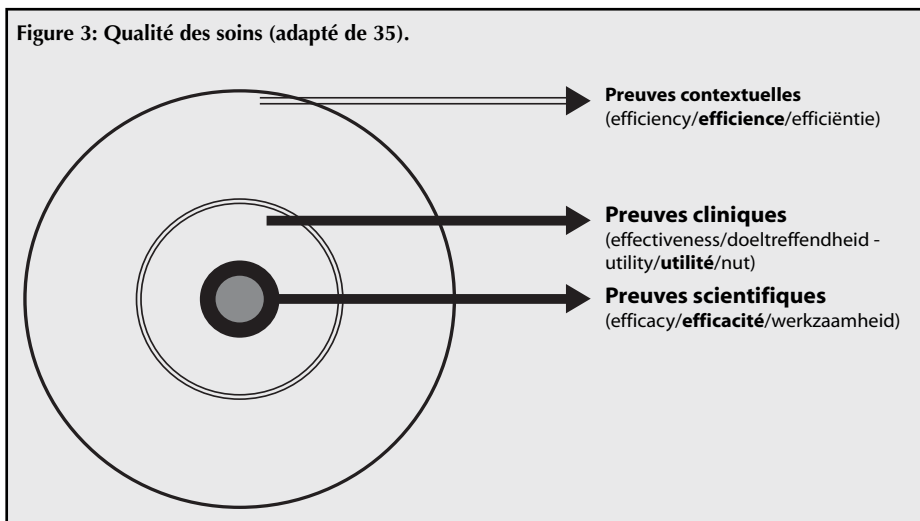
4.5. Le fossé entre «les preuves» et la pratique (35)

Une information concernant l'efficacité des traitements, reposant sur des preuves médicales solides, est la condition première pour toute pratique qui se veut basée sur des preuves. Cependant, il semble que la simple mise à disposition, au niveau de la pratique clinique, des résultats des études scientifiques (les faits ou les

preuves) n'améliore pas directement la qualité des soins. Le concept de «qualité des soins» est complexe et exige un abord beaucoup plus vaste. Une prise de décision en matière de soins aux patients doit se baser sur une connaissance solide de la pathologie et de sa prise en charge (preuves scientifiques), mais, selon van Driel (35), nous devons toutefois tenir compte du contexte spécifique des soins de santé et de la relation médecin-patient (preuves cliniques) en restant attentifs à une répartition efficiente et équitable des moyens disponibles (preuves contextuelles) (Figure 3).

Preuves cliniques

Les preuves médicales livrent des informations concernant l'efficacité (*efficacy*) d'une intervention dans un contexte contrôlé et sur un groupe de patients soigneusement sélectionnés. Dans la réalité, en pratique quotidienne, les patients sont des personnes avec leur propre contexte biopsychologique, culturel et socio-économique (voir plus loin, les limites de l'EBM), qui se présentent souvent avec plus d'une affection. Ils consultent des médecins qui, eux aussi, ont leurs propres aptitudes (par exemple en matière de communication), leurs convictions et leur empathie. En outre, en pratique quotidienne, la prise en charge des patients est moins intensément suivie que dans le cadre d'une étude clinique et ils sont moins adhérents au traitement qui leur est prescrit. Tous ces facteurs constituent le contexte des soins aux patients et interviennent au niveau de l'efficacité des interventions dans la vie de tous les jours, appelée efficacité pratique, efficacité clinique ou utilité (*effectiveness*). Pour juger de l'efficacité d'un antipsychotique, plusieurs indicateurs peuvent être considérés. L'étude CATIE a tenté de mesurer l'utilité des antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, quétiapine, rispéridone et ziprasidone) et du neuroleptique classique perphénazine (*effectiveness*). Dans cette étude, le nombre d'arrêts de traitement était utilisé comme mesure de l'efficacité clinique dans la pratique parce qu'il reflète l'évaluation de la médication tant par le patient que par le médecin. Les patients pouvaient arrêter la médication en raison d'effets indésirables (toxicité), d'absence d'efficacité, de la décision du patient ou du psychiatre (46,47). Une information concernant les preuves contextuelles nous aide à comprendre le hiatus entre efficacité et utilité. Selon van Driel (35), cette information ayant trait à l'utilité représente une réponse au besoin réel des cliniciens. Elle apporte en effet une réponse à leur question la plus importante: «Quel effet pour mes patients, dans ma pratique?». En dialoguant avec les patients à propos de leurs souhaits et de leurs conceptions peut-être erronées, en réservant l'attention nécessaire à leurs idées concernant leur santé, ces obstacles pourraient largement sauter et ouvrir ainsi la voie à une prescription plus rationnelle et basée sur les preuves.



Preuves contextuelles

Toutes les interventions efficaces et utiles ne peuvent être réalisées dans la pratique. Les budgets pour la santé sont limités et les décideurs doivent maîtriser les coûts et préserver une accessibilité pour tout citoyen. Les règlements, dont celui concernant le remboursement des médicaments, peuvent modifier fortement le comportement de prescription des médecins, certainement à court terme. De telles mesures sont généralement inspirées par un contrôle des coûts et il n'est pas toujours évident que ce principe corresponde à une prescription rationnelle, basée sur les preuves.

5. Les limites de l'EBM

La pratique de l'EBM a soulevé dans la communauté scientifique un certain nombre d'objections (5). Etant donné que la médecine est autant un art qu'une science, les principes de l'EBM présentée comme paradigme dominant, sont énergiquement combattus.

1. L'EBM est une approche réductionniste. L'approche factuelle de la maladie s'appuie sur des modèles statistiques où la maladie n'est plus envisagée du point de vue de l'individu, mais du point de vue de la population (5). L'outil principal, et le plus fiable, de production de données probantes (les études randomisées) est insensible à certaines données pourtant fondamentales pour le jugement clinique: les données contextuelles se rapportant à l'individualité des patients (48). Lorsqu'elles sont bien faites et que les cas cliniques sont appropriés, les études d'observation donnent aussi des résultats fiables et valides (49,50). De plus, la méta-analyse, combinant les résultats de diverses études contrôlées et randomisées pour un même problème de santé, engendre des problèmes de sur-représentation ou de sous-représentation de certains sous-groupes de la population générale visée, lorsque des critères d'inclusion/exclusion diffèrent d'une étude contrôlée à l'autre (51).

2. Dans de très nombreux domaines de l'activité clinique il n'existe pas d'études, ou celles qui sont disponibles ne sont pas représentatives des malades auxquels elles prétendent s'appliquer. Dès lors «ce qui peut être présenté comme blanc ou noir dans un article d'une revue scientifique peut rapidement devenir gris dans la pratique» (52,53).

3. Les informations valides et exactes d'aujourd'hui ne le seront peut-être pas dans le futur.

4. L'applicabilité de la science reste une conviction, largement répandue, mais pas nécessairement universelle. Tout d'abord, du point de vue de l'ethnopsychiatrie, on peut attirer l'attention sur les *culture-bound syndromes*: désordres dont l'apparence est modelée par le système culturel. Le fait le plus frappant est que ces syndromes

ne peuvent être désignés dans le système nosographique occidental (p.ex. *amok* et *latah* de Malaisie, *koro* des Malais et des chinois du Sud, *berserk* des anciens Vikings, le syndrome Indien, etc). L'existence de ces syndromes a posé à la psychiatrie la question de la relativité de ses conceptualisations. Les syndromes spécifiques d'une culture donnée sont généralement limités à des sociétés particulières ou à des zones de culture (54). Ensuite, il existe de par le monde une infinité de systèmes thérapeutiques efficaces. Ces systèmes ne sont en aucune manière réductibles à celui de l'EBM. Chaque culture dispose de ses manières propres de soigner les troubles psychiques (55-59). Par exemple, il y a un «système maghrébin des maladies et des traitements», où le savoir populaire distingue les «maladies pour l'hôpital», qui relèvent de la médecine moderne ou de l'EBM, et les «maladies pour les guérisseurs», qui relèvent des façons de faire traditionnelles. Entrent dans cette seconde catégorie les troubles dont l'origine est identifiée à un désordre dans les relations entre le monde visible et le monde invisible. Ce désordre peut avoir trois grandes causes: l'ensorcellement, le mauvais oeil, et les esprits malins ou djinns. Même lorsqu'ils sont bons et musulmans, les djinns ont leur caractère et sont ombrageux, colériques et revanchards: on peut les avoir froissés sans s'en rendre compte et subir leur vengeance, qui peut prendre toute sortes de formes, comme la psychose (60,61).

5. L'EBM rend obsolète le jugement clinique dans la mesure même où la recherche de données probantes remplace la capacité de juge-

ment du médecin et produit comme résultat des protocoles d'action clinique qui enlèvent potentiellement toute initiative aux médecins et au personnel soignant (5,62). Selon Jobin (5) une recommandation de pratique clinique peut contribuer à «mécaniser» les gestes diagnostiques et thérapeutiques. Cette critique est pertinente puisque l'EBM, selon Sackett et al. (18), comporte comme objectif propre de viser à l'intégration de l'expérience clinique du clinicien, des meilleures données probantes disponibles (18), et des desiderata du patient (11).

6. La médecine fondée sur le niveau de preuve ne rend pas compte de l'innovation, de la découverte, «c'est une méthode sans génie» (63).

7. Le temps nécessaire pour l'apprentissage et la pratique de la méthode est élevé.

8. Un minimum de matériel, de connaissances informatiques et statistiques est nécessaire. La connaissance de la méthodologie statistique est un préalable majeur à l'utilisation de l'EBM en pratique courante.

9. L'EBM pourrait s'imposer comme recommandations ou comme références médicales qui viseraient à normaliser et à encadrer rigoureusement la pratique médicale. Une telle approche comporte alors un risque de dérives juridiques ou économiques dès lors que l'EBM serait utilisée comme seule référence médicale opposable en cas de conflits. Tout médecin qui dérogerait à l'EBM pourrait dès lors être sanctionnable. Or, nous connaissons tous des situations cliniques où le praticien prend un risque face à une incer-

Tableau 4: Niveaux de preuve scientifique et puissance des recommandations (13).

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Puissance de la recommandation
Niveau 1	Grade A Preuve scientifique établie
Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés (risques alpha et bêta faibles) Analyse de décision basée sur des études bien menées	
Niveau 2	Grade B Présomption scientifique
Essais comparatifs randomisés de faible puissance (risques alpha et bêta élevés) Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	
Niveau 3	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Essais comparatifs non randomisés Etudes de cohortes	
Niveau 4	
Essais comparatifs avec série historique	
Niveau 5	
Séries de cas	
Risque alpha: risque de conclure à tort qu'une intervention est efficace alors que la différence observée n'est due qu'au hasard (faux positif). Risque bêta: risque de conclure à tort qu'une intervention est inefficace alors que l'étude n'était pas assez puissante pour démontrer son efficacité (faux négatif).	

titude ou prescrit en dehors des règles traditionnelles, non pas de manière irresponsable, mais en pesant le risque qu'il prend en regard d'un bénéfice attendu, prenant en compte la spécificité d'un patient et d'une situation.

6. Un exemple d'application de l'EBM: la qualité des recommandations cliniques et leur évaluation

Les recommandations constituent une source d'information importante pour la pratique. On ne peut plus imaginer les soins de santé occidentaux sans recommandations de bonne pratique médicale. Elles constituent un outil indispensable pour les médecins dans leur processus décisionnel. De nombreux individus et organisations ont formulé en pratique clinique des recommandations et des protocoles d'accord (24). La transposition du savoir en directives cliniques peut améliorer la qualité, le caractère adéquat et le rapport coût-efficacité (64). Il peut aussi être un outil pédagogique précieux (65).

Soulignons qu'une recommandation peut être de différents niveaux de qualité (voir aussi **Tableau 4**).

L'élaboration et la mise à jour des recommandations pour la pratique clinique nécessitent une démarche méthodologique rigoureuse et explicite pour aboutir à des recommandations valides et crédibles (66). Il n'est donc pas étonnant que le développement de l'EBM se soit tourné vers «des recommandations pour la pratique clinique» ou «guidelines» où ce travail est proposé directement au praticien, qui n'a plus qu'à ouvrir le document où toutes ses questions sont sentées être posées et avoir la meilleure réponse.

La grille AGREE propose une évaluation de la validité présumée des recommandations. L'évaluation inclut un jugement sur les méthodes utilisées pour l'élaboration, ainsi qu'une évaluation de la qualité de la formulation des recommandations. Elle est générique et peut être appliquée à tout type de recommandations quels que soient le problème de santé, l'intervention médicale ou le type de soins: diagnostic, prévention et promotion de la santé. Elle comprend 23 items qui sont organisés en 6 domaines (67,68) (**Tableau 5**).

7. EBM et schizophrénie

7.1. Cadre historique: exemples des pratiques non evidence-based dans la schizophrénie

Certains exemples historiques ont été largement mis en oeuvre en l'absence de preuves formelles: la lobotomie, l'insulino-thérapie et le concept «mère schizophrénogène». Leur emploi s'est progressivement raréfié pour diverses raisons, notamment l'absence de preuves quant à leur efficacité.

Tableau 5: Les domaines de la grille AGREE (Appraisal Guideline Research Evaluation Europe) (67,69).

- 1. Champ et objectif(s): concerne l'objectif global de la recommandation, les questions cliniques abordées et les groupes de patients cibles.**
 - Le (ou les) objectif(s) de la recommandation devrait(ent) être décrit(s) de façon détaillée et les bénéfices attendus en terme de santé devraient être spécifiques de la situation clinique.
 - Une description détaillée des questions cliniques traitées par la recommandation devrait être fournie.
 - La population cible visée par la recommandation devrait être clairement décrite. L'âge, le sexe, la situation clinique et les comorbidités devraient être précisés.
- 2. Participation des groupes concernés: examine dans quelle mesure la recommandation prend en considération les points de vue des utilisateurs potentiels.**
 - Les professionnels devraient être impliqués à un stade ou à un autre dans le processus d'élaboration de la recommandation.
 - Les expériences des patients et leurs attentes devraient être prises en compte dans l'élaboration de la recommandation.
 - Les utilisateurs cibles devraient être clairement définis dans la recommandation.
 - Une recommandation devrait avoir été testée pour validation complémentaire parmi des utilisateurs cibles avant sa publication.
- 3. Rigueur d'élaboration: décrit le processus de recherche et de synthèse des preuves scientifiques ainsi que les méthodes utilisées pour formuler les recommandations et pour les actualiser.**
 - Les détails de la stratégie de recherche des preuves scientifiques devraient être fournis, c'est-à-dire les mots clés utilisés, les sources consultées et la période couverte par la recherche de littérature.
 - Les critères d'inclusion ou d'exclusion des preuves scientifiques identifiées par la recherche devraient être fournis (p.ex. uniquement preuves provenant d'essais cliniques randomisés).
 - Il devrait y avoir une description des méthodes utilisées pour formuler les recommandations et pour parvenir aux décisions finales.
 - La recommandation devrait considérer les bénéfices des recommandations, leurs effets secondaires et leurs risques en terme de santé.
 - Il devrait y avoir un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent. Chaque recommandation devrait être associée à une liste de références sur lesquelles elle est basée.
 - Une recommandation devrait être soumise à un comité de lecture externe (comprenant des experts du domaine clinique ainsi que des experts en méthodologie) avant publication.
- 4. Clarté et présentation: étudie la formulation et le format des recommandations.**
 - Les recommandations sont précises et sans ambiguïté. Sur la base des preuves scientifiques disponibles, une recommandation devrait fournir une description concrète et précise de la prise en charge appropriée, de la situation et du groupe de patients cibles.
 - Les différentes options pour la prise en charge de la situation clinique devraient être clairement présentées.
 - Les recommandations clés devraient être facilement identifiables.
 - La recommandation devrait être accompagnée d'outils permettant son application.
- 5. Applicabilité: examine la prise en compte dans la recommandation de ses conséquences en terme d'organisation, de changement d'attitude et de coût lors de son application.**
 - Les changements organisationnels qui pourraient être nécessaires pour appliquer les recommandations devraient être discutés.
 - L'impact économique de l'application des recommandations a été examiné.
 - La recommandation propose des critères permettant le suivi de l'adhésion aux recommandations et/ou la réalisation d'audit.
- 6. Indépendance éditoriale: concerne l'indépendance d'une recommandation et l'identification des possibles conflits d'intérêts au sein du groupe d'élaboration.**
 - Il devrait être clairement indiqué que les opinions ou les intérêts des organismes financiers auraient influencé les recommandations finales.
 - Il devrait y avoir un énoncé explicite indiquant que tous les membres du groupe de travail ont déclaré l'existence ou non d'un conflit.

7.2. Pratiques evidence-based dans la schizophrénie

7.2.1. Les antipsychotiques (AP)

Les antipsychotiques constituent la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie. Sur base de plusieurs études et de nombreuses revues systématiques et méta-analyses (entre autres par la *Cochrane Collaboration*), du guide du *National Collaborating Centre for Mental Health* et de NICE, on peut tirer les conclusions suivantes.

- Les antipsychotiques de seconde génération sont au moins aussi efficaces que les neuroleptiques conventionnels dans le traitement des symptômes positifs (70-83), mais

s'accompagnent de moins d'effets indésirables extrapyramidaux (70-72, 74-83). Quant à ceux-ci, ils constituent une source majeure de non-adhésion (81,84).

- Certaines études montrent une plus grande efficacité sur les symptômes négatifs (85-87), dépressifs (88-91), et cognitifs (92-97) avec les antipsychotiques de seconde génération par rapport aux neuroleptiques conventionnels (98). De plus, ils ont permis d'augmenter la qualité de vie (99-101), et de réduire les coûts globaux de traitement en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels (102). En général, il semble que la littérature ne permette pas de déga-

ger de façon concluante des avantages économiques préférentiels pour l'un ou l'autre antipsychotique de seconde génération (102).

- Bien que les antipsychotiques de seconde génération présentent, notamment sur le plan neurologique, un profil d'effets secondaires plus favorable, des problèmes spécifiques ont été rapportés (81) tels qu'une prise de poids (103), un allongement du QTc (104), et un risque accru de diabète (105).
- Il n'est pas prouvé que les antipsychotiques de seconde génération, autres que la clozapine, diffèrent entre eux quant à leur efficacité (70,106-110).
- Bien que la polymédication antipsychotique soit encore utilisée, après 40 ans, il manque des données probantes pour soutenir cette stratégie de traitement controversée (3).

A partir des principes de l'EBM, nous avons construit le **tableau 6**, et indiqué sur quels niveaux de preuve les différentes positions concernant les antipsychotiques de seconde génération s'appuient.

Bien que la médication antipsychotique ait démontré son efficacité pour le traitement des psychoses, les interventions psychologiques auprès des personnes qui en souffrent ont encore un rôle important à jouer. Les chiffres varient mais un cinquième à un tiers de tous les schizophrènes n'éprouvent qu'une amélioration clinique limitée sous traitement par antipsychotique (111). Du point de vue de l'EBM, la thérapie cognitivo-comportementale et l'*Assertive Community Treatment* (ACT) semblent particulièrement intéressantes.

7.2.2. La Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC)

Globalement, la TCC a pour objectif une meilleure adaptation à l'expérience psychotique, au point de vue cognitif, comportemental et affectif. Ces thérapies reposent en bonne partie sur l'adoption par le patient d'un nouveau modèle explicatif de la psychose, soit le modèle vulnérabilité-stress (112).

7.2.2.1. INSERM (c)

Selon le "rapport collaboratif INSERM, trois thérapies évaluées" de 2004, rédigé par huit experts de diverses opinions, après examen des données durant un an et demi, la réhabilitation psychosociale des états psychotiques bénéficie clairement des approches comportementales. Au total, 4 méta-analyses ont été retenues (113-116).

7.2.2.2. Cochrane

La revue du groupe Cochrane reprend 19 essais randomisés qui comparent la TCC à un traitement standard. Les auteurs retrouvent finalement peu d'avantages significatifs pour la TCC, tandis que, selon la même revue, la TCC se révèle un traitement adjuvant prometteur, au moins à court

terme (117), mais encore insuffisamment évalué. La revue est cependant critiquable car elle mélange des études dont les objectifs étaient initialement différents.

7.2.2.3. Méta-analyses dans la littérature

Selon une revue récente de 16 méta-analyses rigoureuses (118), la thérapie comportementale et cognitive se révèle un traitement adjuvant prometteur (118,119), dont l'efficacité à long terme a été démontrée dans la prise en charge de la schizophrénie (118). Plusieurs méta-analyses et études randomisées ont démontré un effet positif modéré ou majeur sur la sévérité des symptômes positifs (119-125), des symptômes négatifs

Globalement, l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération est comparable à celle des neuroleptiques conventionnels, voire supérieure sur certaines dimensions (négative, dépressive et cognitive).

(125,126), des idées suicidaires (127), et du fonctionnement quotidien (120,125). La revue de Tarrier & Wykes (119) de 20 études randomisées contrôlées démontre que l'évidence de la TCC est la plus grande pour les patients chroniques, alors qu'elle est actuellement utilisée dans la prise en charge de la psychose aiguë et de la prévention de la rechute. La TCC aurait un impact économique positif, en réduisant la durée de l'hospitalisation (128).

La méta-analyse de Mojtabai et al. (129), portant sur 106 études, est centrée sur les effets d'une combinaison du traitement psychosocial avec un traitement pharmacologique dans la prise en

charge de la schizophrénie. Cette méta-analyse comparant les traitements combinés par rapport au traitement pharmacologique seul laisse entrevoir une efficacité légèrement supérieure d'un traitement combiné (124,129).

7.2.2.4. APA

Selon l'APA (130), durant la phase stable, la TCC est recommandée avec un niveau modéré de confiance clinique.

7.2.2.5. Grade de recommandation (A,B,C)

Dans le livre de Cottraux (131), «Les thérapies comportementales et cognitives», la TCC pour la schizophrénie en période aiguë reçoit le grade B. Le **tableau 7** laisse entrevoir la catégorisation des recommandations sur la TCC d'après la classification du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

7.2.3. L'Assertive Community Treatment (ACT)

L'ACT est un modèle de services développé par Stein, Test et leurs collègues dans les années 1970 (133). Les éléments suivants sont essentiels (134,135): équipe pluridisciplinaire, nombre de clients par intervenant limité (*low client/staff caseloads*), services individualisés, contacts dans la communauté, accès rapide aux services (services disponibles 24h/24), gestion des médicaments (évaluation, choix et dosage approprié), attention particulière aux activités de la vie quotidienne, intégration des services (traitement, réadaptation et soutien), approche d'équipe, durée illimitée des services, assistance professionnelle et psychoéducation/soutien aux familles. Les services sont destinés aux personnes aux prises avec un trouble mental grave. La majorité de ces personnes ont un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizo-affectif ou de trouble bipolaire (134). Sur le plan des coûts, le traitement assertif dans la communauté permettrait de déployer les ressources avec une flexibilité telle que le nombre de jours d'hospitalisation diminue (136).

Tableau 6: Grade de recommandation concernant les antipsychotiques de seconde génération.

Antipsychotiques de seconde génération	Grade de recommandation
Au moins aussi efficaces que les neuroleptiques conventionnels	A (1a)
Moins d'effets indésirables extrapyramidaux que les neuroleptiques conventionnels	A (1a)
Efficacité sur les symptômes négatifs	A (1a)
Réduisent les coûts globaux de traitement en comparaison avec les neuroleptiques conventionnels	A (1a)
Ne diffèrent pas entre eux quant à leur efficacité	A (1a)
Polymédication n'est pas efficace	A (1a)
Efficacité sur les symptômes dépressifs	A (1b)
Efficacité sur les symptômes cognitifs	A (1b)
Efficacité sur la qualité de vie	A (1b)

Grade A: recommandation fondée sur un niveau de preuve 1 (niveau 1a: revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés; 1b: un essai contrôlé au moins), sans extrapolation

Tableau 7: Catégorisation des recommandations sur la TCC d'après la classification du *National Institute for Clinical Excellence* (132).

L'efficacité de la TCC	Grade de recommandation
Option du traitement pour la schizophrénie	A
Option du traitement pour les symptômes psychotiques persistants	A
Option du traitement pour le développement de la conscience morbide	B
Option du traitement au long terme des symptômes dépressifs	B
Option du traitement pour le manque d'adhésion	C

Grade A: Recommandation fondée sur un niveau de preuve 1 (niveau 1a: revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés; 1b: un essai contrôlé au moins), sans extrapolation.

Grade B: Recommandation fondée sur un niveau de preuve 2 (niveau 2a: au moins un essai contrôlé de bonne qualité, non randomisé, niveau 2b: au moins une bonne étude quasi expérimentale, comme une étude de cohorte), ou 3 (niveau 3: études descriptives non expérimentales de bonne qualité, études cas-témoins, séries de cas), ou extrapolée d'un niveau de preuve 1.

Grade C: Recommandation fondée sur un niveau de preuve 4 (niveau 4: rapports de comités d'experts ou opinions et/ou expériences cliniques d'experts reconnus), ou extrapolée de niveaux de preuve 1, 2, ou 3.

Tableau 8: Catégorisation des recommandations sur l'ACT d'après la classification du *National Institute for Clinical Excellence* (132).

L'efficacité de l'ACT	Grade de recommandation
Option du traitement pour la schizophrénie	B
Patients atteints de schizophrénie et sans domicile fixe	B

Grade B: Recommandation fondée sur un niveau de preuve 2 (niveau 2a: au moins un essai contrôlé de bonne qualité, non randomisé, niveau 2b: au moins une bonne étude quasi expérimentale, comme une étude de cohorte), ou 3 (niveau 3: études descriptives non expérimentales de bonne qualité, études cas-témoins, séries de cas), ou extrapolée d'un niveau de preuve 1.

Tableau 9: Catégorisation des recommandations sur les interventions familiales d'après la classification du *National Institute for Clinical Excellence* (132).

Efficacité des interventions familiales	Grade de recommandation
Option du traitement pour prévenir la rechute	A
Option du traitement pour les symptômes persistants	A
Durée du traitement > 6 mois et le traitement doit inclure > 10 sessions de traitement	B

Grade A: Recommandation fondée sur un niveau de preuve 1 (niveau 1a: revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés; 1b: un essai contrôlé au moins), sans extrapolation.

Grade B: Recommandation fondée sur un niveau de preuve 2 (niveau 2a: au moins un essai contrôlé de bonne qualité, non randomisé, niveau 2b: au moins une bonne étude quasi expérimentale, comme une étude de cohorte), ou 3 (niveau 3: études descriptives non expérimentales de bonne qualité, études cas-témoins, séries de cas), ou extrapolée d'un niveau de preuve 1.

7.2.3.1. Cochrane

Une revue systématique réalisée par la *Cochrane Collaboration* (137) a repris les études randomisées contrôlées comparant l'orientation vers une prise en charge dans une structure de soins de proximité au suivi habituel en ambulatoire, à la réinsertion faite par l'hôpital ou à la coordination de soins personnalisés. Selon les conclusions de cette revue, cette approche, ciblée sur les patients fréquemment hospitalisés, permettrait de réduire le nombre et la durée des hospitalisations et d'améliorer la satisfaction des patients. En

comparaison avec des services habituels, l'ACT réduit les coûts d'hospitalisation mais pas le coût global des soins et des services.

7.2.3.2. Méta-analyses dans la littérature

De tous les modèles de suivi communautaire (*case management*), le modèle ACT est celui pour lequel il y a eu le plus de recherches évaluatives. Diverses études, y compris des méta-analyses, concluent que l'ACT diminue la fréquence et la durée des hospitalisations psychiatriques, tout en augmentant la stabilité résidentielle. Cette appro-

che de traitement aiderait également à améliorer de façon modérée les symptômes et la qualité de vie subjective (135,137-141). Les résultats de la méta-analyse de Coldwell & Bender (135) dans l'*American Journal of Psychiatry*, totalisant 5 775 sujets, démontrent que ce type d'intervention réduit la probabilité de se trouver sans domicile fixe (*reducing homelessness*) en plus de minimiser la sévérité des symptômes de la personne atteinte de maladie mentale.

7.2.3.3. APA

Selon l'APA (130), l'ACT est recommandé avec un degré substantiel de confiance.

7.2.3.4. Grade de recommandation (A,B,C)

Le **tableau 8** laisse entrevoir la catégorisation des recommandations sur l'ACT d'après la classification du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE).

7.2.4. Emotion exprimée (EE) et thérapies familiales

Le concept d'EE (emotion exprimée) de Leff fait référence à une émotion caractérisée par un surinvestissement (tant l'hyperimplication que l'hyperintervention), une hostilité et une critique excessive négative ou des commentaires dénigrants des membres de la famille à l'égard du patient (142-145). Diverses recherches indiquent qu'environ 50% des patients réintégrant des familles à EE élevée rechuteront au cours des neuf mois suivants, contre 21% parmi les patients réintégrant des environnements à EE faible (146-148). Cela peut être abordé lors de discussions avec la famille et des programmes ont été élaborés dans ce but. Dans certaines familles, on a donc finalement opté pour le maintien de la cohabitation; dans d'autres, un processus de séparation assistée peut être conseillé (149). Les interventions psychosociales dans la famille visent les objectifs suivants:

- la construction d'une alliance avec les membres de la famille qui soutiennent le patient;
- la réduction de l'ambiance hostile (par la diminution du stress et du fardeau des proches) permettant ainsi une amélioration du climat émotionnel;
- le renforcement de la capacité des proches à anticiper et à résoudre les problèmes;
- la réduction des expressions de colère et de culpabilité;
- le maintien d'attentes raisonnables concernant la performance du patient;
- l'encouragement des proches à établir et garder des limites appropriées tout en développant certains degrés de séparation dans la mesure du possible;
- l'obtention d'un changement souhaitable dans les systèmes de comportements et de croyances des proches (142).

7.2.4.1. Cochrane

Dans la revue systématique réalisée par la *Cochrane Collaboration* (142), 43 études rando-

misées ont été retenues. Selon cette revue, les thérapies familiales pourraient réduire les taux de rechute (RR 0,71; IC 0,6-0,8), l'incidence des réhospitalisations (RR 0,78; IC 0,6-1), ainsi que l'amélioration de l'adhésion au traitement pharmacologique (RR 0,74; IC 0,6-0,9) chez le membre de la famille atteint de schizophrénie. Ce type d'intervention familiale ne prévient pas la tendance des personnes et des familles à interrompre la prise en charge (142).

7.2.4.2. Méta-analyses dans la littérature

Diverses méta-analyses se sont focalisées sur l'évaluation des approches familiales de la schizophrénie. L'appréciation des résultats se fait à partir du nombre et de la fréquence des réhospitalisations, des rechutes symptomatiques, parfois à partir du comportement social et des habiletés sociales. Dans ces méta-analyses (124,150-152), portant sur des patients atteints de schizophrénie, il apparaît que le taux de rechute et de réhospitalisation est très nettement plus faible chez les patients ayant bénéficié d'une thérapie familiale que chez ceux qui bénéficiaient seulement d'une médication. La méta-analyse de Pitschel-Walz et al. (151), portant sur 25 études d'intervention, met en évidence une diminution de 20% du taux de rechute. Si les interventions familiales durent plus de 3 mois, l'effet est particulièrement marqué. Par ailleurs, différents types d'interventions familiales ont des résultats similaires. La méta-analyse de Mari & Streiner (152) souligne que si

le taux de rechutes s'accroît avec le temps, il est nettement plus élevé dans les groupes contrôle. A 9 mois, les pourcentages oscillent entre 6 et 41% pour les thérapies familiales, et entre 29 et 65% pour les groupes contrôle; à 2 ans, les pourcentages oscillent entre 14-33% et 59-83% respectivement. L'adhésion à la prise de médicaments est nettement améliorée lors des interventions familiales (142,150). Toutefois, il semble que la littérature scientifique ne permette pas de confirmer l'efficacité de cette intervention pour les patients ayant un premier épisode: à ce moment l'évidence est limitée et contradictoire (153).

7.2.4.3. Grade de recommandation (A,B,C)

D'après la *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), les interventions familiales devraient être à la disposition des familles de patients atteints de schizophrénie pour réduire les symptômes, prévenir les rechutes, et améliorer la

Le développement des recommandations est un travail qui demande une grande rigueur scientifique. C'est une démarche qui s'inscrit dans le cadre d'une Evidence-Based Medicine.

conscience morbide et l'adhésion au traitement pharmacologique (132) (voir aussi **Tableau 9**).

7.3. Evaluation des recommandations basées sur l'EBM

Diverses recommandations ont été établies afin d'améliorer la qualité de la prise en charge dans la schizophrénie, dont celles de l'APA (*American Psychiatric Association*), du PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*), et du NICE (*National Institute for Clinical Excellence*).

Il convient d'examiner si ces recommandations ont été développées suivant une méthode correcte. Les recommandations de bonne pratique doivent être basées sur une analyse précise et exhaustive de la littérature, permettre d'identifier la qualité des études sur lesquelles elles sont basées, et relater la manière dont les études ont été synthétisées. De plus, elles doivent être disponibles et facilement accessibles aux lecteurs. Enfin, il convient d'indiquer clairement sur quels niveaux de preuve scientifique les recommandations s'appuient (154).

Les recommandations concernant la prise en charge de la schizophrénie dans 24 pays ont été évaluées par Gaebel et al. (68) au moyen de l'instrument AGREE (**Tableau 10**).

En général, la qualité méthodologique, sur base des critères de la grille AGREE, était modérée pour la plupart des recommandations. La qualité

Tableau 10: Qualité d'une sélection de recommandations cliniques dans la prise en charge de la schizophrénie, évaluée par la grille AGREE (68).

RPC	AGREE domaine (pourcentage du score maximal possible)						Score total AGREE
	champ et objectif(s)	participation des groupes concernés	rigueur d'élaboration	clarté et présentation	applicabilité	indépendance éditoriale	
NICE version 2003	100	75	100	75	89	100	90
APA version 2004	100	42	86	92	33	83	71
RANZCP version 2003	89	58	57	67	44	67	62
SIGN version 1998	33	25	81	67	33	100	58
PORT version 1998	78	42	62	58	44	50	55
ANAES version 1994	33	17	19	33	11	67	26
PATN version 1998	33	17	14	25	0	17	17

RPC = Recommandations pour la pratique clinique; NICE = *National Institute for Clinical Excellence*; APA = *American Psychiatric Association*; RANZCP = *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*; SIGN = *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; PORT = *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*; ANAES = Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé; PATN = *Psychiatric Association of The Netherlands*

Tableau 11: Comparaison de la rigueur scientifique «Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia» de l'APA avec les recommandations du PORT, l'Expert Consensus Guideline series «Treatment of schizophrenia», et le Texas Medication Algorithm Project (154).

Rigueur scientifique	APA, version 1997	PORT, version 1997	Expert Consensus Guideline series «Treatment of schizophrenia»	Texas Medication Algorithm Project
Revue de la littérature structurée avec des critères d'inclusion ou d'exclusion spécifiques	Oui	Oui	Non	Non
Spécification des critères pour identifier la qualité des études	Non	Oui	Non	Non
Spécification du comment l'évidence a été synthétisée	Oui (opinion d'experts)	Non	Oui (utilisation d'une méthode quantitative pour synthétiser l'opinion d'experts)	Non
Indication des niveaux de preuve scientifique des recommandations	Oui	Oui	Non	Non

Tableau 12: Adhésion aux recommandations du PORT concernant l'utilisation de la comédication dans la schizophrénie (157).

Comédication	Adhésion aux recommandations du PORT (%)
Anticholinergiques	65,4
Antidépresseurs	55,9
Anxiolytiques	49,0
Stabilisateurs de l'humeur	51,9

méthodologique était la plus haute pour le NICE, suivie par l'APA et le RANZCP. Les recommandations du NICE sont spécifiquement caractérisées par une grande rigueur d'élaboration et une large applicabilité. Les recommandations sont *evidence-based*: il y a une description claire du processus de synthèse des preuves, et le lien entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent est bien explicité (en général, seules 9 recommandations pour la prise en charge de la schizophrénie ont rapporté un lien explicite entre les diverses recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent!). Néanmoins, la clarté des recommandations du NICE est moindre que celles de l'APA. De même, Milner & Valenstein (154) ont comparé la rigueur scientifique, la compréhensibilité, et l'applicabilité des recommandations de l'APA (version 1997), du PORT (version 1997), de l'Expert Consensus Guideline, et du TMAP (Texas Medication Algorithm Project) (Tableau 11). A titre d'exemple, ce tableau ne reprend que l'élément «rigueur scientifique».

7.4. Adhésion aux recommandations cliniques dans la schizophrénie

7.4.1. Incidence de l'adhésion aux recommandations cliniques

Plusieurs études (155-158) ont essayé de déterminer comment les recommandations concernant la prise en charge de la schizophrénie ont été

appliquées. L'étude de Leslie & Rosenheck (158), par exemple, met en évidence que l'adhésion aux recommandations du PORT (version adaptée de celle de 1998, mais avant la publication de la version 2003) concernant la posologie adéquate, semble faible: 62,1% des patients seulement reçoivent la posologie recommandée. Ce chiffre ne diffère pas de manière significative des données recueillies dans les études de Lehman et al. (155) (62%) et de Rosenheck et al. (156) (74%). Peuskens et al. (159), dans une étude d'observation prospective et naturalistique de grande envergure (13 hôpitaux psychiatriques) sur les troubles psychotiques en Belgique, ont régulièrement évalué tous les patients psychotiques hospitalisés (N = 1.075) à l'aide du PECC (d). L'étude de Peuskens et al. (159) nous laisse entrevoir que les doses prescrites par les psychiatres belges aux patients présentant un premier épisode semblent légèrement plus hautes que celles proposées dans les recommandations de consensus international (l'intervalle de doses préconisé était de 2-4mg d'équivalents RIS pour les antipsychotiques de la 2^e génération et de 3-5mg d'équivalents HAL pour les neuroleptiques conventionnels). Environ 40% des patients présentant un premier épisode reçoivent des doses plus élevées (> 4mg d'équivalents RIS pour les antipsychotiques de la 2^e génération et > 5mg d'équivalents HAL pour les neuroleptiques conventionnels). Les doses administrées aux patients chroniques et réfractaires au

traitement sont situées dans ou à la limite des intervalles conseillés (4-6mg d'équivalents RIS pour les antipsychotiques de la 2^e génération et 5-10mg d'équivalents HAL pour les conventionnels). Environ 40% des patients réfractaires et un quart des patients chroniques reçoivent des doses plus élevées. Selon la même base de données du projet PECC, la comédication est encore fréquente lors des hospitalisations. Concernant la comédication, les patients présentant un premier épisode reçoivent en moyenne 3,1 médicaments différents; les patients chroniques et réfractaires en moyenne 3,8. Bien que la dose moyenne ne dépasse pas les limites proposées, près de 40% des patients reçoivent des doses plus élevées. La polymédication est également fréquente chez les patients chroniques (26,8%) et réfractaires (29,2%), mais moins importante chez les patients présentant un premier épisode (20,2%). L'association de neuroleptiques conventionnels et d'antipsychotiques de la 2^e génération reste donc pratique courante, alors qu'elle n'est pas conseillée. Les directives actuelles proposent d'y avoir recours uniquement de manière très prudente, même en cas d'échecs antérieurs (3). L'utilisation différentielle des anticholinergiques en fonction du traitement antipsychotiques démontre que le risque d'EPS augmente lorsque les nouveaux antipsychotiques sont combinés à des antipsychotiques conventionnels, même lorsque ces derniers ne sont utilisés que pour la sédation.

Le recours à la comédication chez des patients souffrant de troubles psychotiques est une pratique largement répandue, sans qu'il soit possible pour autant d'en argumenter l'efficacité de façon suffisamment scientifique (4,157,160). Buchanan et al. (157) ont effectué une étude (N = 344) pour évaluer l'adhésion aux recommandations du PORT concernant l'utilisation de la comédication. Le tableau 12 laisse entrevoir les pourcentages d'adhésion aux recommandations du PORT concernant l'utilisation de la comédication dans la schizophrénie. Selon la comédication utilisée, le taux d'adhésion aux recommandations oscille entre 49% et 65%.

7.4.2. Corrélation aux caractéristiques des psychiatres et des patients

Certaines études se sont particulièrement attardées à mieux comprendre le faible taux d'adhésion aux recommandations chez les médecins. Young et al. (161) ont essayé de circonscrire les caractéristiques des psychiatres qui sont déterminantes dans leur adhésion aux recommandations dans la prise en charge de la schizophrénie. Les auteurs ont mené une enquête auprès des psychiatres affiliés à la VHA (Veterans Health Administration). 696 médecins ont complété le questionnaire. Cette enquête visait à connaître le comportement en matière de prescription d'antipsychotiques, plus particulièrement concernant deux pratiques recommandées par des

groupes comme l'APA (*American Psychiatric Association*) et le PORT (*Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*, version 2004):

- les antipsychotiques de seconde génération devraient être utilisés en première intention chez les patients avec un premier épisode de schizophrénie;
- la prescription des antipsychotiques devrait se faire à une dose standardisée.

Ils ont montré que les profils de prescription pouvaient varier en fonction de l'âge (l'adhésion est plus haute chez les psychiatres à la mi-carrière en comparaison avec les médecins en début et en fin de carrière), du sexe (l'adhésion est moindre chez les femmes), de la proportion dans la pratique clinique des patients atteints de schizophrénie (l'adhésion est plus haute chez les psychiatres qui comptent plus de 50 schizophrènes dans leur pratique clinique), de l'accessibilité d'informations basées sur des preuves, et du degré de spécialisation. Leslie & Rosenheck (158) ont analysé l'effet des caractéristiques des patients sur les modalités de prise en charge. Ils ont trouvé que certains facteurs liés aux patients (âge, sexe, et co-morbidité) influencent l'adhésion aux recommandations du PORT concernant la posologie. L'adhésion des psychiatres était moindre pour les patients âgés, les patients féminins, et les patients présentant une co-morbidité et recevant un traitement avec des neuroleptiques conventionnels.

Buchanan et al. (157) ont essayé de circonscrire les variables démographiques (âge, sexe, ethnicité) et cliniques (diagnostic, durée de la maladie, abus de substances) et les symptômes (positifs, dépressifs) et mesures du degré de fonctionnement (social, professionnel) influençant l'adhésion aux recommandations concernant l'utilisation de la co-médication dans la prise en charge de la schizophrénie. Les auteurs ont montré que l'ethnicité et le diagnostic étaient les seules variables démographiques et cliniques, associées significativement à une meilleure adhésion aux recommandations concernant l'utilisation de la co-médication. Concernant les stabilisateurs de l'humeur, les caucasiens ont plus de chance de recevoir une prescription appropriée que les non caucasiens. La prescription était également plus appropriée chez les patients présentant des symptômes positifs et dépressifs moins persistants.

8. Conclusion

L'émergence de l'EBM a le mérite de nous interroger sur la médecine telle que nous l'apprenons et la pratiquons. Elle permet d'apporter à des praticiens une actualisation du savoir scientifique médical et constitue de ce fait un des éléments de l'arsenal du médecin (162).

Les exigences de l'EBM ne diminuent en rien l'importance de l'expérience professionnelle du clinicien puisqu'il reste maître de toutes les décisions qui concernent son patient (9). La re-

cherche d'un traitement efficace commence toujours par l'observation individuelle du clinicien. C'est lui qui, grâce à son sens clinique, va extraire de l'anamnèse, de l'état clinique et des examens complémentaires les éléments qui lui permettront de formuler un diagnostic. Le traitement qu'il va choisir dépendra également de sa propre expérience et de celle de ses confrères, exprimées sous forme de recommandations tirées de la littérature officielle. Dans le domaine de la schizophrénie, de nouvelles études sont nécessaires, en vue de préciser le degré de certitude des techniques utilisées dans les différents champs d'application. Elles permettront sans doute aussi de mieux sélectionner les recommandations adéquates.

Notes

- a. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268(17):2420-2425.
- b. Les habitants des pays de l'Union Européenne ne sont pas tous égaux en ce qui concerne l'accès gratuit à la Cochrane Library. Alors que certains pays ou certaines régions ont déjà pris à leur charge le prix de l'accès à la Cochrane Library, permettant ainsi à leurs habitants de ne pas payer les droits pour accéder aux revues Cochrane dans leur intégralité, d'autres n'ont pas encore franchi ce pas. En Belgique, l'accès est limité à certaines instances académiques.
- c. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (France).
- d. PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) est un instrument qui a été récemment mis au point pour l'évaluation et le suivi des patients psychotiques tant ambulatoires qu'hospitalisés. Cet instrument permet d'évaluer précisément et longitudinalement différents domaines pertinents pour le patient et pour la planification et l'évaluation d'interventions.

Références

1. Schuster MA, McGlynn EA, Brook RH. How good is the quality of health care in the United States? *Milbank Q* 1998;76(4):517-63.
2. Hirsch SR, Barnes TR. Clinical use of high-dose neuroleptics. *Br J Psychiatry* 1994;164(1):94-6.
3. Floris M, Masson AM, De Nayer A, Domken AM, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Delatte B, Pirson O, Stillemans E, Detraux J. Antipsychotische polyfarmacie bij schizofrenie. *Neuron* 2008;13(4) (Suppl.).
4. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, Dubois V, Gillain B, Delatte B, Floris M, Mallet L, Stillemans E, Pirson O, Detraux J. La comédication dans la schizophrénie. *Neuron* 2008;13(7) (Suppl.).
5. Jobin G. La médecine basée sur les données probantes. Quelle place pour l'éthique? [http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/eb5eb998e77e43e3c1256f9b0067beac/\\$FILE/15.pdf](http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/eb5eb998e77e43e3c1256f9b0067beac/$FILE/15.pdf).
6. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-5.
7. Pestiaux D. La médecine basée sur les évidences.

Louvain Med 1998;117:S283-8.

8. Norcross JC, Beutler LE, Levant RF (Eds) (2006). Evidence-based practices in mental health. Debate and dialogue on the fundamental questions. American Psychological Association, Washington DC.
9. Duc G. Les méfiances du clinicien à l'égard de l'«evidence-based medicine». *Forum Med Suisse* 2001;26:692-3.
10. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995;310(6987):1122-6.
11. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (2000). Evidence based medicine: how to practice and teach EBM (2nd Ed.). London: Churchill Livingstone.
12. Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J (2007). Evidence-based practice workbook. Bridging the gap between health care research and practice (2nd Ed.). Blackwell Publishing.
13. Perrier A, Similowski T. Une série sur la médecine factuelle («evidence-based medicine»): mais pour quoi faire? A series on evidence-based medicine: objectives. *Rev Mal Respir* 2002;19:395-8.
14. Jauzein F (2005). Evidence based medicine: la médecine basée sur des faits prouvés. <http://www.ebm-journal.presse.fr>.
15. Dufour J-C. De la recherche clinique à l'evidence-based medicine: les guides de bonne pratique clinique. Séminaire méthodologique «dossier médical et recherche clinique» ORAN 2006.
16. Colin R. Médecine basée sur les preuves et éducation médicale. *Pédagogie Médicale* 2001;2(2):69-70.
17. Vitenberg J (2007). Epistémologie médicale de la médecine expérimentale à l'evidence-based medicine. Une révolution d'opérette. http://www.opi-med.org/article.php?id_article=96.
18. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2.
19. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995;310(6987):1085-6.
20. Berner ES, Webster GD, Shugerman AA, Jackson JR, Algina J, Baker AL, Ball EV, Cobbs CG, Dennis VW, Frenkel EP, et al. Performance of four computer-based diagnostic systems. *N Engl J Med* 1994;330(25):1792-6.
21. Gay B, Beaulieu M-D. La médecine basée sur les données probantes ou médecine fondée sur des niveaux de preuve: de la pratique à l'enseignement. *Pédagogie Médicale* 2004;5:171-83.
22. Boland B. Comment examiner un article de recherche thérapeutique? *Louvain Médical* 2001;120:S37-41.
23. Vergnenegre A, Preux PM (2002). La littérature scientifique: la recherche bibliographique, la lecture critique, la rédaction d'un résumé d'articles scientifiques, les statistiques dans la littérature scientifique. Faculté de médecine de Limoges.
24. Cheng DCH, Choi PT. Evidence-based decision making: current challenges and a new feature in the Canadian Journal of Anesthesia. *Can J Anesth* 2006;53(1):6-10.
25. Blair L. Short on evidence. Evidence-based me-

- dicine in the witness box. *Can Fam Physician* 1997;43:427-9.
26. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317(7167):1181-4.
 27. Bizouan P. Evidence-based medicine: méthodes et critiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26(4):334-43.
 28. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324(12):781-8.
 29. Ayd FJ Jr. Haloperidol: fifteen years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 1972;33(7):459-69.
 30. Ayd FJ Jr. Haloperidol update: 1975. *Proc R Soc Med* 1976;69 suppl 1:14-22.
 31. Centre Belge d'Evidence-Based Medicine. Evidence-based medicine. Introduction. Présentation de 03.2006.
 32. Welsh HG, Lurie JD. Teaching evidence-based medicine: caveats and challenges. *Academic Medicine* 2000;75:235-40.
 33. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 1999;319(7225):1618.
 34. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence-based medicine. *Oncologist* 2001;6(4):390-1.
 35. Van Driel ML (2007). The implementation of evidence in clinical care. Exploring the gap between knowledge and practice. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Medical Sciences.
 36. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, Wilson MC, Richardson WS. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284(10):1290-6.
 37. Delvenne C, Pasleau F. Comment résoudre en pratique un problème diagnostique ou thérapeutique en suivant une démarche EBM? *Rev Med Liège* 2000;55(4):226-32.
 38. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;359-63.
 39. Tharyan P. The Cochrane Schizophrenia Group: preparing, maintaining and disseminating the evidence for interventions used for people with schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(2):115-21.
 40. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
 41. Van Driel ML, De Sutter A, De Maeseneer J, Christiaens T (2007). Searching for unpublished trials in Cochrane reviews: is it worth the effort? A retrospective analysis. In: Van Driel ML. The implementation of evidence in clinical care. Exploring the gap between knowledge and practice. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Doctor in Medical Sciences.
 42. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):185-94.
 43. Davis JM, Chen N, Glick ID. Issues that May Determine the Outcome of Antipsychotic Trials: Industry Sponsorship and Extrapyramidal Side Effect. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(5):971-5.
 44. Van Driel M (2004). Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. MINERVA.
 45. Dubois V, Masson A, Gillain B, Stillemaes E, Delatte B, Domken MA, Gallemaers S, Meire I. Extrapolation van de resultaten van klinische studies naar de klinische praktijk. *Neuron* 2003;8(9) Suppl.
 46. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
 47. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, Rosenheck RA, Keefe RS, Miller AL, Belz I, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):415-27.
 48. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med* 1997;103(6):529-35.
 49. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342(25):1878-86.
 50. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342(25):1887-92.
 51. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet* 1998;351(9096):123-7.
 52. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995;345(8953):840-2.
 53. Rada J, Ratima M, Howden-chapman P. Evidence-based purchasing of health promotion: methodology for reviewing evidence. *Health Promotion International* 1999;14(2):177-87.
 54. Nathan T, Stengers I, Andréa P. Une ethnopsychiatrie de la schizophrénie? *Ethnopsy* 2000;1:9-43.
 55. Suwanlert S. Neurotic and psychotic states attributed to Thai "Phii Pob" spirit possession. *Aust N Z J Psychiatry* 1976;10(1A):119-23.
 56. Westermeyer J. Folk concepts of mental disorder among the Lao: continuities with similar concepts in other cultures and in psychiatry. *Cult Med Psychiatry* 1979;3(3):301-17.
 57. Arieli A, Aychen S. Mental disease related to belief in being possessed by the "Zar" spirit. *Harefuah* 1994;126(11):636-42.
 58. Carod FJ, Vázquez-Cabrera C. A transcultural view of neurological and mental pathology in a Tzeltal Maya community of the Altos Chiapas. *Rev Neurol* 1996;24(131):848-54.
 59. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. Ethnographic study of neurological and mental diseases among the Uru-Chipaya peoples of the Andean Altiplano. *Rev Neurol* 2005;41(2):115-25.
 60. Hoffer CBM. 'Psychose' of 'djinn': verklaringmodel en interculturele communicatie in de GGZ. *Patient Care, Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie* 2005;141-6.
 61. Ralet O. Cultures populaires de guérison dans le Maghreb et l'immigration maghrébine. *Antipodes* 2006;173:1-5.
 62. Mead P. Clinical guidelines: promoting clinical effectiveness or a professional minefield? *J Adv Nurs* 2000;31(1):110-6.
 63. Briffault X. Un mémoire de DEA sur la question éthique. Pour la recherche. Bulletin de la fédération française de psychiatrie. Juin 2004 n°41.
 64. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20):1900-5.
 65. Berg AO, Atkins D, Tierney W. Clinical practice guidelines in practice and education. *J Gen Intern Med* 1997;12 Suppl 2:S25-33.
 66. Haute Autorité de Santé (2007). Guide méthodologique. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Haute Autorité de Santé.
 67. AGREE collaboration (2001). Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation. AGREE collaboration.
 68. Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry* 2005;187:248-55.
 69. AGREE collaboration (2002). Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. AGREE collaboration.
 70. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001945.
 71. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000059.
 72. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64.
 73. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9369):1581-9.
 74. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004410
 75. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000440.
 76. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000967.
 77. National Collaborating Centre for Mental Health (2006). Full national clinical guideline on core inter-

- ventions in primary and secondary care. The Royal College of Psychiatrists & The British Psychological Society, 2003.
78. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004578.
 79. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004578.
 80. El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE. Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:102-8.
 81. Stein D, Lerer B, Stahl S (2005). Evidence-based psychopharmacology. Cambridge University Press.
 82. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001359.
 83. Bhattacharjee J, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus typicals for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006617.
 84. Hoge SK, Appelbaum PS, Lawlor T, Beck JC, Litman R, Greer A, Gutheil TG, Kaplan E. A prospective, multicenter study of patients' refusal of antipsychotic medication. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(10):949-56.
 85. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(4):207-13.
 86. Möller HJ, Boyer P, Fleuret O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *PRO-ASLP Study Group. Psychopharmacology (Berl)* 1997;132(4):396-401.
 87. Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003;17(11):793-823.
 88. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(3):250-8.
 89. Tollefson GD, Andersen SW, Tran PV. The course of depressive symptoms in predicting relapse in schizophrenia: a double-blind, randomized comparison of olanzapine and risperidone. *Biol Psychiatry* 1999;46(3):365-73.
 90. Peuskens J, Van Baelen B, De Smedt C, Lemmens P. Effects of risperidone on affective symptoms in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(6):343-9.
 91. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17(2):210-5.
 92. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154(6):799-804.
 93. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk S, Marder SR, Mintz J. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):726-32.
 94. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, Marder SR, Mintz J. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999;25(2):223-32.
 95. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(3):249-58.
 96. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(2):137-49.
 97. Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U, Wolstein J, Klimke A, Riedel M, Vorbach EU, Kühn KU, Lambert M, Dittmann RW, Naber D. Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(2):135-45.
 98. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001357.
 99. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA, Beasley CM Jr. Olanzapine versus placebo and haloperidol: quality of life and efficacy results of the North American double-blind trial. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(1):41-9.
 100. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res* 1999;8(5):417-26.
 101. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res* 2005;77(2-3):215-27.
 102. Delatte B, Masson A, Floris M, De Nayer A, Pirson O, Domken M-A, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Detraux J. Pharmacoeconomie et antipsychotiques. *Neurone* 2007;12(1) (Suppl.).
 103. Preud'homme X, Lecompte D, De Nayer A, Mallet L, Mertens C, Vanden Driessche F, Bervoets C. La prise de poids chez les patients schizophrènes traités par antipsychotiques classiques et nouveaux. *Neurone* 2001;6(1) (Suppl.).
 104. Floris M, Lecompte D, Mertens C, Mallet L, De Nayer A, Vandendriessche F, Liessens D, Detraux J, Hamoir V. Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques. *Neurone* 2003;Suppl. 8(5).
 105. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone* 2003;8(3) Suppl.
 106. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002306.
 107. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.
 108. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56(1-2):1-10.
 109. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005237.
 110. Jayaram MB, Hosalli PM, Stroup TS. Risperidone versus olanzapine for treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(6):1274-6.
 111. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
 112. Abdel-Baki A, Nicole L. Schizophrénie et psychothérapies cognitivo-comportementales. *Can J Psychiatry* 2001;46(6):511-21.
 113. Benton MK, Schroeder HE. Social skills training with schizophrenics: a meta-analytic evaluation. *J Consult Clin Psychol* 1990;58(6):741-47.
 114. Corrigan PW. Social skills training in adult psychiatric populations: a meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1991;22(3):203-10.
 115. Wunderlich UG, Wiedermann G, Buchkremer G. Sind psychosoziale Interventionen bei schizophrenen Patienten wirksam? Eine Metaanalyse. [Are psychosocial methods of intervention effective in schizophrenic patients? A meta-analysis]. *Verhaltenstherapie* 1996;6:4-13.
 116. Cormac I, Jones C, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000524.
 117. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000524.
 118. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26(1):17-31.
 119. Tarrier N, Wykes T. Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizophrenia? A cautious or cautionary tale? *Behav Res Ther* 2004;42(12):1377-401.
 120. Gould RA, Mueser KT, Bolton E, Mays V, Goff D. Cognitive therapy for psychosis in schizophrenia: an effect size analysis. *Schizophr Res* 2001;48(2-3):335-42.
 121. Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J Nerv Ment Dis* 2001;189(5):278-87.
 122. Tarrier N. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia -- a review of development, evidence and implementation. *Psychother Psychosom* 2005;74(3):136-44.
 123. Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH, Pomini V. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77(1):1-9.
 124. Pfammatter M, Junghan UM, Brenner HD. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses. *Schizophr Bull* 2006;32 Suppl 1:S64-80.

125. Wykes T, Steel C, Everitt B, Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34(3):523-37.
126. Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TR, Nur U, Siddle R, Hammond K, Samarasekara N, Kingdon D. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: A five-year follow-up. *Schizophr Res* 2008;98(1-3):1-7.
127. Bateman K, Hansen L, Turkington D, Kingdon D. Cognitive behavioral therapy reduces suicidal ideation in schizophrenia: results from a randomized controlled trial. *Suicide Life Threat Behav* 2007;37(3):284-90.
128. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry* 2000;177:101-6.
129. Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of psychosocial treatments in management of schizophrenia: a meta-analytic review of controlled outcome studies. *Schizophr Bull* 1998;24(4):569-87.
130. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd Ed). American Psychiatric Association.
131. Cottraux J (2004). Les thérapies comportementales et cognitives. Masson.
132. National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2002). Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health.
133. Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. I. Conceptual model, treatment program, and clinical evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(4):392-7.
134. McGrew JH, Bond GR. Critical ingredients of assertive community treatment: judgments of the experts. *J Ment Health Adm* 1995;22(2):113-25.
135. Coldwell CM, Bender WS. The effectiveness of assertive community treatment for homeless populations with severe mental illness: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):393-9.
136. Latimer E. Economic considerations associated with assertive community treatment and supported employment for people with severe mental illness. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(5):355-59.
137. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001089.
138. Bond GR, McGrew JH, Fekete DM. Assertive outreach for frequent users of psychiatric hospitals: a meta-analysis. *J Ment Health Adm* 1995;22(1):4-16.
139. Gorey KM, Leslie DR, Morris T, Carruthers WV, John L, Chacko J. Effectiveness of case management with severely and persistently mentally ill people. *Community Ment Health J* 1998;34(3):241-50.
140. Mueser KT, Bond GR, Drake RE, Resnick SG. Models of community care for severe mental illness: a review of research on case management. *Schizophr Bull* 1998;24(1):37-74.
141. Ziguras SJ, Stuart GW. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatr Serv* 2000;51(11):1410-21.
142. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD000088.
143. Koneru VK, de Mamani AG. Acculturation and expressed emotion in Caucasian, Latino, and black relatives of patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2007;195(11):934-8.
144. Breitborde NJ, López SR, Wickens TD, Jenkins JH, Karno M. Toward specifying the nature of the relationship between expressed emotion and schizophrenic relapse: the utility of curvilinear models. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007;16(1):1-10.
145. Kymalainen JA, Weisman de Mamani AG. Expressed emotion, communication deviance, and culture in families of patients with schizophrenia: a review of the literature. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2008;14(2):85-91.
146. Kavanagh DJ. Recent developments in Expressed Emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:601-20.
147. Bebbington PE, Kuipers L. The predictive utility of Expressed Emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994;24:707-18.
148. Pharaoh FM, Rathbone J, Mari JJ, Streiner D. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000088.
149. De Hert M, Peuskens J, Thys E, Vidon G (coordinateurs)(2000). Raisonner la déraison. Le monde de la schizophrénie. Editions EPO et Frison-Roche.
150. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med* 2002;32(5):763-82.
151. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia—a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2001;27(1):73-92.
152. Mari JJ, Streiner DL. An overview of family interventions and relapse on schizophrenia: meta-analysis of research findings. *Psychol Med* 1994;24(3):565-78.
153. Askey R, Gamble C, Gray R. Family work in first-onset psychosis: a literature review. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2007;14(4):356-65.
154. Milner KK, Valenstein M. A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2002;53(7):888-90.
155. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998;24(1):1-10.
156. Rosenheck RA, Desai R, Steinwachs D, Lehman A. Benchmarking treatment of schizophrenia: a comparison of service delivery by the national government and by state and local providers. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(4):209-16.
157. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM, Lehman A. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1035-43.
158. Leslie DL, Rosenheck RA. Adherence of schizophrenia pharmacotherapy to published treatment recommendations: patient, facility, and provider predictors. *Schizophr Bull* 2004;30(3):649-58.
159. Peuskens J, Wampers M, Fernandez I, Thys E, Wycskaert S, De Hert M. Adherence to antipsychotic dosing guidelines in the treatment of hospitalised psychotic patients in Belgium. Poster presented at the ICSR Congress, Colorado Springs, 2003.
160. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28(1):75-84.
161. Young GJ, Mohr DC, Meterko M, Seibert MN, McGlynn G. Psychiatrists' self-reported adherence to evidence-based prescribing practices in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2006;57(1):130-2.
162. Lievre A, Moutel G, Herve C. Evidence-based medicine: source normative de la relation médecin-patient et de la décision médicale? <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/902d161a3e00fa6d80256ae300567567?OpenDocument>

The work of the Belgian Discussion Board on Anti-Psychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.

