



HAL
open science

Attitudes et croyances vis-à-vis du traitement comme variables intermédiaires du comportement d'usage du médicament.

Ludovic Samalin

► **To cite this version:**

Ludovic Samalin. Attitudes et croyances vis-à-vis du traitement comme variables intermédiaires du comportement d'usage du médicament.. Médecine humaine et pathologie. Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I, 2016. Français. NNT : 2016CLF1MM21 . tel-01543415

HAL Id: tel-01543415

<https://theses.hal.science/tel-01543415v1>

Submitted on 20 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*ECOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*
N° d'ordre :

Thèse

Présentée à l'Université d'Auvergne

pour l'obtention du grade de DOCTEUR
(Décret du 5 juillet 1984)

Spécialité: Neurosciences

soutenue le 27 Septembre 2016

SAMALIN Ludovic

**Attitudes et croyances vis-à-vis du traitement comme
variables intermédiaires du comportement d'usage du
médicament**

Président : Professeur Pierre-Michel LLORCA

Membres : Professeur Isabelle JALENQUES
Professeur Frank BELLIVIER
Professeur Georges BROUSSE

Rapporteurs : Professeur Emmanuel HAFFEN
Professeur Sebastien GUILLAUME

A Marie, Edgar et Lelia,
A mes parents,
A ma sœur, Manue, et Joseph
A mon frère, Alex,
A mes neveux, Gaspard et Mathilde,
A ma famille,
A mes amis

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre-Michel Llorca,

Vous me faites l'honneur d'accepter de diriger mon travail de thèse. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance et ma gratitude pour tout le chemin parcouru depuis que vous m'avez accueilli dans votre service. Merci pour votre confiance et vos encouragements, mais aussi votre soutien, votre disponibilité et le partage de votre savoir et de votre expérience. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Isabelle Jalenques,

Je suis très honoré de soumettre cette thèse à votre jugement. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance pour votre bienveillance et de l'intérêt que vous portez quant à l'évolution de mon travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre soutien. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Frank Bellivier,

Je suis très honoré et vous remercie d'avoir accepté de consacrer une partie de votre temps à juger cette thèse et d'apporter la qualité et la richesse de vos compétences et connaissances scientifiques à l'examen de ce travail. Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Haffen,

Je suis très honoré de pouvoir soumettre cette thèse à votre jugement et je vous remercie de l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail en acceptant d'en être le rapporteur. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Georges Brousse,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à te témoigner ma reconnaissance pour ton soutien et ta disponibilité ainsi que le plaisir et l'intérêt de pouvoir travailler à tes côtés. Reçois ici le témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Sebastien Guillaume,

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'en être le rapporteur. Au delà de mon amitié, je tiens à te témoigner ma gratitude pour ton soutien, tes conseils et de l'intérêt que tu portes à mon travail. Trouves ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma considération.

A Monsieur le Professeur Eduard Vieta,

Gracias por darme la bienvenida en su equipo de investigación y confiar en mi. El trabajo con su equipo me permitió de beneficiar de su gran conocimiento científico en el campo del trastorno bipolar y de sus empleados. Por favor, recibe mi agradecimiento y mi mas profundo respeto.

A Ingrid de Chazeron et Olivier Blanc,

Recevez mes remerciements pour vos collaborations et votre aide précieuse dans la réalisation de mes analyses statistiques.

A Véronique Boute-Makota, Thomas Charpeaud, Isabelle Chereau, Hélène Denizot, Marion Garnier, Audrey Schmitt, Aurore Tremey et Anne Marie Tronche,

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre soutien et votre implication auprès de mes patients durant cette année de mobilité.

A l'ensemble de l'équipe de l'institut de recherche de Barcelone : Francesc Colom, Andrea Murru, Isabella Pacchiarotti, Maria Reinares, Carla Torrent, Caterina Mar Bonnin, Diego Hidalgo-Mazzei, Marc Valenti, Eva Solé Roigé, Norma Verdolini, Corinna Pancheri, Maria Antonietta Furio, et Dina Popovic. Je tiens à vous remercier pour votre accueil, votre enthousiasme et le partage de vos connaissances scientifiques.

A l'ensemble des équipes soignantes avec lesquelles j'ai eu l'opportunité de travailler et tout particulièrement à l'équipe du service les Dômes du CMP B,

A mes amis,

A Marion et Thomas à qui je dois une année de tapas pour leur soutien dans mon année de mobilité,

A Andrea, le seul italien qui déteste le foot et les voitures,

Aux Michels du 63, du 34 et du 31,

Aux Esturluminés,

Aux vieux copains de promo.

SOMMAIRE GENERAL

RESUME	10
ABSTRACT	11
LISTE DES COMMUNICATIONS	12
LISTES DES PUBLICATIONS	14
INTRODUCTION	19
1. NOTION D'ATTITUDES ET CROYANCES	23
1.2. HISTORIQUE	23
1.2. DEFINITION(S) ET FORMATION DES ATTITUDES	27
1.2.1. Définition(s).....	27
1.2.2. Structure des attitudes	28
1.2.3. La formation de l'attitude	29
1.3. VARIABLE INTERMEDIAIRE DU COMPORTEMENT ?.....	30
1.4. MESURE DES ATTITUDES.....	36
1.5. CONCEPT D'ATTITUDES APPLIQUE AU CHAMP DE LA PSYCHIATRIE.....	39
2. OBJECTIFS	43
3. ATTITUDES DES PATIENTS SOUFFRANT D'UN TROUBLE MENTAL VIS-A-VIS DE LEUR PRISE EN CHARGE.....	44
3.1. IMPACT DES ATTITUDES NEGATIVES VIS-A-VIS DU TRAITEMENT DES PATIENTS SOUFFRANT D'UNE SCHIZOPHRENIE	44
3.1.1. Validation française du « Beliefs about Medicines Questionnaire » chez les patients souffrant d'un trouble mental sévère.....	44
3.1.1.1. Introduction	44
3.1.1.2. Objectifs	45
3.1.1.3. Méthodes.....	46

3.1.1.4. Résultats et discussion.....	46
3.1.1.5. Conclusion.....	46
<i>3.1.2. Les attitudes négatives comme variable intermédiaire de l'observance médicamenteuse chez les patients souffrant de schizophrénie</i>	<i>70</i>
3.1.2.1. Introduction	70
3.1.2.2. Objectifs	71
3.1.2.3. Méthodes.....	71
3.1.2.4. Résultats et discussion.....	72
3.1.2.5. Conclusions	73
3.2. ATTITUDES ET PERCEPTIONS DES PATIENTS SOUFFRANT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE VIS-A-VIS DES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE AU COURS DE LA PHASE INTER-EPISODIQUE.....	96
3.2.1. Introduction.....	96
3.2.2. Objectifs.....	97
3.2.3. Méthodes.....	97
3.2.4. Résultats et discussion.....	98
3.2.5. Conclusions.....	100
4. ATTITUDES DES PSYCHIATRES VIS-A-VIS DU COMPORTEMENT D'USAGE D'UNE THERAPEUTIQUE OU D'UN OUTIL DE PRATIQUE CLINIQUE.....	107
4.1. UTILISATION ET ATTITUDES DES PSYCHIATRES VIS-A-VIS DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES	107
4.1.1. Introduction.....	107
4.1.2. Objectifs	108
4.1.3. Méthodes.....	108
4.1.4. Résultats et discussion.....	109
4.1.5. Conclusions.....	111
4.2. ATTITUDES DES PSYCHIATRES VIS-A-VIS DES ANTIPSYCHOTIQUES D'ACTION PROLONGEE.....	117
4.2.1. Introduction.....	117
4.2.2. Objectifs	118
4.2.3. Méthodes.....	118
4.2.4. Résultats et discussion.....	119
4.2.5. Conclusions.....	121

5. DISCUSSION	129
CONCLUSION	142
LISTE DES ABREVIATIONS	143
REFERENCES.....	144
ANNEXE 1. VERSION FRANÇAISE DU <i>BELIEFS ABOUT MEDICINES QUESTIONNAIRE</i> (BMQ).....	159
ANNEXE 2. ETUDE OPTHYUM SUR L’EVALUATION DE L’IMPACT DES SYMPTOMES RESIDUELS SUR LE FONCTIONNEMENT PSYCHOSOCIAL DES PATIENTS BIPOLAIRES EN PHASE D’EUTHYMIE	160
ANNEXE 3. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE : ASPECT METHODOLOGIQUES ET DIFFERENCES.....	179
ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS FORMALISEES D’EXPERTS SUR LE DEPISTAGE ET LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE (2010 ET MISE A JOUR 2014)	191
ANNEXE 5. RECOMMANDATIONS FORMALISEES D’EXPERTS SUR L’UTILISATOIN DES ANTIPSYCHOTIQUES D’ACTION PROLONGEE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D’UN TROUBLE MENTAL SEVERE	225
ANNEXE 6. INTERET DE LA DECISION MEDICALE PARTAGEE DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE ET DE LA SCHIZOPHRENIE : PROTOCOLES DE RECHERCHE	242

Résumé

La prise en charge des patients souffrant d'un trouble mental justifie une meilleure compréhension des mécanismes influençant les comportements des patients et des cliniciens vis-à-vis des stratégies thérapeutiques. Le principal objectif de cette thèse est d'étudier et d'identifier le rôle des attitudes des patients et des cliniciens vis-à-vis du comportement d'usage d'une thérapeutique. Pour cela, nous avons réalisé plusieurs études permettant d'appréhender cette problématique dans différentes pathologies et envers différentes thérapeutiques.

Concernant les attitudes des patients envers leur traitement, nous avons détaillé un travail visant à évaluer les croyances de patients souffrant de schizophrénie envers leur antipsychotique et une étude qualitative sur les attitudes des patients bipolaires envers leur prise en charge en phase d'euthymie. Nous avons montré l'impact des attitudes négatives sur le niveau d'observance ou d'adhésion des patients à leur prise en charge et l'intérêt de cibler des stratégies de prise en charge individualisées visant à améliorer ces attitudes.

Concernant les psychiatres, nous avons présenté une étude évaluant les attitudes des cliniciens vis-à-vis des recommandations professionnelles ainsi qu'un travail concernant leurs attitudes envers les antipsychotiques d'action prolongée. Certaines attitudes des psychiatres apparaissaient associées à une plus faible utilisation des recommandations ou des formulations d'action prolongée.

Nos résultats montrent ainsi que l'observance ou l'adhésion des patients à une prise en charge ou le choix thérapeutique des cliniciens sont sous-tendus par leurs attitudes. L'étude des attitudes dans le domaine de la santé mentale apparaît comme une étape indispensable dans la compréhension de certains comportements d'usage des thérapeutiques. Les données issues des travaux présentés mais aussi d'études récentes permettent d'envisager un changement de paradigme dans l'appréhension des comportements d'observance des patients et de décision médicale des cliniciens dans le choix d'une thérapeutique centré sur leurs attitudes.

Abstract

Attitudes and beliefs towards treatment as predicting variables of medication use behaviour

The management of patients with severe mental illnesses needs a better understanding of the factors affecting the behaviours of clinicians and patients toward therapeutic strategies.

The main objective of this thesis was to assess and identify the role of the clinician's attitudes and patients' attitudes toward the medication use behaviour. We conducted several studies to address this point in different mental disorders and for different type of treatment.

Concerning the patients' attitudes toward treatment, we reported data from a study assessing the beliefs toward antipsychotics of schizophrenic patients and from a qualitative study assessing the patient's attitudes toward the management of bipolar disorder in euthymic periods. We showed that the negative attitudes had a marked impact on the level of adherence of patients and could determine individual targets of interventions to improve them.

Concerning the psychiatrists, we reported two studies assessing the clinician's attitudes toward guidelines and long-acting injectable antipsychotics. Some specific attitudes were associated with a lower use of guidelines or long-acting formulations.

These findings showed that the adherence of patient to treatment and the medical decisions of clinicians were related to their attitudes. The assessment of attitudes or beliefs in the field of mental health appears to be an essential step to promote a better comprehension of some treatment use behaviours. Our results and from other recent studies support a new paradigm for the patient adherence to treatment and the medical decision of clinicians focused on their attitudes as predicting variables.

Liste des communications

Samalin L. French guidelines for the treatment of bipolar disorder: interests and limits. Bipolar disorder in children and adults in France and North America: vive la difference ! American Psychiatric Association Annual Meeting, Atlanta, United States, 14-18 May 2016.

Samalin L., De Chazeron I, Reinares M, Torrent C, Bonnin CM, Hidalgo D, Murru A, Pacchiarotti I, Bellivier F, Llorca PM, Vieta E. Euthymia is not always euthymia: clinical status of bipolar patients after 6 months of clinical remission. 24th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, 12-15 March 2016.

Samalin L. Serious game: un nouvel outils pédagogique dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie. Autours de Serious Game et nouvelles technologies: quelles utilisations aujourd'hui et demain ? Congrès Français de Psychiatrie 7^{ème} édition, Lille, France, 25-28 novembre 2015.

Samalin L. Prise en charge du trouble bipolaire: vers une approche individualisée. Prédiction du trouble bipolaire: impact sur la prise en charge et poids socio-économique. Congrès Français de Psychiatrie 7^{ème} édition, Lille, France, 25-28 novembre 2015.

Samalin L., De Chazeron I, Bellivier F, Llorca PM. Residual symptoms and functional performance in euthymic bipolar patients. 19th International Review of Psychosis and Bipolarity Conference, Lisbon, Portugal, 26 – 28 April 2015.

Samalin L. APA dans la schizophrénie : vers un usage optimisé ? Peut-on envisager la simplification du traitement ? 13^{ème} Congrès de l'Encéphale, Paris, France, 21-23 janvier 2015.

Samalin L. Le ralentissement psychomoteur: une dimension à (re)découvrir ? Le ralentissement psychomoteur dans la schizophrénie. Congrès Français de Psychiatrie 6^{ème} édition, Nantes, France, 26-29 novembre 2014.

Samalin L. Antipsychotiques d'action prolongée dans la schizophrénie : quelle expertise, quelles pratiques en 2014? 12^{ème} Congrès International de l'ARSPG, Paris, France, 25-28 mars 2014.

Samalin L. Stratégie thérapeutique dans la prise en charge des schizophrénies. Quelle posologie pour votre antipsychotique ? 12^{ème} Congrès International de l'ARSPG, Paris, France, 25-28 mars 2014.

Samalin L. Médicaments antipsychotiques quelles attentes? Antipsychotiques atypiques et prise de poids: un problème résolu? 12^{ème} Congrès de l'Encéphale, Paris, France, 22-24 janvier 2014.

Samalin L., Llorca PM. Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) concernant l'utilisation des APAP. Journées Annuelles de l'AFPBN, Paris, France, 19-20 septembre 2013.

Samalin L., Guillaume S, Abbar M, Courtet P, Lancrenon S, Llorca PM. Formalized consensus guidelines for the use and management of antipsychotic depots. 21st European Congress of Psychiatry, Nice, France, 6-9 Avril 2013

Samalin L. Trouble bipolaires et fonctionnement : quelle place accorder aux symptômes résiduels ? 11^{ème} Congrès International de l'ARSPG, Paris, France 26-29 mars 2013.

Llorca PM, Samalin L., Soubrier M. Dépression en rhumatologie. Journées Annuelles du centre Viggo Petersen. L'actualité rhumatologique 2012, Paris, France, 5-6 Avril 2012.

Samalin L. Facteurs influençant les croyances des patients schizophrènes vis-à-vis de leur traitement antipsychotique. Journées Annuelles de l'AFPBN, Paris, France, 15-17 Mars 2012.

Samalin L. Schizophrénie et APAP: quelle place en pratique clinique? Schizophrénie et APAP: quelles recommandations professionnelles? Journées Annuelles de l'AFPBN, Paris, France, 15-17 Mars 2012.

Samalin L. Médecine basée sur les preuves et recommandations en psychiatrie. Recommandations professionnelles dans le trouble bipolaire. Congrès Français de Psychiatrie 3^{ème} édition, Lille, Paris, 7-10 décembre 2011.

Samalin L. De l'Evidence-Based Medicine à la pratique clinique. Les facteurs explicatifs de la non-adhérence des psychiatres aux différents guidelines sur le trouble bipolaire. Congrès Français de Psychiatrie 2^{ème} édition, Lyon, France, 17-20 novembre 2010.

Samalin L., Petit M. Le Programme "Insight" pratiqué en Hôpital de jour. Congrès National Réhabilitation et Santé Mentale, Marseille, France, 23 octobre 2009.

Listes des publications

Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, Valentí M, Samalin L, Solé Roigé E, Vieta E. Mood stabilizers and antipsychotics during breast feeding: a focus on bipolar disorder. Soumis.

Verdolini N, Furio MA, Pacchiarotti I, Reinares M, Samalin L, Colom F, Tortorella A, Vieta E, Murru A. Breaking the law: A systematic review on criminal behavior in bipolar disorder. Soumis.

Samalin L, de Chazeron I, Blanc O, Brunel L, Fond G, Llorca PM. Necessity-Concerns Framework as useful concept to explore medication non-adherence in schizophrenia. Soumis.

Samalin L, de Chazeron I, Belzeaux R, Llorca PM. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire in patients with severe mental disorders : Factorial structure and reliability in specific populations of schizophrenic, bipolar and depressive patients. Soumis.

Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. June 6 2016.

Samalin L, Vieta E, Okasha TA, Uddin MMJ, Ahmadi Abhari SA, Nacef F, Mishyev V, Aizenberg D, Ratner Y, Melas-Melt L, Sedeki I, Llorca PM. Management of bipolar disorder in the intercontinental region: an international, multicenter, non-interventional, cross-sectional study in real-life conditions. *Sci Rep*. 2016 May 16;6:25920.

Samalin L, Murru A, Vieta E. Management of inter-episodic periods in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2016 Apr 8:1-12.

Samalin L, Reinares M, de Chazeron I, Torrent C, Bonnin CM, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, Pacchiarotti I, Geoffroy PA, Bellivier F, Llorca PM, Vieta E. Course of residual symptoms according to the duration of euthymia in remitted bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Mar 30. doi: 10.1111/acps.12568

Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca PM. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016 Mar;18(2):164-73.

Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lançon C, Levy P, Samalin L, Guillon P. Cost Effectiveness of Paliperidone Long-Acting Injectable Versus Other Antipsychotics for the Maintenance Treatment of Schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. 2016 Apr;34(4):363-91.

Garay RP, Citrome L, Samalin L, Liu CC, Thomsen MS, Correll CU, Hameg A, Llorca PM. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Feb 19:1-16.

Samalin L, Garay R, Ameg A, Llorca PM. Olanzapine pamoate for the treatment of schizophrenia - a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Mar;15(3):403-11.

Samalin L, Honciuc M, Llorca PM. [Long-term efficacy and safety of lurasidone in the treatment of schizophrenia]. *Encephale*. 2015 Dec;41(6):541-9

Garay RP, Bourin M, de Paillette E, Samalin L, Hameg A, Llorca PM. Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 Feb;25(2):159-70.

Samalin L, Lauron S, Llorca PM. Interest of clozapine and paliperidone palmitate plasma concentrations to monitor treatment in schizophrenic patients on chronic hemodialysis. *Schizophr Res*. 2015 Aug;166(1-3):351-2.

Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca PM. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014)]. *Encephale*. 2015 Feb;41(1):93-102.

Samalin L, Ben Gharbia M, Garnier M, Llorca PM. [Short-term efficacy and safety of lurasidone in the treatment of schizophrenia]. *Encephale*. 2014 Dec;40(6):507-17.

Samalin L, Charpeaud T, Llorca PM. [Aripiprazole long-acting for the maintenance treatment of schizophrenia]. *Encephale*. 2014 Nov 13;40(6):487-494.

Garay RP, Samalin L, Hameg A, Llorca PM. Investigational drugs for anxiety in patients with schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015 Apr;24(4):507-17.

Samalin L, Tremey A, Llorca PM. Quetiapine extended release for the treatment of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2014 Sep;14(9):987-1005.

Garay RP, Llorca PM, Young AH, Hameg A, Samalin L. Bipolar disorder: recent clinical trials and emerging therapies for depressive episodes and maintenance treatment. *Drug Discov Today*. 2014 Nov;19(11):1792-800.

Samalin L, Bellivier F, Giordana B, Yon L, Milhiet V, El-Hage W, Courtet P, Hacques E, Bedira N, Dillenschneider A, Llorca PM. Patients' perspectives on residual symptoms in bipolar disorder: a focus group study. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jul;202(7):550-5.

Samalin L, Llorca PM, Giordana B, Milhiet V, Yon L, El-Hage W, Courtet P, Hacques E, Bedira N, Filipovics A, Arnaud R, Dillenschneider A, Bellivier F. Residual symptoms and functional performance in a large sample of euthymic bipolar patients in France (the OPTHYMUM study). *J Affect Disord*. 2014 Apr;159:94-102.

Charpeaud T, Samalin L, Llorca PM. [Efficacy of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: what dose is required?]. *Encephale*. 2014 Feb;40(1):62-73.

Samalin L, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Llorca PM. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force: Formal Consensus for the prescription of depot antipsychotics]. *Encephale*. 2013 Dec;39 Suppl 4:189-203.

Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013 Dec 20;13:340

Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca PM. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis*. 2013 Jul;201(7):553-9.

Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry*. 2014 May;68(4):227-35.

Llorca PM, Lancon C, Blanc O, de Chazeron I, Samalin L, Caci H, Lesturgeon JA, Bayle FJ. A composite scale applied to evaluate anxiety in schizophrenic patients (SAES). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Mar;264(2):171-8.

Llorca PM, Charpeaud T, Samalin L. [Mixed states]. *Encephale*. 2012 Dec;38 Suppl 4:S179-85.

Samalin L, Charpeaud T, Llorca PM. Asenapine in bipolar I disorder: evidence and place in patient management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Jan;4(1):5-14.

Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca PM. Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians? *Compr Psychiatry*. 2013 May;54(4):309-20.

Benoit M, Bellivier F, Llorca PM, Millet B, Passamar M, Schwan R, Marty L, Cailhol L, Giordana B, Naudet F, Samalin L, Tadri M, Yon L, Hacques E, Moreau-Mallet V. [Treatment initiation in psychotic and manic episodes: French attitudes collected by Focus Group]. *Encephale*. 2012 Jun;38(3):266-73.

Samalin L, Tixeront C, Llorca PM. [Asenapine in bipolar disorder: efficacy, safety and place in clinical practice]. *Encephale*. 2012 Jun;38(3):257-65.

Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, de Chazeron I, Doly-Kuchcik L. [Helping the "hard-core" smokers]. *Rev Mal Respir*. 2012 Apr;29(4):448-61.

Samalin L, Llorca PM. [Methodological approach to inter "guideline" variability in the management of bipolar disorders]. *Encephale*. 2012 Apr;38(2):126-32.

Samalin L, Charpeaud T, Guillaume S. [Guidelines for the biological treatment of bipolar depression]. *Encephale*. 2011 Dec;37 Suppl 3:S218-23.

Samalin L, Nourry A, Llorca PM. [Lithium and anticonvulsants in bipolar depression]. *Encephale*. 2011 Dec;37 Suppl 3:S203-8.

Courtet P, Samalin L, Olié E. [Antidepressants in bipolar disorder]. *Encephale*. 2011 Dec;37 Suppl 3:S196-202.

Guillaume S, Courtet P, Samalin L. [Bipolar depression and suicidal behavior]. *Encephale*. 2011 Dec;37 Suppl 3:S169-72.

Llorca PM, Charpeaud T, Nourry A, Samalin L. [The contributions of the evidence-based medicine or how to optimize the management of major depressive disorder]. *Encephale*. 2011 Dec;37(6):457-65.

Benyamina A, Samalin L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Mar;16(1):2-7.

Samalin L, Garnier M, Llorca PM. Clinical potential of lurasidone in the management of schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:239-50

Llorca PM, Blanc O, Samalin L, Bosia M, Cavallaro R; EGOFORs Initiative. Factors involved in the level of functioning of patients with schizophrenia according to latent variable modeling. *Eur Psychiatry*. 2012 Aug;27(6):396-400.

Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca PM. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis*. 2011 Apr;199(4):239-43.

Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, Baylé F, Hamon M, Lançon C, Thibaut F, Thomas P, Lancrenon S, Guillaume S, Samalin L; l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologique (AFPBN). [Screening and management of bipolar disorders: results]. *Encephale*. 2010 Mar;36 Suppl 4:S86-102.

Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, Baylé F, Hamon M, Lançon C, Thibaut F, Thomas P, Lancrenon S, Guillaume S, Samalin L. [Screening and management of bipolar disorders: methodology]. *Encephale*. 2010 Mar;36 Suppl 4:S79-85.

Samalin L, Charpeaud T, Lorabi O, Llorca P. Patient perspectives on use of long-acting antipsychotics in bipolar disorder: focus on risperidone injection. *Patient Prefer Adherence*. 2010 Sep 7;4:325-34.

Samalin L, Blanc O, Llorca PM. Optimizing treatment of schizophrenia to minimize relapse. *Expert Rev Neurother*. 2010 Feb;10(2):147-50.

Introduction

Les troubles de l'humeur et le trouble schizophrénique sont des pathologies mentales fréquentes, d'évolutions chroniques et invalidantes qui mettent en jeu dans leur mécanisme neurobiologique les systèmes dopaminergiques sous-corticaux (Brunelin et al., 2013; Seeman et Seeman, 2014; van Enkhuizen et al., 2015; Vaughan et Foster, 2013).

Ces pathologies se différencient principalement par leur présentation clinique et évolutive. Ainsi le trouble bipolaire est caractérisé par la récurrence de périodes symptomatiques de variation de l'humeur souvent sévères (épisode dépressif majeur, manie, hypomanie) entrecoupées de périodes inter-critiques caractérisées par la persistance de symptômes résiduels, une altération du fonctionnement et de la qualité de vie (Leboyer et Kupfer, 2010). Le trouble schizophrénique se caractérise par des phases de perte de contact avec la réalité, d'appauvrissement idéo-affectif et de désorganisation de la pensée qui peuvent persister de manière chronique ou évoluer de manière épisodique avec en général une aggravation progressive des symptômes au fil du temps (van Os, 2009). Comme le trouble bipolaire, il s'accompagne d'un retentissement familial, social et professionnel et d'une diminution de la qualité de vie. Le pronostic de ces pathologies mentales est aggravé par un risque suicidaire accru et une fréquence importante de comorbidités somatiques, indépendamment des phases de la maladie.

Les symptômes cliniques thymiques, positifs, négatifs ou cognitifs peuvent être améliorés ou stabilisés par l'utilisation de thérapeutiques médicamenteuses ayant une action sur le système dopaminergique tel que les thymorégulateurs ou les antipsychotiques. Ces thérapeutiques sont également efficaces dans la prévention des récurrences d'épisodes thymiques ou psychotiques et nécessitent le plus souvent une poursuite de leur prise à vie par les patients (Hasan et al., 2012, 2013; Malhi et al., 2015).

Cependant, la mauvaise observance thérapeutique et une réponse thérapeutique incomplète (persistance de symptômes résiduels) ont été identifiés comme étant les principaux facteurs causaux de rechutes chez ces patients (Grande et al., 2015; Llorca, 2008; Schennach et al., 2015). Ils sont associés à une augmentation du risque suicidaire, à une altération du fonctionnement psychosocial et à une augmentation globale du coût de la maladie (Hong et al., 2011; Novick et al., 2010). L'amélioration de l'observance thérapeutique et la réduction de la symptomatologie résiduelle durant les périodes inter-épisodes peuvent être considérées comme des objectifs essentiels dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble mental.

Dans les années 1950, les découvertes du premier neuroleptique (la chlorpromazine) et des effets bénéfiques du lithium sur les symptômes maniaques ont permis de révolutionner la prise en charge des patients souffrant d'une schizophrénie ou d'un trouble bipolaire (Bech, 2006; Stip, 2002). Depuis, de nouveaux médicaments sont apparus sur le marché, avec notamment le développement récent des antipsychotiques de seconde génération (AP2G), avec des avantages en terme d'efficacité (amélioration des symptômes négatifs (Leucht et al., 2009), maniaques (Scherk et al., 2007) ou dépressifs (De Fruyt et al., 2012)) et en terme de tolérance (réduction des risques d'effet indésirables extrapyramidaux (Rummel-Kluge et al., 2012 ; Leucht et al., 2013)).

La décision médicale qui s'inscrit dans le cadre d'une relation médecin malade particulière va impliquer un choix thérapeutique visant à instaurer un traitement efficace lors d'une phase symptomatique ou un traitement prophylactique pour réduire le risque de récurrence.

Cependant, du fait notamment d'un nombre plus important de thérapeutiques disponibles, le choix du prescripteur est devenu de plus en plus complexe et va mettre en jeu un certain nombre de considérations scientifiques mais aussi humaines.

Par exemple, le développement d'AP2Gs d'action prolongée a montré des bénéfices en matière d'observance thérapeutique des patients souffrant de schizophrénie tout en maintenant les avantages concernant l'efficacité et la tolérance de la forme orale (Kishimoto et al., 2013). Cependant, et malgré un niveau de preuve élevé, leur utilisation en pratique clinique apparaît limitée en lien avec des considérations plus subjectives (Rauch et Fleischhacker, 2013).

L'augmentation exponentielle de la littérature disponible complexifie également la mise à jour des connaissances scientifiques essentielle à la décision pour le clinicien. Dans ce contexte, des recommandations professionnelles ont été élaborées pour permettre d'aider le clinicien à proposer des soins appropriés à des situations cliniques spécifiques en intégrant dans la pratique quotidienne les progrès issus de la recherche clinique. Ces outils de pratique clinique sont pourtant confrontés aussi à une faible utilisation (Bauer, 2002).

Cette situation souligne toute la complexité de la prise en charge d'un patient souffrant d'un trouble mental dans son interaction avec le clinicien et la nécessité d'approfondir nos connaissances actuelles sur ce sujet pour améliorer la mise en œuvre de thérapeutiques existantes et potentiellement efficaces. L'étude des attitudes des patients mais aussi des cliniciens vis-à-vis des traitements dans ce contexte pourrait permettre de d'améliorer la compréhension de leur comportement d'usage des thérapeutiques disponibles.

Le premier chapitre de cette thèse a pour objet de montrer comment les notions d'attitudes et de croyances peuvent être considérées comme des variables intermédiaires essentielles dans la prédiction d'un comportement d'usage d'une thérapeutique par les patients ou les cliniciens.

Le deuxième chapitre expose les objectifs de la thèse.

Notre travail consacré aux attitudes et croyances des patients vis-à-vis des stratégies thérapeutiques est présenté dans le troisième chapitre. Nous y décrivons les résultats d'une étude visant à identifier les facteurs associés aux attitudes et croyances négatives vis-à-vis du

traitement antipsychotique des patients souffrant d'une schizophrénie et d'une étude évaluant les attitudes des patients bipolaires envers les stratégies de prise en charge actuelles au cours de la phase inter-épisode.

Dans le quatrième chapitre nous exposons nos résultats concernant les attitudes des cliniciens vis-à-vis de certaines stratégies thérapeutiques. Nous y présentons une étude évaluant les attitudes et l'adhésion des cliniciens aux recommandations professionnelles dans la prise en charge du trouble bipolaire. Nous y détaillons ensuite un travail d'évaluation des attitudes des psychiatres concernant l'utilisation des antipsychotiques d'action prolongée.

Enfin, dans notre cinquième et dernier chapitre, nous tentons de discuter de l'intérêt de la prise en compte des attitudes des patients et des cliniciens envers les stratégies de prise en charge des troubles mentaux et proposons des perspectives visant à réduire leur impact dans la mise en œuvre d'un traitement.

1. Notion d'attitude et croyance

1.2. Historique

Emprunté à l'italien *attitudine*, le mot attitude a d'abord été utilisé pour désigner la manière de tenir son corps. Ses premières occurrences remontent au milieu du XVII^{ème} siècle pour décrire « certaines attitudes naturelles » pour un tableau du peintre Poussin ou certains mouvements de danse par Molière dans la scène du maître à danser du Bourgeois gentilhomme en 1670. Si le terme attitude a été rapidement utilisé dans le langage courant au cours du XVIII^{ème} siècle, il n'apparaît dans le vocabulaire scientifique qu'au début de la psychologie expérimentale dans les travaux d'Oswald Külpe (1862-1915), fondateur de l'école de Würzburg (Fraisie, 1961; Thomas et Alaphilippe, 1993). Ainsi, l'attitude était considérée comme une variable intermédiaire pour expliquer la relation variable entre un stimulus et la réponse d'un individu.

Le concept d'attitude va être ensuite repris par les sociologues et psychosociologues dans une célèbre étude sur le paysan polonais en Europe et en Amérique par William Thomas et Florian Znaniecki en 1918 (Thomas et Znaniecki, 1918). Les paysans polonais immigrés aux Etats-Unis avaient des comportements inappropriés par rapport aux normes sociales américaines en réglant directement leurs différends. L'absence d'attitude positive envers le dispositif judiciaire était considérée par les auteurs comme un facteur explicatif de ce comportement. Ainsi, les attitudes ont été définies comme des dispositions mentales explicatives du comportement.

A partir de cette époque les travaux sur les attitudes vont se développer considérablement notamment sous l'impulsion du psychologue américain Gordon William Allport et cette notion va être considérée comme un concept important en psychologie sociale. Si par définition une attitude est inobservable, les psychosociologues vont très tôt essayer de

mesurer l'intensité d'une attitude. Ainsi, Bogardus va élaborer une échelle de distance sociale en 1925 (Bogardus, 1925). Elle se composait d'une série d'items exprimant chacun un degré d'acceptation croissant de la population noire (« J'accepte volontiers qu'il y ait des noirs dans mon pays » à « j'accepterai volontiers que ma fille épouse un noir »). Puis les méthodes de mesure des attitudes vont s'affiner avec les travaux de Thurstone (Thurstone, 1928) et de Likert (Likert, 1932) qui utilisaient des analyses statistiques factorielles pour définir des racines communes aux attitudes.

Si pour Allport (Allport, 1935), les attitudes guident le comportement et ont leur origine dans l'expérience vécue du sujet, Heider quelques années plus tard va développer l'idée d'un rôle intégrateur des attitudes par rapport à la réalité (Heider, 1946). Les attitudes sont plus la résultante d'une interaction entre des traits relativement stables de la personnalité de chacun et des variations induites par l'environnement social de l'individu. En d'autres termes, les attitudes ne sont pas la résultante de la seule expérience passée mais sont aussi déterminées par la situation à laquelle un individu est exposé à un contexte social spécifique.

A noter que parallèlement à ces travaux sur les attitudes se développent les sondages d'opinions. Si les hommes politiques se sont toujours intéressés à l'opinion publique, les méthodes de sondages prennent un caractère scientifique notamment à l'occasion de l'élection présidentielle américaine de 1936. Roosevelt est élu comme l'avait prédit les instituts de sondage à partir de faibles échantillons représentatifs de la population étudiée contrairement à la revue américaine *Literary Digest* qui après avoir interrogé plusieurs millions d'Américains avait pronostiqué la victoire de son adversaire. C'est dans ce contexte, en 1938, que naît en France l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP). Le parallèle avec les attitudes est d'importance car l'opinion peut être considérée comme l'expression verbale d'une attitude et sera d'intérêt dans le développement des outils d'évaluation des attitudes (Thomas et Alaphilippe, 1993).

Durant la Seconde Guerre mondiale de nombreuses recherches ont été réalisées par la « *Research Branch of the Information and Education Division of the War Department* » dirigée par Samuel A. Stouffer sur les attitudes des militaires, notamment dans l'étude des modalités d'adaptation des individus à la vie militaire et au combat. Ce fût la plus vaste enquête qui ait jamais été réalisée, puisque à elle seule l'étude de la *Research Branch* recueillera les données de près d'un demi-million d'hommes et de femmes, produira près de 300 rapports fondés sur environ 200 questionnaires, des dizaines de protocoles expérimentaux et plus de 60000 entretiens. Ainsi, afin de faciliter l'orientation de l'effort de guerre, diverses attitudes des soldats américains ont été étudiées : attitudes envers des émissions de radio à but récréatif, du service de blanchisserie militaire à Panama, des officiers et sous-officiers, du système de promotion, de la minorité noire, de la fraternisation interdite avec les populations des pays vaincus... L'ensemble de ces résultats fut publié après la guerre dans un ouvrage monumentale de plus de 600 pages « *The American Soldier* » (Stouffer, 1949) dans lequel Samuel A. Stouffer écrit : « De même que la Première Guerre mondiale a donné une nouvelle impulsion à l'étude des aptitudes humaines, de même la Seconde Guerre mondiale a donné une nouvelle impulsion à l'étude des attitudes ».

C'est dans ce contexte, où les attitudes sont considérées comme une variable majeure explicative du comportement d'un individu, que les chercheurs vont s'intéresser à l'étude de la modification des attitudes. Kurt Lewin a ainsi mis en évidence que le changement d'attitude des individus pouvait être facilité en utilisant la dynamique de groupe ou en prenant appui sur des leaders influents (Lewin, 1947). Ainsi, il apparaissait plus facile de modifier les attitudes d'un groupe que celles d'un sujet isolé. En 1950, Adorno et coll. publièrent un travail sur la personnalité autoritaire mettant en évidence les liens entre les attitudes sociales et les variables de la personnalité (Adorno et al., 1950). L'UNESCO publie en 1964 un rapport sur la modification des attitudes regroupant l'ensemble des recherches effectuées dans

le domaine, notamment dans le but de lutter contre les préjugés et les discriminations raciales (Davis, 1964).

A partir du milieu du XXème siècle, les travaux centrés sur le concept d'attitude vont être à l'origine de l'écllosion de nombreuses théories. Elles peuvent être distinguées en deux groupes, même si les travaux de certains auteurs se situent dans les deux domaines (Thomas et Alaphilippe, 1993):

- Les théories de l'apprentissage fondées sur le paradigme stimulus-réponse de l'approche béhavioriste où les attitudes sont acquises par conditionnement
- Les théories cognitivistes (notamment la théorie de la dissonance cognitive (Festinger, 1957) et la théorie de l'équilibre (Heider, 1946)) fondées sur la constance cognitive où les attitudes d'un sujet vont présenter une certaine cohérence.

Ayant retracé brièvement l'histoire de la recherche dans le domaine des attitudes qui se confond en grande partie avec l'histoire de la psychologie sociale, nous présenterons des travaux plus récents consacrés aux attitudes dans le chapitre consacré à la définition et à la structure des attitudes.

1.2. Définition(s) et formation des attitudes

1.2.1. Définition(s)

L'attitude est une notion très complexe qui présente presque autant de définitions que le nombre d'individus qui se sont intéressés à ce champ des cognitions sociales en psychologie.

Ainsi, selon les auteurs l'attitude sera par exemple définie comme :

- Un état d'esprit qui détermine un individu à formuler une opinion, à agir d'une certaine façon à l'égard d'un objet social, cet objet social pouvant recouvrir des aspects différents (Thomas et Znaniecki, 1918)
- Un état mental de préparation à l'action organisé à travers l'expérience, exerçant une influence directive et dynamique sur le comportement (Allport, 1935)
- Une orientation ou une disposition acquise vers un objet ou une situation, qui fournit une tendance à répondre favorablement ou défavorablement à un objet ou une situation (Rokeach, 1968)
- Une disposition à réagir de façon favorable ou défavorable à un objet particulier ou à une classe d'objets (Oskamp, 1977)
- Un état mental prédisposant à agir d'une certaine manière lorsque la situation implique la présence réelle ou symbolique de l'objet de l'attitude (Thomas et Alaphilippe, 1993)

L'attitude apparaît donc comme un ensemble de jugements, de tendances, un état d'esprit d'un sujet ou d'un groupe vis-à-vis d'un autre objet, d'une action, d'un individu ou d'un groupe. C'est une prédisposition mentale à agir qui est le plus souvent considérée comme individuelle, stable et acquise car elle dépend de la personnalité, de l'identité, de l'éducation et de l'expérience passée d'un individu (Thomas et Alaphilippe, 1993). L'attitude se

caractérisée par sa direction (favorable ou défavorable), son intensité (plus ou moins forte) et sa dimension (unidimensionnelle).

1.2.2. Structure des attitudes

A partir de 1960, alors qu'il existe plus d'une trentaine de définitions du concept, s'impose peu à peu la définition de Milton Rosenberg et Carl Hovland dite tri-composante de la notion d'attitude (Rosenberg et Hovland, 1960).

En substance, le concept d'attitude n'est pas considéré comme une donnée brute observable mais plutôt comme une construction hypothétique. C'est une variable conceptuelle intégrative qui permet de rendre compte d'une structure relativement stable chez un individu. L'attitude est ainsi classiquement décrite à partir de trois composantes fondamentales ou *ABC modèle of attitudes* (Rosenberg et Hovland, 1960) :

- Composante Affective ou émotionnelle qui renvoie aux émotions positives ou négatives ou aux sentiments favorables ou défavorables de l'individu à l'égard d'un objet, d'une personne, d'une situation.
- Composante conative ou comportementale (*Behavioral*) qui désigne l'intention ou la prédisposition à agir de l'individu associée par le passé à l'objet de l'attitude (les habitudes, manières de faire).
- Composante Cognitive qui se réfère à ses croyances, à ses savoirs, ses convictions vis-à-vis de quelque chose ou de quelqu'un qui résultent des expériences passées.

L'attitude est considérée comme la résultante de ces trois composantes qui sont en interrelation et en interaction systémiques.

A noter que certains auteurs ne considèrent que la composante comportementale des attitudes et parle de croyances (« l'armature cognitive des attitudes »). A l'inverse d'autres considèrent

la notion de croyance indépendamment de la notion d'attitude comme les idées que se font les personnes sur ce qui existe ou a existé (Myrdal, 1944). Les croyances (*beliefs*) sont globalement considérées comme une notion voisine des attitudes (Thomas et Alaphilippe, 1993).

1.2.3. La formation de l'attitude

L'attitude se forme à partir d'une interaction entre des éléments propres à chaque individu et des éléments environnementaux (Thomas et Alaphilippe, 1993).

Les éléments intrinsèques correspondent à l'origine psychologique des attitudes. La personnalité et l'éducation reçue durant l'enfance joueraient un rôle essentiel dans la formation des attitudes. Les traits de personnalité pourront influencer nos attitudes et la présence de certains traits de personnalité sera associée à une attitude plus difficile à changer.

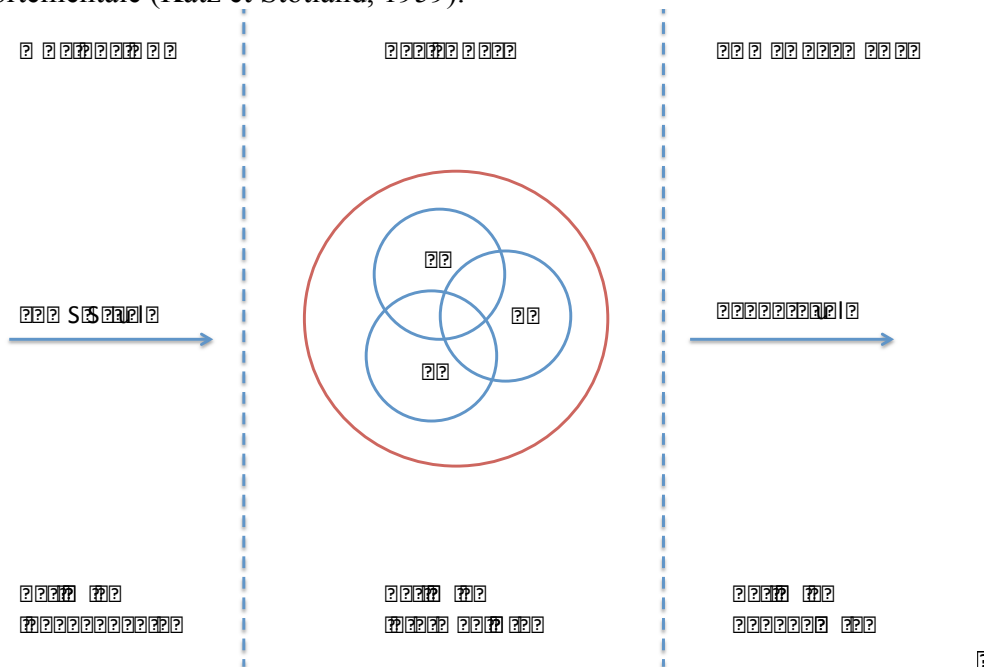
Les éléments extrinsèques correspondent à l'origine sociale des attitudes. Pour certains auteurs, les attitudes ou les croyances seraient en lien avec la position sociale des individus. Un *leadership* pourrait ainsi influencer des individus en imposant ses idées aux autres membres de la société. Cependant, l'influence du groupe apparaît également déterminante dans la formation des attitudes. Les individus peuvent effectivement se référer à des cadres de références qui lui sont propres ou à un groupe de référence. Enfin l'attitude peut résulter d'un apprentissage soit pour certains par conditionnement soit par imitation du comportement d'autres individus.

1.3. Variable intermédiaire du comportement ?

Très tôt de nombreux auteurs se sont intéressés à la relation pouvant exister entre l'attitude d'un individu et son comportement. De nombreuses expériences en psychologie sociale ont ainsi été réalisées en considérant les attitudes comme un facteur prédictif de comportement. De nombreuses études ont montré des corrélations assez fortes entre une mesure spécifique d'un comportement et des mesures d'attitudes (Fishbein et Ajzen, 1975).

Katz et Stotland représentaient schématiquement (Figure 1.) un processus en chaîne où l'attitude était une variable intermédiaire entre un stimulus et une réponse comportementale (Katz et Stotland, 1959). Plus précisément, ils considéraient que l'attitude pouvait se manifester de façon verbale sous forme d'une opinion ou de façon non verbale sous forme comportementale.

Figure 1. Attitude comme variable intermédiaire entre un stimulus et une réponse comportementale (Katz et Stotland, 1959).



Abréviations : A = composante affective de l'attitude, B = composante comportementale de l'attitude, C = composante cognitive de l'attitude

Cependant, certaines études ont démontré également que les comportements d'un individu pouvaient être en décalage par rapport à ses attitudes (Corey, 1937; LaPiere, 1934; Thomas et Alaphilippe, 1993; Wicker, 1969). L'étude de Lapiere en 1934, époque où existait un fort préjugé racial aux Etats-Unis contre les Chinois, tenta d'évaluer la relation entre les attitudes envers les Chinois et leur accueil dans différents établissements (Lapiere, 1934). Ainsi, il se rendit avec deux amis chinois dans près de 200 cafés, hôtels ou restaurants. Ils furent accueillis avec courtoisie à l'exception d'un établissement. Six mois plus tard, Lapiere écrivit à ces mêmes établissements pour demander si les Chinois étaient acceptés comme clients. Sur les 128 réponses obtenues, 91% d'entre elles étaient négatives.

La force de la relation attitude-comportement selon les études varie. Ces résultats ont pu être attribués à diverses causes (Tapia et Roussay, 1991) comme par exemple l'influence de la situation immédiate, la concurrence de plusieurs attitudes ou le décalage entre le moment où l'on étudie les attitudes d'un individu et celui du comportement observé. Fishbein et Ajzen reprenant toutes les études antérieures ont pu démontrer que la variation de la force de la relation était liée à la qualité de l'observation. Ainsi, les auteurs recommandaient pour mettre en évidence une corrélation entre attitude et comportement de prendre en compte de manière complète le comportement étudié en spécifiant l'action accomplie mais aussi l'objet, le contexte et le moment (Fishbein et Ajzen, 1975).

De nombreux modèles comportementaux ayant pour objet la prédiction de l'intention et du comportement ont ainsi été développés en considérant les notions d'attitude ou de croyance comme des variables intermédiaires. Ces modèles ont pour but de proposer une théorie permettant de comprendre les mécanismes psychologiques impliqués dans le comportement d'un individu. Comme en physiopathologie, ils ne correspondent pas toujours à la réalité mais permettent de la comprendre.

Parmi ces modèles, celui de la théorie de l'action raisonnée (*Theory of the Reasoned Action*) décrite par Ajzen et Fishbein (Figure 2) a été l'un des modèles psychosociologiques prédominant dans la prédiction des comportements dans des contextes spécifiques (Ajzen, 1991; Fishbein et Ajzen, 1975, 2010). Selon cette théorie, le comportement, qui est considéré sous le contrôle de la volonté, sera fonction de l'intention déclarée de l'individu (expression verbale de la volonté) d'avoir ce comportement. L'intention comportementale dépend de trois facteurs :

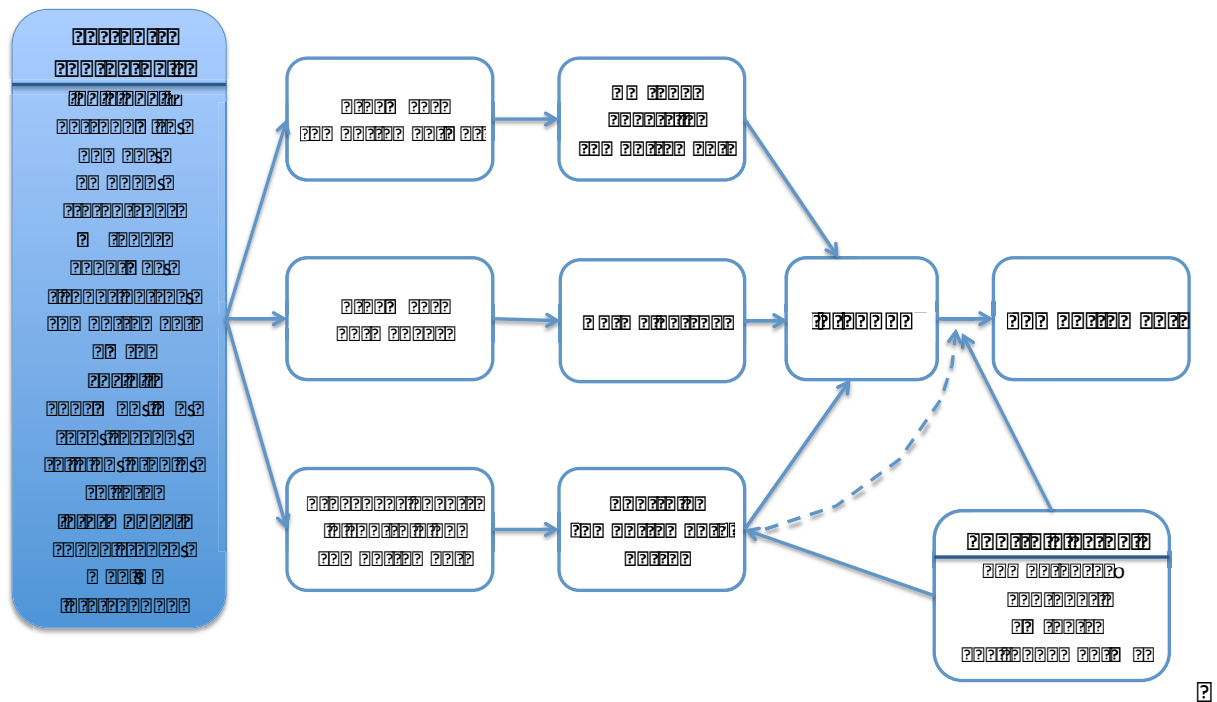
- L'attitude envers le comportement
- Les normes subjectives de l'individu
- Le contrôle perçu du comportement

L'attitude envers le comportement est définie comme les sentiments favorables ou défavorables d'un individu envers un comportement. L'attitude est formée par les croyances et l'évaluation des conséquences à l'engagement d'un comportement donné.

La norme subjective est considérée comme l'importance que l'individu accorde à l'opinion des autres concernant le comportement qu'il souhaite mettre en application. La norme subjective va dépendre des croyances normatives c'est à dire de l'idée que se fait une personne de l'opinion des autres et la motivation à se soumettre à cette opinion.

Enfin, le contrôle perçu du comportement, intégré dans la version la plus récente de la théorie de l'action raisonnée (Fishbein et Ajzen, 2010), correspond à la perception de la difficulté ou la facilité d'un individu à adopter le comportement.

Figure 2. Théorie de l'action raisonnée (Fishbein et Ajzen, 2010)

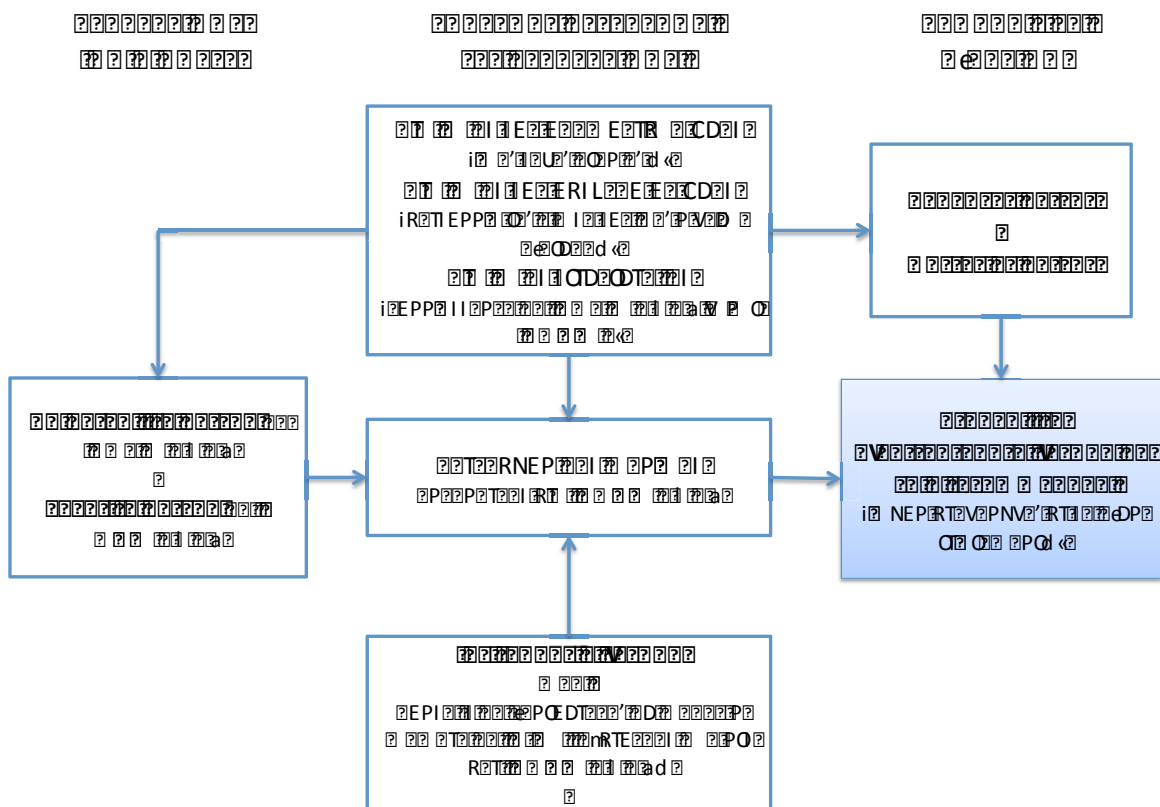


Au cours des dernières années, d'autres théories psychosociales utilisant les attitudes ou les croyances comme variables intermédiaires ont visé à améliorer la compréhension des facteurs psychosociaux permettant de prédire notamment les comportements liés à la santé. Ainsi, si la théorie de l'action raisonnée peut s'appliquer au domaine de la santé, d'autres théories telles que la théorie des comportements interpersonnels (Triandis, 1980) ou la théorie sociale cognitive (Bandura, 1986) ont été régulièrement appliquées.

Un modèle spécifique au domaine de la santé, le modèle des croyances relatives à la santé (*Health Belief Model* (HBM); Rosenstock, 1974) a également été élaboré, initialement pour promouvoir les services américains de santé publique puis a été étendu à l'explication des comportements des individus face au diagnostic médical ou leur comportement en terme d'adhérence au traitement. Ce modèle est l'approche psychosociale la plus utilisée dans le domaine de la santé depuis plus de 40 ans pour expliquer les comportements de santé. Ce modèle (Figure 3), centré sur les perceptions et les attitudes, repose sur le fait qu'un individu adopte un comportement de soin, s'il est conscient de sa maladie (vulnérabilité perçue), s'il se

sent concerné (sévérité perçue) et si le comportement à adopter présente pour lui plus d'avantages (bénéfices perçus) que d'inconvénients (obstacles perçus) et s'il croit qu'il est capable de le réaliser. Dans ce modèle, attitudes (croyances) et perceptions sont intimement liées. Chaque perception renvoie à une croyance ou une opinion (expression verbale d'une attitude) individuelle (croyances concernant le risque de contracter la maladie et sa sévérité, envers l'efficacité ou les obstacles des actions de santé).

Figure 3. Modèle des croyances relatives à la santé (*Health Belief Model*; Rosenstock, 1974)



Le modèle des croyances relatives à la santé (Health Belief Model) de Rosenstock (1974) propose que la perception de la susceptibilité et de la sévérité d'une maladie, ainsi que la perception des bénéfices et des obstacles à l'action, influencent la décision de se faire vacciner. L'efficacité personnelle joue également un rôle crucial dans la prise de décision.

S'il existe de nombreux modèles, les principaux auteurs de ces théories (Albert Bandura, Marshall Becker, Martin Fishbein, Frederick Kanfer, Harry Triandis) se sont réunis au cours d'un « *three-day theorists' workshop* » à la demande de la *National Institute of Mental Health* (NIMH) en 1991 afin de clarifier les variables clefs permettant d'établir une analyse comportementale pour permettre notamment d'homogénéiser les travaux réalisés à cette époque sur la recherche concernant la prévention du VIH. Les notions d'attitude ou de croyance apparaissaient comme des variables intermédiaires de manière consensuelle dans la prédiction d'une intention et du comportement d'un individu (Fishbein et Ajzen, 2010). Au total, les théoriciens ont établi que pour qu'un individu réalise un comportement donné, un ou plusieurs des points suivants nécessitaient d'être présents :

1. L'individu a émis une forte intention positive (ou pris l'engagement) de réaliser le comportement.
2. Il n'y a pas de contrainte environnementale qui rend impossible la réalisation du comportement.
3. La personne a les compétences nécessaires pour réaliser le comportement.
4. L'individu a une attitude positive envers le fait d'accomplir le comportement. La personne a des croyances positives (avantages, bénéfiques) associées au comportement qui l'emportent sur les croyances négatives (inconvenients, coûts).
5. L'individu perçoit plus de pression sociale (normative) pour réaliser le comportement que pour ne pas le réaliser.
6. L'individu perçoit que la réalisation du comportement est plus en cohérence qu'en incohérence avec son identité, ou qu'elle ne viole pas les normes personnelles qui génèrent une auto-sanction négative.
7. La réaction émotionnelle de l'individu à accomplir le comportement est plus positive que négative.

8. La personne perçoit qu'elle a les capacités à réaliser le comportement sous différentes circonstances. En d'autres termes, la personne perçoit un sentiment d'auto-efficacité à réaliser le comportement.

En 1999, Fishbein présente une version réduite de ce modèle lors de la *International AIDS Impact conference* qu'il appelle le modèle intégratif (*Integrative Model*) (Fishbein et Ajzen, 2010). Dans cette dernière version, les items 6 et 7 (identité et émotion) ont été retirés car considérés comme des déterminants directs de l'intention.

1.4. Mesure des attitudes

La mesure des attitudes ou des croyances d'une personne ou d'un groupe d'individus présente certaines spécificités du fait que ces variables ne sont pas directement observables (Thomas et Alaphilippe, 1993). En effet, les attitudes sont des variables latentes qui ne font pas référence à des critères objectifs accessibles à l'observation tels que l'âge, le sexe ou la profession. Elles ne peuvent être mesurées qu'à l'aide d'une conduite de détour, d'un outil, comme beaucoup de faits sociaux qui ne relèvent pas de l'évidence.

L'étude des attitudes peut s'effectuer à partir de plusieurs niveaux.

L'utilisation des méthodes qualitatives va consister à interroger un/des individus sur leurs perceptions et leurs attitudes vis-à-vis d'un objet, une situation ou une action (Willig et Stainton-Rogers, 2008). Les entrevues individuelles ou les discussions en groupe (*Focus group*) représentent les méthodes qualitatives les plus utilisées. La recherche qualitative se fonde le plus souvent sur des entrevues semi-structurées durant lesquelles l'animateur (ou l'interviewer) travaille avec un guide d'entretien élaboré spécifiquement sur le sujet et la cible de l'étude. Comparativement aux méthodes quantitatives, la méthode qualitative n'a pas recours à l'utilisation de questionnaires ou d'échelles à réponses fermées (Moreau et al.,

2004). De plus, le chercheur dispose d'une certaine liberté pour adapter son guide d'entretien en fonction des réponses des participants si certaines questions ne génèrent aucune information utile. La constitution de l'échantillon n'est pas représentatif de la population mais recherche au contraire la variabilité des individus en rapport avec la question de recherche (âge, sexe, catégories socioprofessionnelles, sévérité de la maladie...). Le recueil des données est basé sur un enregistrement et une retranscription intégrale des entretiens (Maxwell, 2005). Dès lors qu'il y a une saturation des données collectées, c'est à dire qu'aucune nouvelle information n'a été générée au cours du dernier entretien, le recueil prend fin. L'analyse qualitative permet selon une méthode validée et standardisée de regrouper les informations collectées dans des thématiques principales.

L'étude des attitudes peut également être réalisée à partir d'études quantitatives par l'utilisation d'échelles de mesure. De nombreux questionnaires visant à réaliser des enquêtes d'opinions sur une thématique particulière ont été élaborés en premier lieu par les instituts de sondage. Cependant, ce type d'enquête a également été largement appliqué au domaine médical afin de faciliter l'adaptation des questions aux champs étudiés. Ce type d'étude consiste à mesurer les perceptions que les individus ont de leurs propres attitudes à partir d'une démarche d'introspection (Thomas et Alaphilippe, 1993).

Du fait des limites de ce type d'enquête, les psychosociologues ont élaboré des instruments de mesure des attitudes se voulant plus fiables. L'attitude, se caractérisant par une direction bipolaire et une certaine valeur d'intensité, peut être ordonnée et mesurée de cette façon. L'échelle d'attitude est un instrument défini pour évaluer l'attitude à partir d'une série ordonnée d'opinions. Comme décrit précédemment, Bogardus proposa en 1925 la première échelle d'attitude visant à mesurer la distance sociale inter-ethnique exprimant chacune un degré d'acceptation croissant de la population noire (Bogardus, 1925). Cette technique de mesure dite par analyse hiérarchique peut être utilisée pour mesurer une attitude. L'échelle

comprendra un ensemble d'énoncés d'opinions ordonnées de façon à ce qu'un individu qui a répondu favorablement à l'item X répondra également de façon positive à l'énoncé X+1 et à tous ceux qui le suivent dans la série ordonnée. Chaque répondant se trouvera caractérisé par un score (nombre de réponses positives qu'il aura formulé) et deux sujets ayant le même score seront considérés comme ayant répondu de la même façon aux mêmes questions.

De manière différente, Likert proposa d'évaluer les énoncés en fonction d'une échelle d'estimation du genre (Likert, 1932) :

- Tout à fait d'accord
- En partie/plutôt d'accord
- Ni d'accord ni en désaccord
- Plutôt en désaccord
- Tout à fait en désaccord

A chaque réponse est ainsi attribué un poids différent en attribuant par exemple une note à chaque réponse.

D'autres échelles d'attitude reposant sur des énoncés vis à vis desquels le sujet devait répondre en se situant au moyen d'une échelle de valeurs ont été décrites. Il peut s'agir de l'échelle de Thurstone ou échelle d'intervalles à priori égaux, d'échelles visuelles analogiques ou encore d'échelles visant à donner un score associé au degré d'accord ou de désaccord de l'énoncé (Thomas et Alaphilippe, 1993).

1.5. Concept d'attitude appliqué au champ de la psychiatrie

Les différents modèles théoriques impliquant les attitudes ou les croyances comme variables intermédiaires d'un comportement ont été appliqués dans le domaine de la santé dans principalement trois champs : la prévention, l'observance thérapeutique et la décision médicale.

Par définition, l'observance peut être considérée comme le comportement d'un individu à prendre ou à ne pas prendre le traitement. Ainsi, de nombreux auteurs ont étudié chez des personnes souffrant d'une pathologie chronique l'impact des attitudes d'un patient envers son traitement sur son niveau d'observance. Une méta-analyse incluant 94 études, près de 25000 patients, montrait une forte corrélation entre le niveau d'observance et les croyances associées à la nécessité et aux risques du traitement (Horne et al., 2013). Le niveau d'observance était d'autant plus élevé que les croyances associées à la nécessité de prendre le traitement étaient fortes (OR=1.74, 95% CI 1.57-1.93 ; $p < 0.0001$) et que les croyances associées aux risques de prendre le traitement étaient faibles (OR=0.504, 95% CI 0.45-0.56 ; $p < 0.0001$). Si les pathologies mentales ont été moins étudiées dans ce domaine que d'autres maladies chroniques comme le VIH, le diabète, l'asthme ou les pathologies cancéreuses, les études disponibles chez des patients souffrant de schizophrénie, de dépression ou d'un trouble bipolaire montraient des résultats similaires et cela malgré l'utilisation d'outils de mesure de l'observance qui ont tendance à la surestimer (Adewuya et al., 2006; Aikens et al., 2005; Brown et al., 2005; Day et al., 2005; De Las Cuevas et al., 2011; Freudenreich et al., 2004; Hofer et al., 2002, 2004, 2006, 2007; Hunot et al., 2007; Jonsdottir et al., 2009; Rossi et al., 2009). L'observance est en effet, comme dans les autres pathologies chroniques, une problématique particulièrement fréquente chez les patients souffrant d'un trouble mental (Cramer et Rosenheck, 1998). Bien qu'une multitude de facteurs interviennent dans la décision du patient à prendre ou ne pas prendre le traitement, les attitudes et les croyances

envers la thérapeutique apparaissent comme ayant un impact majeur dans la décision.

La décision médicale est une variété de décision particulière par son objet qui est l'action médicale. Elle s'inscrit dans le cadre d'une relation médecin-malade particulière qui peut également influencer l'adhésion au soin du patient (Paolagi et Coste, 2001). Le prescripteur de façon comparable au patient va également devoir décider de prescrire ou ne pas prescrire tel ou tel médicament en fonction d'un certain nombre de considérations scientifiques mais aussi humaines. En pratique, il n'y a pas une décision médicale unique mais le plus souvent des décisions consécutives correspondant aux différentes étapes du raisonnement du médecin. Dans ce cas également, il apparaît que les attitudes et les croyances du clinicien envers un traitement donné ou un outil de pratique clinique peuvent avoir un impact sur sa décision.

Ainsi, malgré un niveau de preuve élevé de leur efficacité, certains traitements sont peu utilisés en pratique clinique. Dans la prise en charge d'un patient souffrant d'un trouble mental, la clozapine, les antipsychotiques à libération prolongée, ou le lithium apparaissent comme des stratégies thérapeutiques souvent proposées tardivement par rapport aux recommandations concernant leur utilisation (Barnes et al., 2009; Howes et al., 2012; Malhi et al., 2012; Patel et David, 2005). La clozapine est indiquée chez les patients souffrant d'une schizophrénie résistante c'est à dire n'ayant pas répondu à deux antipsychotiques bien conduits. En pratique, l'initiation de la clozapine est retardée de quatre ans en moyenne après que le patient ait reçu au moins cinq antipsychotiques (Howes et al., 2012). Bien qu'il n'y ai pas de preuve disponible pour supporter ces stratégies thérapeutiques, la clozapine n'est considérée le plus souvent qu'après l'essai d'association d'antipsychotiques ou une augmentation posologique du traitement en cours à une dose supérieure à celle habituellement recommandée du fait notamment des risques de mauvaise tolérance (Howes et al., 2012). Il apparaît que parmi les facteurs explicatifs de ce type de pratique, les attitudes négatives des cliniciens envers la clozapine ont un rôle majeur (Nielsen et al., 2010). Les cliniciens ont par

exemple des croyances sur le fait que la clozapine sera associée à une satisfaction moindre des patients qu'avec un autre AP2G ou que leur connaissance ou leur expérience avec cette molécule ne sont pas suffisantes pour l'utiliser. Pourtant la majorité des patients traités par clozapine expriment plus d'avantages que d'inconvénients, du fait notamment de son efficacité, à poursuivre le traitement (Taylor et al., 2000).

L'utilisation du lithium en pratique clinique est confrontée à une problématique similaire. Toutes les recommandations professionnelles préconisent l'utilisation du lithium en première intention dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire (Nolen, 2015). Pourtant, en dépit de plus de soixante années d'expérience clinique sur le lithium, il reste associé pour un certain nombre de cliniciens à des attitudes négatives concernant ses risques de toxicité que ce soit à court ou à long terme et la nécessité d'une surveillance de ses taux plasmatiques régulière (Malhi et al., 2012; Rosa et al., 2007).

L'absence d'utilisation de certains traitements peut aussi être liée à l'absence d'adhésion des cliniciens aux recommandations professionnelles qui les préconisent. Ces dernières années de nombreuses recommandations se sont développées dans le but d'aider le clinicien à proposer des soins appropriés à des situations cliniques spécifiques permettant d'intégrer dans la pratique quotidienne les progrès issus de la recherche clinique. Cet objectif est pourtant confronté à une faible utilisation par les cliniciens de ces outils de pratique clinique (Bauer, 2002). L'identification des attitudes négatives associées à ce manque d'adhésion pourrait permettre de mieux comprendre les raisons de leur manque d'utilisation en pratique clinique.

Au total,

Les notions d'attitude ou de croyance apparaissent comme des variables intermédiaires particulièrement pertinentes dans la compréhension du comportement d'adhésion des patients ou des cliniciens à certaines stratégies thérapeutiques ou certains outils de pratique clinique utilisés en psychiatrie.

L'étude des attitudes pourrait permettre également d'identifier et réduire les barrières à l'application en pratique clinique des données issues de la recherche scientifique.

2. Objectifs

La prise en charge des patients souffrant d'un trouble mental justifie une meilleure compréhension des mécanismes influençant les comportements des patients et des cliniciens vis-à-vis des stratégies thérapeutiques. Il s'agit d'une étape indispensable à l'amélioration de l'efficacité des thérapeutiques actuelles ainsi que de la qualité de vie et du fonctionnement des patients.

Nous pouvons émettre l'hypothèse que les comportements des patients ou des cliniciens associés à l'usage d'un médicament ou d'une stratégie de prise en charge sont sous-tendus par leurs attitudes vis-à-vis de ce comportement. Ainsi, les attitudes ou les croyances comme variables intermédiaires d'un comportement pourront être considérées comme des facteurs explicatifs de l'observance d'un patient vis-à-vis d'un traitement ou de l'adhésion d'un clinicien à une thérapeutique ou une recommandation professionnelle. Cela servira de base à l'initiation de stratégies d'intervention visant à changer le comportement et assister le patient de façon appropriée.

Le principal objectif de cette thèse est d'étudier et d'identifier le rôle des attitudes et des croyances des patients et des cliniciens vis-à-vis du comportement d'usage d'une thérapeutique. Pour cela, nous tenterons d'apporter des éléments de réponses concernant plus spécifiquement 1) l'impact des attitudes et croyances négatives vis-à-vis du traitement antipsychotique des patients souffrant d'une schizophrénie, 2) les attitudes et perceptions vis-à-vis des stratégies de prise en charge au cours de la phase inter-épisode des patients souffrant d'un trouble bipolaire, 3) l'utilisation et les attitudes des psychiatres vis-à-vis des recommandations professionnelles, 4) l'identification des attitudes associées à l'usage des antipsychotiques d'action prolongée par les cliniciens.

3. Attitudes des patients souffrant d'un trouble mental vis-à-vis de leur prise en charge

3.1. Impact des attitudes négatives vis-à-vis du traitement des patients souffrant d'une schizophrénie

3.1.1. Validation française du « Beliefs about Medicines Questionnaire » chez les patients souffrant d'un trouble mental sévère

3.1.1.1. Introduction

Nous avons vu que la mesure des attitudes ou des croyances d'une personne ou d'un groupe d'individus présente certaines spécificités du fait que ces variables ne sont pas directement observables. Afin d'améliorer la compréhension de la problématique de l'observance des patients à leur traitement, Horne et al. ont développé un outil spécifique destiné à évaluer les attitudes des patients souffrant d'une pathologie chronique vis-à-vis de leur traitement (Horne et al., 1999). Le *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) est basé sur les modèles comportementaux appliqués à la santé précédemment décrits. Cette échelle a été largement utilisée dans de nombreuses pathologies chroniques et a récemment commencé à être appliquée dans le domaine de la santé mentale (Horne et al., 2013). Si la *Drug Attitude Inventory* (DAI) reste l'échelle la plus utilisée pour évaluer les attitudes des patients souffrant d'un trouble mental, elle présente certaines limites du fait d'un recouvrement avec les mesures de l'*insight*, de la symptomatologie ou de l'observance des patients (Beck et al., 2012; Velligan et al., 2010). Comparativement le BMQ présente l'intérêt d'évaluer plus spécifiquement les attitudes des patients à travers différentes dimensions.

En effet, cet auto-questionnaire évalue quatre dimensions distinctes de croyances vis-à-vis du traitement à partir de ses deux sous-échelles :

- L'échelle Spécifique évalue deux dimensions spécifiques des croyances vis-à-vis du traitement médicamenteux en cours autour de la nécessité de prise du traitement (BMQ Spécifique *Necessity*) et sur les risques de dépendance et d'effets indésirables au long cours (BMQ Spécifique *Concerns*),
- L'échelle Générale évalue deux dimensions générales des croyances vis-à-vis des traitements médicamenteux autour de la prescription des médecins (BMQ Général *Overuse*) et des risques associés à l'utilisation des médicaments en général (BMQ Général *Harm*).

Une version française du BMQ (présentée en **Annexe 1**) a récemment été validée dans une population de patients souffrant de diabètes ou d'un VIH (Falla et al., 2014). Cependant, l'extrapolation de ces résultats aux patients souffrant d'un trouble mental sévère n'est pas certaine et justifie sa validation dans cette population.

3.1.1.2. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient :

- d'étudier la structure factorielle et de valider les propriétés psychométriques de la version française du BMQ dans une population de patients souffrant d'un trouble mental sévère,
- d'étudier la structure factorielle et de valider les propriétés psychométriques de la version française du BMQ dans des populations spécifiques de patients souffrant de schizophrénie, d'un trouble bipolaire et d'un trouble dépressif majeur.

3.1.1.3. Méthodes

Une étude transversale incluant consécutivement des patients adultes traités souffrant d'une schizophrénie, d'un trouble bipolaire ou d'un trouble dépressif majeur a été réalisée. L'ensemble des données sociodémographiques et cliniques a été recueilli au cours d'un entretien. Les attitudes des patients ont été mesurées en utilisant les versions françaises du BMQ et de la DAI à 10 items.

Les analyses statistiques ont consisté à l'analyse de la structure factorielle, de la consistance interne et de la validité du BMQ.

3.1.1.4. Résultats et discussion

Au total, 150 patients traités souffrant d'un trouble mental sévère ont été inclus (schizophrénie, n=50; trouble bipolaire, n=50; trouble dépressif majeur, n=50).

Les analyses en composantes principales révélaient une structure à deux facteurs pour l'échelle Spécifique du BMQ de manière similaire à la structure originale de l'échelle que ce soit pour la population totale de l'étude (considérée comme la population de patients souffrant d'un trouble mental sévère) ou que ce soit pour les trois populations spécifiques de patients. A l'inverse, les analyses en composantes principales montraient une structure unifactorielle pour l'échelle Générale pour les différentes populations étudiées. Ainsi, il apparaissait que les patients souffrant d'un trouble mental sévère ne distinguaient pas les croyances générales concernant l'utilisation des médecins (*Overuse*) et les risques associés à leur utilisation (*Harm*).

La répartition des items dans chaque facteur était identique à l'échelle originale pour la population totale de l'étude et les trois populations spécifiques, à l'exception :

- Pour les patients souffrant de schizophrénie de l'item 5 ("Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.") qui montrait des saturations faibles sur les deux facteurs de l'échelle Spécifique avec néanmoins une saturation plus élevée sur le facteur *Concerns* comme l'échelle originale.
- Pour les patients dépressifs de l'item 9 ("Je suis parfois inquiet(e) de devenir trop dépendant(e) de mon traitement.") qui montrait une saturation plus élevée sur le facteur *Necessity* de l'échelle Spécifique contrairement à l'échelle originale où cet item était considéré dans la sous-échelle *Concerns*.

Il apparaissait ainsi que les attitudes des patients peuvent être différentes selon les groupes de patients étudiés. L'évaluation des attitudes nécessite donc la prise en compte des spécificités liées à la population étudiée.

Les moyennes des scores aux sous-échelles étaient similaires aux études précédentes chez des patients souffrant d'un trouble mental sévère pour l'ensemble des populations testées (Jónsdóttir et al., 2009).

Les échelles Spécifiques et Générales montraient une consistance interne satisfaisante à l'exception de la sous-échelle Spécifique *Concerns* chez les patients souffrant d'une schizophrénie et d'un trouble dépressif. Les scores des différentes sous-échelles étaient significativement corrélés avec le score total de la DAI suggérant une bonne validité de construit vis-à-vis des attitudes pour l'ensemble des populations testées.

3.1.1.5. Conclusion

La validation de la version française du BMQ dans une population de patients souffrant d'un trouble mental sévère ainsi que dans des populations plus spécifiques de patients schizophrènes, bipolaires ou dépressifs n'a confirmé que partiellement la structure factorielle de l'échelle originale. Ce modèle comprenant les deux sous-échelles Spécifiques et l'échelle Générale a montré des propriétés psychométriques satisfaisantes chez ces patients. L'évaluation des attitudes nécessite la prise en compte des spécificités des populations étudiées en évaluant des groupes homogènes de patients d'un point de vue clinique.

Samalin L, de Chazeron I, Belzeaux R, Llorca PM. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire in patients with severe mental disorders : Factorial structure and reliability in specific populations of schizophrenic, bipolar and depressive patients. *Soumis*

Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire in patients with severe mental disorders: Factorial structure and reliability in specific populations of schizophrenic, bipolar and depressive patients

Short title: Validation of the French BMQ in patients with severe mental disorders

Ludovic Samalin^{1,2,3*}, Ingrid de Chazeron¹, Raoul Belzeaux^{3,4,5}, Pierre-Michel Llorca^{1,3}

¹ CHU Clermont-Ferrand, University of Auvergne, EA 7280, Clermont-Ferrand, France

² Bipolar Disorder Unit, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

³ Fondation FondaMental, Créteil, France

⁴ Hôpital Sainte Marguerite, APHM, Marseille, France

⁵ McGill Group for Suicide Studies, Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

*Corresponding author

E-mail: lsamalin@chu-clermontferrand.fr (LS)

Abstract:

Objectives: The aims of our study were to examine the factor structure and psychometric properties of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) in patients with severe mental illness and in specific populations of patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder.

Methods: A cross-sectional study including patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder was conducted (N=150). Principal component analysis (PCA), reliability and validity of the French version of the BMQ were performed.

Results: PCA revealed a two-factor structure similar to the original structure for the BMQ-Specific scale but only one-component solution for the BMQ-General scale in the total sample as well as the three subgroups. These subscales have satisfactory internal consistency. Validity was supported by the significant correlations of all BMQ subscales with the Drug Attitude Inventory.

Conclusion: The French version of the BMQ appeared as a three-dimensional scale and presents satisfactory psychometric properties for use in patients with severe mental illness as well as specific populations of patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder.

Keywords: attitudes, medication adherence, schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, severe mental illness

Introduction

Psychotropic medications are the cornerstone and the standard of care for the treatment of severe mental illness (SMI). However, medication non-adherence is frequent in these chronic illnesses with an estimated prevalence rate in schizophrenia about 50% [1] and in mood disorders about 40% [2]. Non-adherence is associated with poor clinical outcomes in these patients such as higher risk of recurrence/relapse and hospitalization [3,4], poorer psychosocial functioning [5] and higher rates of suicide [4,6]. The negative attitudes and beliefs toward medication as well as poor insight, poor therapeutic alliance and low social support represent the most important factors associated with non-adherence [2,7,8].

To improve the understanding of non-adherence to medication, Horne et al. (1999) developed the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) on the basis of the social cognitive models, such as the extension of Leventhal's Self-Regulation Model [9]. This is the most specific model about medication, suggesting that adherence is heavily influenced by the patients' own beliefs and representations of the illness. This scale measures the specific patient's perceptions of the need to take medication and concerns about it (BMQ-Specific, with two subscales named Necessity and Concern) as well as the general beliefs about pharmacotherapy (BMQ-General, with two subscales named Harm and Overuse).

This scale has been used in a large range of chronic diseases in different language versions [10]. Studies in SMI patients using the BMQ have shown its potential to explore and understand the determinants of non-adherence and to help the clinician to determine individual targets of interventions to improve patients' negative beliefs. In these studies with schizophrenic patients [11], bipolar patients [12] or patients with major depressive disorder [13], higher adherence was associated with stronger perceived necessity of psychotropic treatment and fewer concerns toward treatment. These specific beliefs (BMQ-Specific) about

medication impacted medication adherence independently of the general beliefs (BMQ-General) toward pharmacotherapy [11].

In France, one study has validated the BMQ in patients with diabetes and HIV and found the same factorial structure as the English original version [9]. Theoretical equivalence needs to be achieved in order to confirm that the French version of this scale is a suitable instrument in SMI patients. Most of validation studies of BMQ in SMI patients were conducted in mixed sample of psychiatric patients despite their clinical heterogeneity [9,14-16]. Specific validation in defined samples of schizophrenic, bipolar and depressive patients is needed in order to support the stability of the factor structure as well as the psychometric properties of the BMQ among them.

The aims of our study were to examine the factor structure and psychometric properties of the French version of the BMQ in SMI patients but also to describe factor structure and psychometric properties in specific populations of patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder.

Materials and Methods

Participants

All adult patients (outpatients or inpatients) treated by at least one psychotropic medication (i.e. antipsychotic, mood stabilizer or antidepressant), who met the diagnosis of schizophrenia, bipolar disorder or major depressive disorder according to DSM-IV-TR criteria were recruited consecutively at two different French mental health hospital sites during a 1-year period. Exclusion criteria were inability to understand or complete the self-administered questionnaires. Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the Institutional Review Board (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne,

Grenoble, IRB 5921) and was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983.

Measures

Socio-demographic and clinical data were collected through a patient interview. The attitudes toward medication were assessed using the French versions of the BMQ and the 10-item Drug Attitudes Inventory (DAI). All patients filled in the BMQ and the 10-item DAI simultaneously.

The BMQ is an 18-item self-questionnaire assessing patients' beliefs about their medication [9]. The original version comprises a Specific and General scale, and each has two subscales. The BMQ-Specific has a 5-item Necessity scale that assesses beliefs about the necessity of the prescribed medication and a 5-item Concerns scale that assesses concerns about potential adverse effects of treatment. The BMQ-General assesses more general beliefs or social representations about drugs, including 8 items in two subscales of 4-item (Harm and Overuse subscales). Each item of the questionnaire is rated on a 5-point Likert scale (1="strongly disagree" to 5="strongly agree"). Each Necessity and Concerns scale ranges from 5 to 25 and each Harm and Overuse scale ranges from 4 to 20.

In this study, the French version of the BMQ was used [17]. It showed satisfactory properties with the same factorial structure as the original version (two factors for the BMQ-Specific scale and two factors for the BMQ-General scale) in both diabetes and HIV patients.

The 10-item DAI is a self-report instrument that includes 10 questions on the subjective response to medication regarding both positive and negative effects [18,19]. The respondents rate statements as true or false. The total score ranges from -10 to +10 with a positive total score indicating positive attitude toward psychiatric medication and a negative total score indicating a negative attitude toward psychiatric medication. The French version of the DAI showed satisfactory psychometric properties as the original version in SMI patients [20].

Despite some limitations (e.g. dichotomous ratings, items about both subjective states and attitudes toward medication), the 10-item DAI was used as criterion validity of the BMQ because it is one of the most frequently used patient self-report measures to assess the attitudes toward medication and can also predict medication adherence in SMI patients [21].

Statistical analysis

Construct validity was first analysed using Principal component analysis (PCA) with varimax rotation for all included patients (considered as SMI patients). Then, PCAs were conducted for the three subgroups of patients (schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder). A PCA was performed for each scale (Specific and General). In line with recommendations [22,23], factors generated by the PCA were extracted as valid if at least two of the following criteria were met: i) eigenvalues were equal or greater than unity [24]; ii) Scree (Cattel's) test by the identification of the point of inflection in the scree plot [25] and; iii) eigenvalues exceed the 95th percentile of the corresponding simulated eigenvalue from Horn's parallel analysis [26].

Mean, standard deviation and median were calculated for the BMQ subscales.

Cronbach's alpha was used to estimate internal consistency. Pearson's correlation coefficients was used for inter-factor correlation and factor correlation with DAI in order to establish criterion validity.

All statistical tests were two-tailed and the significance level was set at 5%. Statistical analyses were performed using SAS 9.3 ® software and Monte-Carlo parallel analysis software.

Results

A total of 150 treated patients with schizophrenia (n=50), bipolar disorder (n=50) and major depressive disorder (n=50) were recruited (Table 1). The mean \pm SD age was 51.3 ± 16.6 and more than half of the patients were males (67%) without employment (74.7%). The mean \pm SD illness duration was $14.3 \text{ years} \pm 10.4$. Second-generation antipsychotics were the most frequent medication used in schizophrenic patients (98.0%), antidepressants the most frequent medication used in major depressive disorder (92.0%) and mood stabilizers the most frequent treatment prescribed in bipolar patients (86.0%).

Principal component analysis

PCA of the BMQ-Specific revealed a two-component solution for the total sample and the three subgroups of patients that clearly replicated the original structure (Fig 1, Table 2).

In the total sample, the first factor, “Necessity” in the original scale, explained 32% of the variance and the second, “Concerns” in the original scale, explained 23% (Table 3). All items loaded higher than 0.40 on the respective factors. None item loaded high on two factors. In the subgroups of patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder, the first factor (Necessity) explained 33%, 33% and 36% of the variance respectively, and the second factor (Concerns) explained 21%, 26% and 20% respectively (Table 4). All items loaded higher than 0.40 on the respective factors, except for item 5 (“I sometimes worry about the long-term effects of my medicines”) in the schizophrenia group that obtained small loading on both factors, and item 9 (“I sometimes worry about becoming too dependent on my medicines”) in the major depressive disorder group that loaded higher on the Necessity factor.

PCA of the BMQ-General revealed a one-component solution for the total sample and the three subgroups of patients (Fig 1, Table 2). This factor explained 42% of the variance in the total sample and 44%, 46% and 37% of the variance in the schizophrenia group, bipolar disorder group and major depressive disorder group respectively. In the total sample and the three subgroups, this factor comprised all items of the BMQ-general scale with all items loaded higher than 0.40. It indicated that SMI patients as well as patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder do not distinguished the perceived Harm and Overuse of medication as the original scale.

Descriptive statistics

The mean scores of the BMQ-Specific subscales and the BMQ-General scale (Necessity = 19.04 ± 4.27 , Concerns = 15.08 ± 4.37 , General = 21.50 ± 5.89) in the total sample (Table 5) were similar to the previous studies in SMI patients [16]. The mean scores of the three factors were also similar in the three subgroups of patients without significant difference between groups.

Reliability

There was good or acceptable consistency between items in the total sample, Cronbach's alpha for the BMQ-Specific Necessity and Concerns and the BMQ-General were 0.83, 0.68 and 0.80 respectively (Table 5). There was good consistency between items in the three subgroups except for the BMQ-Specific Concerns in patients with schizophrenia and major depressive disorder that showed questionable values (Table 5). Inter-factor correlations were acceptable with weak to moderate relationship in the total sample as well as the three subgroups of patients (Table 6). No significant relationship were found between the both BMQ-Specific subscales for all groups.

Validity

The BMQ-Specific subscales and the BMQ-General scores significantly correlated with the DAI scores in the total sample and the three subgroups of patients indicating that the BMQ assesses a construct that is similar to the DAI in patients with SMI as well as patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder (Table 6).

Discussion

The French version of the BMQ supports partially the original factor structure (BMQ-Specific: two factors and BMQ-General: two factors) in SMI patients. If our findings replicate the original factor structure of the BMQ-Specific scale, a monofactorial solution for the BMQ-General was found. Similarly, the factor analysis in the specific populations of patients revealed the same factor structure as the total sample. The French version of the BMQ presented satisfactory psychometric properties for use in SMI patients. It is also psychometrically sound to measure the beliefs about medications in patients with schizophrenia, bipolar disorder as well as major depressive disorder despite their clinical heterogeneity.

By contrast with the French version validated in patients with diabetes and HIV [17] and similarly to previous validation in schizophrenic patients [27] or psychiatric outpatients [15], the French version of the BMQ appeared as a three dimensional scale in SMI patients. It is interesting to note that this factor structure appeared stable whatever the psychiatric diagnosis of the included patients.

In a methodological perspective, if most of validation studies of the BMQ confirmed the presence of two factors for each BMQ scale (Specific and General), they used Kaiser criterion (eigenvalues > 1 rule) to identify the number of factors as primary criterion [28-30]. Our

findings showed also a two-factor solution for the BMQ-General based on the Kaiser criterion but only one factor solution according to the scree plot and parallel analysis criteria. In subgroups of patients, on the basis of the Kaiser criteria, the PCA revealed between 3 and 4 factors for the BMQ-specific and between 1 and 3 factors for the BMQ-General (Table 2). Recent systematic review assessed which factor analysis determined the correct number of latent dimensions when applied to ordered-categorical survey items (specifically for 5-category Likert items) [23]. Strong consensus recommended avoiding the use of the Kaiser criterion because it can overestimate the number of factor for not considering the number of items tested and the sample size. Parallel analysis appeared to be the best choice of eigenvalue-based criteria for assessing dimensionality. In line with these recommendations and according to our findings, we can formulate the hypothesis that previous validation studies could have overestimated the number of factor for the BMQ-General due to the limitations of the Kaiser criterion.

The second explanation could be related to the specificity of the SMI population concerning their general beliefs about medications in comparison with other chronic illness population. As Beck et al. (2012) pointed out, the monofactorial solution for the BMQ-General suggests that SMI patients do not differ between harm and overuse of medication in general [27]. In line with these results, a previous study in SMI patients showed that the both BMQ-General subscales did not appear to measure independent dimensions because Harm and Overuse subscales were strongly intercorrelated [16].

The PCA revealed the same items for each factor than the original scale in the total sample and in patients with bipolar disorder. In the schizophrenia subgroup, the Specific item 5 (“I sometimes worry about the long-term effects of my medicines”) did not reach a loading greater than 0.40 for the both factors, even if the higher loading was obtained for the Concerns factor as the original scale. Unexpected and well-nigh incomprehensible was the

higher loading of Specific item 9 (“I sometimes worry about becoming too dependent on my medicines”) on the Necessity factor in patients with major depressive disorder. This loading might reflect the potential strong relationship in these patients between their beliefs concerning the risk of dependence with the use of antidepressant and their perceived personal needs for this medication.

The means Necessity, Concerns and General scores of our whole sample and our three subgroups were similar with previous studies using BMQ in patients with schizophrenia [11, 27], mixed sample of patients with bipolar disorder and schizophrenia [16] or in psychiatric outpatients [15].

The both BMQ-Specific subscales and the BMQ-General scale showed satisfactory internal consistency, except for the BMQ-Specific Concerns in the subgroups of patients with schizophrenia and major depressive disorder. The significant correlations of the BMQ-Specific subscales and the BMQ-General scale with the DAI suggested the criterion validity of the BMQ to assess patients’ attitudes toward medications for all groups.

However, this study presents several limitations. The main limitation is the cross-sectional design that cannot support causal relationships as well as the absence of data testing the test-retest reliability. The inclusion of SMI patients who consented to participate in the study represent a potential selection bias that can overestimate the percentage of patients with positive attitudes toward medication. Finally, the findings of structural analysis need to be interpreted with caution due to the minimal sample size reached in each subgroup of patients [31].

Conclusion

Our findings highlight the interest to confirm the validity of a scale in specific populations because the theoretical equivalence between our population sample and patients with diabetes or HIV populations from the first French validation study of the BMQ was partially supported.

This questionnaire represents a useful tool to facilitate the identification of non-adherence and implement strategies to improve negative beliefs in clinical practice as well as being an accurate measure of attitudes for future studies in French patients with schizophrenia, bipolar disorder or major depressive disorder.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of the study sample

	Schizophrenia (n=50)	Bipolar disorder (N=50)	Major depressive disorder (n=50)	Total (n=150)
Age (years, SD)	40.9 (11.2)	54.9 (16.7)	58.3 (16.1)	51.3 (16.6)
Gender (n, % males)	34 (68.0)	17 (34.0)	16 (32.0)	67 (44.7)
Marital status, single (n, %)	41 (82.0)	25 (50.0)	32 (66.7)	98 (66.2)
Employment (n,%)	5 (10.0)	15 (30.0)	18 (36.0)	38 (25.3)
Educational level (n,%)				
Primary	31 (62.0)	17 (34.0)	21 (43.8)	69 (46.6)
Secondary	12 (24.0)	14 (28.0)	16 (33.3)	42 (28.4)
Higher	7 (14.0)	19 (38.0)	11 (22.9)	37 (25.0)
Illness duration (years, SD)	13.9 (8.3)	16.2 (10.1)	13.0 (12.2)	14.3 (10.4)
CGI-S	4.6 (0.9)	3.4 (1.1)	3.9 (0.9)	3.9 (1.1)
Medications (n,%)				
FGA	14 (28.0)	4 (8.0)	5 (10.0)	23 (15.3)
SGA	49 (98.0)	21 (42.0)	10 (20.0)	80 (53.3)
Mood stabilizer	15 (30.0)	43 (86.0)	20 (40.0)	78 (52.0)
Antidepressant	21 (42.0)	21 (42.0)	46 (92.0)	88 (58.7)
Benzodiazepine	21 (42.0)	19 (38.0)	24 (48.0)	64 (42.7)

CGI-S, Clinical Global Impression – Severity scale; FGA, first-generation antipsychotic; SGA, second-generation antipsychotic

Table 2. Number of factor to extract according to different criteria

		Kaiser	Scree test	Parallel Analysis	Factor decision to extract
Total sample (N=150)	BMQ-Specific	2	2	2	2
	BMQ-General	2	1	1	1
Schizophrenia (N=50)	BMQ-Specific	4	2	2	2
	BMQ-General	1	1	1	1
Bipolar disorder (N=50)	BMQ-Specific	3	2	2	2
	BMQ-General	3	1	1	1
Major depressive disorder (N=50)	BMQ-Specific	3	2	2	2
	BMQ-General	3	1	1	1

BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire

Table 3. Principal component analysis of the BMQ scales for patients with severe mental disorders (N=150)

	Factor 1		Factor 2		Factor 1
	Necessity	Concerns	Concerns	General	
BMQ-Specific items					
Item 1: My health, at present, depends on my medicines.	0.86	-0.02			
Item 3: My life would be impossible without my medicines	0.77	0.09			
Item 4: Without my medicines I would be very ill.	0.83	0.12			
Item 7: My health in the future will depend on my medicines.	0.82	-0.09			
Item 10: My medicines protect me from becoming worse.	0.57	-0.33			
Item 2: Having to take medicines worries me.	-0.05	0.82			
Item 5: I sometimes worry about the long-term effects of my medicines.	0.14	0.57			
Item 6: My medicines are a mystery to me.	-0.16	0.52			
Item 8: My medicines disrupt my life.	-0.20	0.67			
Item 9: I sometimes worry about becoming too dependent on my medicines.	0.18	0.68			
BMQ-General items					
Item 11: Doctors use too many medicines					0.67
Item 12: People who take medicines should stop their treatment for a while every now and again.					0.59
Item 13: Most medicines are addictive.					0.49
Item 14: Natural remedies are safer than medicines.					0.73
Item 15: Medicines do more harm than good.					0.64
Item 16: All medicines are poisons.					0.60
Item 17: Doctors place too much trust in medicines.					0.78
Item 18: If doctors had more time with patients they would prescribe fewer medicines.					0.63
Percentage of variance explained	31.59	22.88			41.91

Factor loadings > 0.40 of the PCA are shown in bold.
 BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire

Table 4. Principal component analysis of the BMQ scales for patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder

	Schizophrenia			Bipolar disorder			Major depressive disorder		
	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 1	Factor 2	Factor 1
	Necessity	Concerns	General	Necessity	Concerns	General	Necessity	Concerns	General
BMQ-Specific items									
Item 1	0.82	-0.12		0.89	0.06		0.86	-0.09	
Item 3	0.83	0.10		0.71	0.05		0.77	-0.01	
Item 4	0.82	0.23		0.84	0.04		0.83	0.02	
Item 7	0.69	-0.39		0.87	-0.17		0.82	0.08	
Item 10	0.57	-0.38		0.55	-0.29		0.60	-0.37	
Item 2	-0.22	0.80		-0.06	0.84		0.28	0.78	
Item 5	0.06	0.19		0.21	0.70		0.17	0.68	
Item 6	-0.15	0.43		-0.13	0.57		-0.09	0.56	
Item 8	-0.16	0.75		-0.11	0.75		-0.24	0.62	
Item 9	0.14	0.79		-0.06	0.75		0.64	0.21	
BMQ-General items									
Item 11			0.58			0.79			0.66
Item 12			0.75			0.56			0.43
Item 13			0.52			0.42			0.54
Item 14			0.79			0.73			0.60
Item 15			0.48			0.79			0.63
Item 16			0.72			0.60			0.48
Item 17			0.78			0.83			0.77
Item 18			0.59			0.61			0.71
Percentage of variance explained	33.03	20.76	43.82	33.11	26.13	46.04	36.44	19.50	37.33

Factor loadings > 0.40 of the PCA are shown in bold.

BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire

Table 5. Mean scores, internal consistency (Cronbach's alpha), inter-item correlations of the BMQ subscales in the total sample and subgroups of patients

		Raw mean (SD)	Raw median (IQR)	Cronbach's alpha (original study [9])	Inter-item correlation
Total sample	BMQ Specific-Necessity	19.04 (4.27)	20.0 (17-22)	0.83 (0.55-0.86)	0.217-0.724
	BMQ Specific-Concerns	15.08 (4.37)	15.0 (12-18)	0.68 (0.63-0.80)	0.126-0.467
	BMQ General	21.50 (5.89)	22.0 (17-26)	0.80 (NA)	0.214-0.541
Schizophrenia	BMQ Specific-Necessity	19.50 (4.02)	20.0 (17-22)	0.81 (0.55-0.86)	0.248-0.690
	BMQ Specific-Concerns	14.56 (3.99)	15.0 (12-18)	0.62 (0.63-0.80)	0.042-0.552
	BMQ General	20.98 (6.36)	20.5 (16-25)	0.81 (NA)	0.166-0.704
Bipolar disorder	BMQ Specific-Necessity	19.36 (4.40)	19.5 (17-23)	0.84 (0.55-0.86)	0.151-0.745
	BMQ Specific-Concerns	15.64 (5.13)	15.5 (11-20)	0.78 (0.63-0.80)	0.177-0.596
	BMQ General	21.56 (6.26)	23.0 (17-26)	0.82 (NA)	0.083-0.692
Major depressive disorder	BMQ Specific-Necessity	18.26 (4.35)	19.0 (16-21)	0.85 (0.55-0.86)	0.229-0.738
	BMQ Specific-Concerns	15.04 (3.91)	16.0 (12-18)	0.56 (0.63-0.80)	0.064-0.522
	BMQ General	21.96 (5.04)	23.0 (19-25)	0.75 (NA)	0.066-0.522

BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire; IQR, interquartile range; NA, Not Applicable; SD, Standardized Deviation

Table 6. Inter-factor correlation and factor correlation with the DAI scale

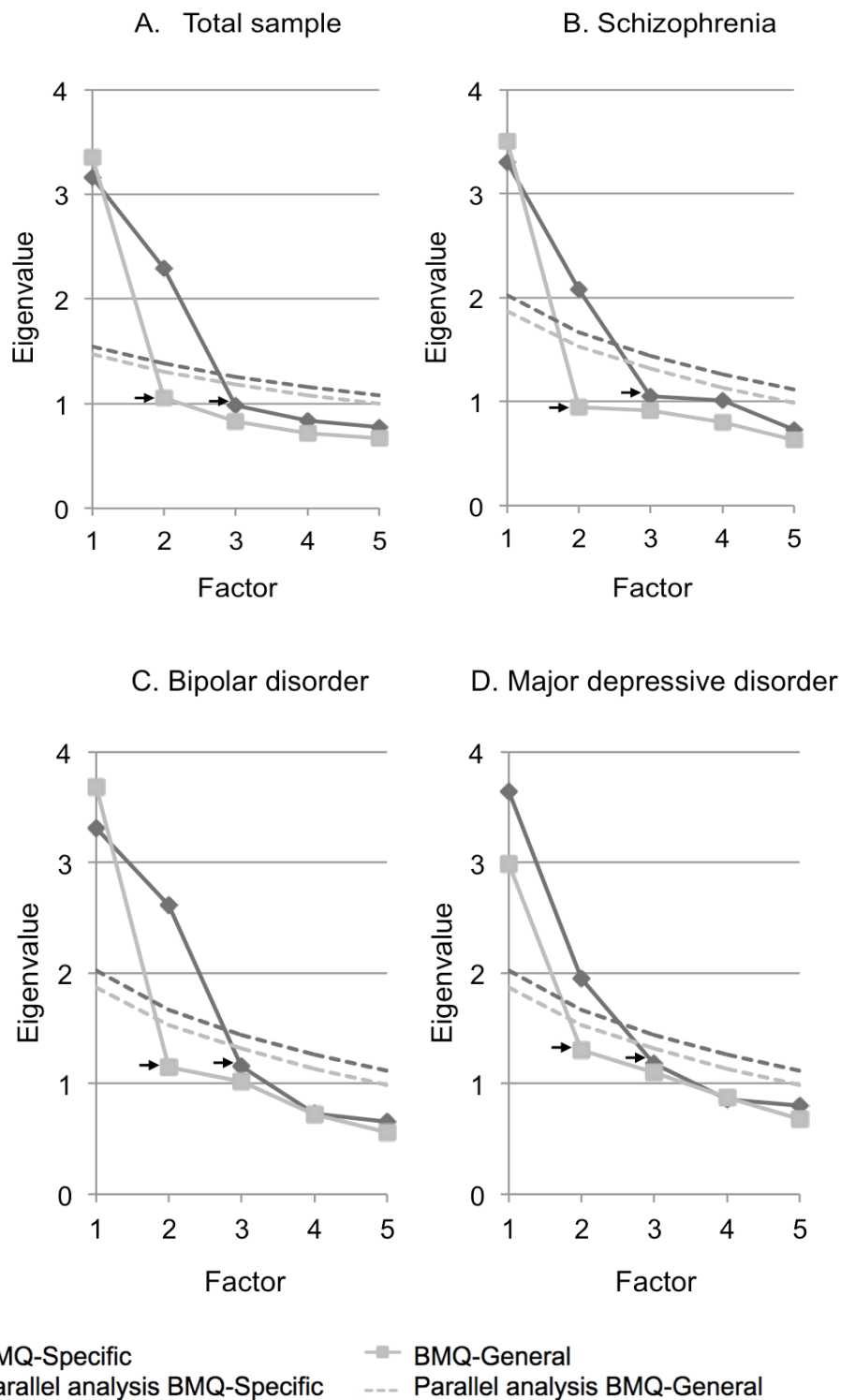
		Inter-factor correlation		Convergent validity with DAI
		BMQ Specific-Concerns	BMQ General	
Total sample	BMQ Specific-Necessity	-0.082	0.354***	0.453***
	BMQ Specific-Concerns		0.538***	- 0.459***
	BMQ General			- 0.503***
Schizophrenia	BMQ Specific-Necessity	-0.221	-0.451**	0.551***
	BMQ Specific-Concerns		0.627***	-0.569***
	BMQ General			-0.619***
Bipolar disorder	BMQ Specific-Necessity	-0.114	-0.391 **	0.533***
	BMQ Specific-Concerns		0.514 ***	-0.382**
	BMQ General			-0.446**
Major depressive disorder	BMQ Specific-Necessity	0.137	-0.194	0.397**
	BMQ Specific-Concerns		0.413**	-0.436**
	BMQ General			-0.476***

** p < 0.01 *** p < 0.001

BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire; DAI, Drug Attitude Inventory scale

Note: Positive DAI score indicated positive attitudes toward medication

Figure 1. Scree plots and parallel analysis results for the PCAs of the two BMQ subscales in total sample and subgroups of patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder



◆ BMQ-Specific ■ BMQ-General
 --- Parallel analysis BMQ-Specific --- Parallel analysis BMQ-General
 → Point of inflection (Scree test)

Kaiser recommends extracting factors with eigenvalue ≥ 1 ; Scree (Cattel's) test recommends extracting factors above the elbow of the scree plot; Horn's parallel analysis recommends extracting factors above the randomly generated eigenvalue (95th percentile).

References

1. Acosta F, Hernandez J, Pereira J, Herrera J, Rodriguez C. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012;2(5):74-82.
2. Pompili M, Venturini P, Palermo M, Stefani H, Seretti ME, Lamis DA, et al. Mood disorders medications: predictors of nonadherence - review of the current literature. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(7):809-25.
3. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-13.
4. Pompili M, Serafini G, Del Casale A, Rigucci S, Innamorati M, Girardi P, et al. Improving adherence in mood disorders: the struggle against relapse, recurrence and suicide risk. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):985-1004.
5. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 7-8.
6. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):200-18.
7. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(10):892-909.
8. Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res*. 2008;161(2):235-47.

9. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*. 1999;14:1-25.
10. Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*. 2013;8(12):e80633.
11. Beck E, Cavelti M, Kvrjic S, Kleim B, Vauth R. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr Res*. 2011;132(1):42-9.
12. Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord*. 2009;116(1-2):51-5.
13. Aikens J, Nease D, Nau D, Klinkman M, Schwenk T. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med*. 2005;3(1):23-30.
14. Argentero P, Torchio E, Tibaldi G, Horne R, Clatworthy J, Munizza C. [The beliefs about drug treatment. The Italian version of the BMQ (the Beliefs about Medicines Questionnaire): its validity and applicability]. *Epidemiol Psichiatri Soc*. 2010;19(1):86-92.
15. De las Cuevas C, Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Gonzalez-Lorenzo M, Perez-Ramos J, Sanz EJ. Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(2):140-6.
16. Jonsdottir H, Friis S, Horne R, Pettersen KI, Reikvam A, Andreassen OA. Beliefs about medications: measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(1):78-84.

17. Falla E, Gauchet A, Izaute M, Horne M, Chakroun N. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. *Eur Rev Appl Psychol.* 2014;64:335-43.
18. Awad AG. Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19(3):609-18.
19. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med.* 1983;13(1):177-83.
20. Bonsack C, Conus P, Philippoz R, Bovet J, Spagnoli J, Dufour H. [Subjective perception of the effect of neuroleptics by outpatient schizophrenic patients: a cross-sectional study]. *Encephale.* 1998;24(4):315-23.
21. Brain C, Allerby K, Sameby B, Quinlan P, Joas E, Karilampi U, et al. Drug attitude and other predictors of medication adherence in schizophrenia: 12 months of electronic monitoring (MEMS) in the Swedish COAST-study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(12):1754-62.
22. Dinno A. Exploring the Sensitivity of Horn's Parallel Analysis to the Distributional Form of Random Data. *Multivariate Behav Res.* 2009;44(3):362-88.
23. van der Eijk C, Rose J. Risky business: factor analysis of survey data - assessing the probability of incorrect dimensionalisation. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118900.
24. Kaiser HF. The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. *Psychometrika.* 1958;23(3):187-200.
25. Cattell RB. The Scree Test For The Number Of Factors. *Multivariate Behav Res.* 1966;1(2):245-76.
26. Horn JL. A rationale and test for the number of factors in factor analysis *Psychometrika.* 1965;30:179-85.

27. Beck E, Vogelin R, Wirtz M, Cavelti M, Kvrjic S, Vauth R. Do patients with schizophrenia distinguish between attitudes toward antipsychotic medication and pharmacotherapy in general? Validation of the Beliefs About Medication Questionnaire. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(1):33-43.
28. Komninos I, Micheli K, Roumeliotaki T, Horne R. Adaptation and validation of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) in primary care patients in Greece. *Eur J Pers Cent Healthc.* 2012;1(1):224-31.
29. Mahler C, Hermann K, Horne R, Jank S, Haefeli W, Szecsenyi J. Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *J Eval Clin Pract.* 2012;18(2):409-13.
30. Salgado T, Marques A, Geraldés L, Benrimoj S, Horne R, Fernández-Llimos F. Cross-cultural adaptation of The Beliefs about Medicines Questionnaire into Portuguese. *Sao Paulo Med J.* 2013;131(2):88-94.
31. de Winter J, Dodou D, Wieringa P. Exploratory Factor Analysis With Small Sample Sizes. *Multivariate Behav Res.* 2009;44(2):147-81.

3.1.2. Les attitudes négatives comme variable intermédiaire de l'observance médicamenteuse chez les patients souffrant de schizophrénie

3.1.2.1. Introduction

Les antipsychotiques, en association aux interventions psychosociales, constituent la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie. Cependant, l'observance est, comme dans la plupart des pathologies chroniques, une problématique fréquente des patients souffrant de schizophrénie. Seulement 50% des patients sont considérés comme observant à leur traitement (Acosta et al., 2012). La mauvaise observance est associée à un moins bon pronostic de la maladie avec une augmentation du risque de rechute, du risque suicidaire et de l'incapacité. Bien qu'une multitude de facteurs interviennent dans la décision du patient à prendre ou ne pas prendre le traitement, les attitudes envers la thérapeutique apparaissent comme ayant un impact majeur dans la décision (Lacro et al., 2002).

Parmi les outils de mesure des attitudes disponibles nous avons vu que le BMQ permettait une évaluation multidimensionnelle spécifique. Il permet notamment, à partir de ses deux sous-échelles Spécifiques (*Necessity* et *Concerns*) de déterminer quatre groupes d'attitudes de patients : *Accepting* (score *Necessity* élevé, score *Concerns* faible), *Ambivalent* (score *Necessity* élevé, score *Concerns* élevé), *Indifferent* (score *Necessity* faible, score *Concerns* faible), *Sceptical* (score *Necessity* faible, score *Concerns* élevé). Cependant, peu d'études ont exploré l'observance des patients souffrant d'un trouble mental sévère à partir de cette approche. Elle n'a été appliquée que dans deux études chez des patients souffrant d'un trouble dépressif (Aikens et al., 2005) et d'un trouble bipolaire (Clatworthy et al., 2009) qui ont mis en évidence un niveau d'observance significativement plus élevé dans le groupe de patients *Accepting* et significativement plus faible dans le groupe de patients *Sceptical*.

Enfin, aucune étude n'a étudié à partir du BMQ les facteurs prédictifs d'attitudes négatives chez les patients souffrant de schizophrénie.

3.1.2.2. Objectifs

Les objectifs de notre étude, dans une population de patients souffrant de schizophrénie, étaient:

- i. De confirmer que les patients ayant une mauvaise observance médicamenteuse présentaient plus d'attitudes négatives vis-à-vis de leur traitement antipsychotique que les patients observants,
- ii. De décrire la répartition du niveau d'observance à partir des quatre groupes d'attitudes définis à partir des deux sous-échelles Spécifiques du BMQ,
- iii. D'étudier les facteurs associés aux attitudes négatives (score *Necessity* < 15, score *Concerns* > 15).

3.1.2.3. Méthodes

Une étude transversale incluant consécutivement des patients adultes traités par antipsychotique souffrant d'une schizophrénie a été réalisée.

L'ensemble des données sociodémographiques et cliniques a été recueilli au cours d'un entretien. Les évaluations ont été réalisées avec les échelles psychométriques suivantes : la *4-item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) qui évalue le niveau d'observance des patients (faible, modéré, élevé), l'échelle Spécifique du BMQ qui mesure les croyances vis-à-vis de la nécessité (*Necessity*) et des préoccupations (*Concerns*) des effets du traitement antipsychotique, la *Scale to assess Unawareness of Mental Disorders* (SUMD) qui explore le niveau d'*insight* du patients dans trois dimensions (conscience du trouble, conscience des effets du traitement, conscience des conséquences sociales du trouble), la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) qui mesure la sévérité de la symptomatologie psychotique, et la *Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale* (LUNSERS) qui mesure la présence d'effets indésirables du traitement à partir d'une liste de 41 symptômes.

Les analyses statistiques ont consisté à comparer dans un premier temps les patients présentant un niveau d'observance faible à modéré avec les patients ayant un niveau d'observance élevé puis à comparer le niveau d'observance des patients dans les quatre groupes d'attitudes. Les différences inter-groupes ont été évaluées en utilisant les tests appropriés selon les cas (t-test pour échantillon indépendant, test Chi-2 ou test exact de Fisher). Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour analyser l'association entre le niveau d'observance (score MMAS) et les attitudes vis-à-vis du traitement antipsychotique (scores *Necessity* et *Concerns*). Nous avons enfin réalisé des analyses de régression multiples pour déterminer les facteurs associés aux attitudes négatives (score *Necessity* < 15 et score *Concerns* > 15).

3.1.2.4. Résultats et discussion

Au total, 120 patients traités par antipsychotique souffrant d'une schizophrénie ont été inclus. Les patients ayant un faible à modéré niveau d'observance présentaient des attitudes plus négatives (score *Necessity* plus faible et score *Concerns* plus élevé, $p < 0.001$) que les patients à niveau d'observance élevé. Les coefficients de corrélation de Pearson confirmaient l'association entre le niveau d'observance et les attitudes des patients vis-à-vis de leur traitement antipsychotique (MMAS-*Necessity*, $r = -0.395$, $p < 0.001$; MMAS-*Concerns*, $r = 0.424$, $p < 0.001$). La proportion de patients ayant un niveau d'observance élevé variait de manière significative en fonction des groupes d'attitudes (*Accepting*, 70%; *Indifferent*, 63%; *Ambivalent*, 50%; *Sceptical*, 14%; $p < 0.001$). Un faible niveau de conscience des effets du traitement était associé à un score *Necessity* faible (OR=2.30, 95% CI: 1.51-3.53, $p < 0.001$). Le faible niveau de conscience de la maladie (OR=1.70, 95% CI:1.17-2.48, $p = 0.005$) et les effets secondaires du traitement antipsychotique (OR=1.16, 95% CI:1.08-1.23, $p < 0.001$) étaient associés à un score *Concerns* élevé.

De manière similaire aux études précédentes dans la dépression (Aikens et al., 2005) et le trouble bipolaire (Clatworthy et al., 2009), la catégorisation en quatre groupes d'attitudes des patients souffrant de schizophrénie permet de fournir une approche utile en pratique clinique pour faciliter l'identification des patients à risque de mauvaise observance et d'identifier des cibles de prise en charge. Ainsi en se basant sur les facteurs prédictifs identifiés comme associés à un risque d'attitudes négatives, la mise en place d'une thérapeutique limitant les effets indésirables pour les patients *Ambivalent* et la mise en œuvre d'interventions psycho-éducatives pour les patients *Indifferent* pourraient permettre d'améliorer les attitudes des patients vis-à-vis de leur traitement antipsychotique. Les patients *Sceptical* nécessiteront probablement une surveillance de leur observance plus attentive associant un rythme de consultation plus fréquent et des interventions psychosociales plus soutenues. L'introduction d'une formulation à libération prolongée pourrait être également considérée afin de réduire le risque d'arrêt du traitement.

3.1.2.5. Conclusions

Nos résultats confirment l'impact des attitudes négatives sur le niveau d'observance des patients souffrant de schizophrénie. Ils soulignent également l'intérêt de l'utilisation d'un outil tel que le BMQ en pratique clinique pour mieux évaluer les attitudes des patients afin d'identifier les patients à risque de mauvaise observance et de cibler des stratégies de prise en charge individualisées.

Samalin L, de Chazeron I, Blanc O, Brunel L, Fond G, Llorca PM. Necessity-Concerns Framework as useful concept to explore medication non-adherence in schizophrenia.

Soumis

**Necessity-Concerns Framework as useful concept to explore medication non-adherence
in schizophrenia**

Ludovic Samalin*^{1,2}, Ingrid de Chazeron¹, Olivier Blanc¹, Lore Brunel^{2,3}, Guillaume Fond^{2,3,4},
Pierre-Michel Llorca^{1,2}

¹ CHU Clermont-Ferrand, University of Auvergne, EA 7280, Clermont-Ferrand, France

² Fondation FondaMental, Créteil, France

³ University of Paris Est-Créteil, Val-de-Marne, France

⁴ Pôle de psychiatrie des hôpitaux universitaires H Mondor, INSERM U955, Eq Psychiatrie
Translationnelle, Créteil, France

*Corresponding author. Ludovic Samalin, Centre Hospitalier et Universitaire, Service de
psychiatrie B, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France. Tel: +33 473 752 124,
Fax: +33 473 752 126. E-mail address: lsamalin@chu-clermontferrand.fr

Abstract:

Background: Non-adherence is frequent and associated with poor clinical outcomes in schizophrenic patients. Negative attitudes toward medication represent an important factor associated with non-adherence. This study examined the interest of the Necessity-Concerns Framework in exploring medication non-adherence and investigated the factors associated with negative beliefs.

Methods: Schizophrenic patients treated by at least one antipsychotic were recruited consecutively during a 6-month period. All patients completed the Beliefs about Medicines Questionnaire assessing the beliefs about antipsychotic medication (Necessity and Concerns). Other measures included self-reported medication adherence, symptoms, insight and drug adverse events. Comparison between four attitudinal groups was performed. Logistic regression was used to determine predictive factors associated with negative beliefs.

Results: A total of 120 patients were recruited. Higher adherence was associated with stronger Necessity scores ($r = -0.395$, $p < 0.001$) and lower Concerns scores ($r = 0.424$, $p < 0.001$). High level of adherence varied significantly between attitudinal groups (Accepting, 70%; Indifferent, 63%; Ambivalent, 50%; Sceptical, 14%; $p < 0.001$). Poor insight into the medication effects (OR=2.30, 95% CI: 1.51-3.53, $p < 0.001$) was significantly associated with low Necessity. Poor insight into the illness (OR=1.70, 95% CI:1.17-2.48, $p = 0.005$) and psychic side effects (OR=1.16, 95% CI:1.08-1.23, $p < 0.001$) were significant predictors of high Concerns.

Conclusion: This study showed the potential interest of the use in clinical practice of the Necessity-Concerns Framework in schizophrenic patients. The attitudinal groups approach could facilitate the identification of patients with non-adherence and determine individual targets of interventions to improve negative beliefs.

Keywords: attitudes, beliefs, adherence, schizophrenia, antipsychotic

1. Introduction

Antipsychotic medications are the cornerstone and the standard of care for the treatment of schizophrenia. However, partial or complete non-adherence is frequent in these patients with an estimated prevalence rate of about 50% (Acosta et al., 2012). Non-adherence is associated with poor clinical outcomes such as higher risk of relapse and rehospitalization (Novick et al., 2010), poorer psychosocial functioning and quality of life (Ascher-Svanum et al., 2006; Velligan et al., 2009), and increased risk of suicide (Dutta et al., 2011). Consequently, reducing the risk of non-adherence is an integral part of the management of schizophrenic patients. The causes of non-adherence are multifactorial and include patient-related, environment-related, physician-related and medication-related risk factors (Llorca, 2008). Among them, negative attitudes toward antipsychotic medication represent an important factor associated with non-adherence. During this last decade, a large body of evidence has shown that the attitudes toward antipsychotic are associated with medication adherence (Beck et al., 2011; Cabeza et al. 2000; Day et al., 2005; Drake et al., 2015; Gaebel et al., 2010; Jónsdóttir et al., 2009; Kikkert et al., 2006; Quach et al., 2009; Levin et al., 2014; Rettenbacher et al., 2004; Rusch et al., 2009; Yalcin-Siedentopf et al., 2015; Yang et al., 2012). However, in these previous studies, the attitudes toward medication in patients with schizophrenia were most commonly assessed using the Drug Attitude Inventory (DAI) (Hogan et al., 1983). One of the limitations of this scale is that attitudes, adherence behaviour and awareness of illness are not distinguished (Velligan et al., 2010).

To improve the understanding of non-adherence to medication, Horne et al. (1999) developed the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) on the basis of social cognitive models such as the extension of Leventhal's Self-Regulation Model (SRM). The SRM is the most specific model concerning medication, suggesting that adherence is heavily influenced by patients' own beliefs and representations of the illness (Horne, 1997). The BMQ distinguishes

between specific and general patients' beliefs about medication and splits specific beliefs into two dimensions: the perceived need for medication and the perceived potential concerns about the adverse events of medication. Level of adherence is given by the balance between these two dimensions.

However, few studies have explored adherence in severe mental illness using this approach (Aikens et al., 2005; Beck et al., 2011; Brown et al., 2005; Clatworthy et al., 2009; Horne et al., 1999; Jónsdóttir et al. 2009;). Specifically, a promising categorical approach determining four attitudinal groups (Accepting, Indifferent, Ambivalent, Sceptical) using the Necessity-Concerns Framework to explore non-adherence has not yet been applied in schizophrenic patients. Its application in clinical practice could help the clinician to give more appropriate care in a personalized approach toward schizophrenic patients to improve adherence.

We hypothesize that there is a strong association between medication adherence and beliefs about antipsychotic medications and, in line with previous research in other severe mental illness, that the level of patients' adherence can be differentiated by subgroups of schizophrenic patients based on the Necessity-Concerns Framework.

The aims of our study are (i) to confirm that patients with partial or complete non-adherence have more negative beliefs about antipsychotic medications than patients with high adherence, (ii) to describe the association between medication adherence and attitudinal groups determined by the balance between low/high beliefs about perceived necessity and concerns toward antipsychotic medication, and (iii) to investigate the factors associated with negative beliefs.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Patients were recruited consecutively at two different French mental health hospital sites (University Hospital of Clermont-Ferrand and Psychiatric Hospital Sainte-Marie) during a 6-month period. All adult inpatients and outpatients (aged 18 or older) treated by at least one antipsychotic medication who met the DSM-IV diagnosis of schizophrenia were screened for study participation by their clinicians. Exclusion criteria were co-morbid diagnosis that might influence outcomes measures and inability to understand or complete the self-administered questionnaires. Written informed consent was obtained from all participants before starting the study. The assessments, performed by trained research physicians, were carried out using semi-structured interview and self-completion questionnaire. The study was approved by the Institutional Review Board (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Grenoble) and was conducted in accordance with the revised version of the Helsinki Declaration (1989).

2.2. Measures

2.2.1. Sociodemographic, clinical and psychosocial functioning characteristics

The following variables were collected through a patient interview and complemented by clinical records: age, gender, marital status, educational level, employment status, duration of illness, number of hospitalizations, duration of current antipsychotic treatment, total duration of treatment, number of medications used every day and class of antipsychotic medication. Psychosocial functioning was also assessed during the interview using the Global Assessment of Functioning (GAF) (Hall, 1995).

2.2.2. Medication adherence

Adherence was assessed using the 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS; Morisky et al., 1986). This scale consists of 4 yes/no questions, scored 1 and 0, respectively. The MMAS generates a total adherence score ranging from 0 to 4, with 0 indicating high adherence, 1-2 medium adherence and 3-4 low adherence to medication use.

2.2.3. Attitudes toward medication

Attitudes toward antipsychotics were assessed using the BMQ, specific version (BMQ-Specific; Horne et al., 1999). The BMQ-Specific is a 10-item self-questionnaire comprising 2 scales: a 5-item Necessity scale that assesses beliefs about the necessity of the prescribed antipsychotic medication (e.g. “My current mental health depends upon my antipsychotic medication”) and a 5-item Concerns scale that assesses concerns about potential adverse effects of antipsychotic medication (e.g. “I sometimes worry about the long-term effects of my antipsychotic”). Each item is rated on a 5-point Likert scale (1=“strongly disagree” to 5=“strongly agree”). Each Necessity and Concerns scale ranges from 5 to 25.

Patients can be dichotomized at the midpoint score of each scale into high and low Necessity and Concerns (Bondesson et al., 2009; Horne and Weinman, 1999) and then categorized into four attitudinal groups (Aikens et al., 2005): Accepting (high Necessity, low Concerns), Ambivalent (high Necessity, high Concerns), Indifferent (low Necessity, low Concerns), Sceptical (low Necessity, high Concerns).

The relative importance of the attitudes for individual patients can be obtained by calculating the Necessity-Concerns differential (Horne and Weinman, 1999). The difference between Necessity and Concerns scores ranges from -20 to 20. A positive differential will be associated with positive attitudes toward medication (greater benefits than concerns) and a negative differential will be associated with negative attitudes toward medication (greater

concerns than benefits).

2.2.4. Insight measures

Current insight was assessed using the Scale to assess Unawareness of Mental Disorders (SUMD; Amador et al., 1993). The SUMD is a semi-structured interview to rate awareness regarding 20 items based on a 5-point Likert scale with higher scores indicating poorer insight. We used the following 3 global insight items: G1. Current global awareness of mental disorder, G2. Current awareness of achieved medication effects and G3. Current awareness of the social consequences of mental disorder.

2.2.5. Clinical outcome measures

Psychopathology was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987). The 5-factor model (positive, negative, cognitive, excited and depressed factors) proposed by Wallwork et al. (2012) was also used.

Antipsychotic adverse effects were assessed using the Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS; Day et al., 1995). This self-rate scale includes a checklist of 41 known side effects of antipsychotic medication (extrapyramidal side effects, psychic side effects, anticholinergic side effects, other autonomic, allergic reactions, hormonal side effects and miscellaneous) and 10 red herring items, experienced by a patient during the past month.

2.3. Statistical analysis

The sample was divided into two groups, first based on the MMAS score (low/medium adherence and high adherence), and then, according to the Necessity and Concerns scores (low and high).

Group differences were assessed using an independent sample t-test, chi-square or Fisher's exact test as appropriate. Pearson's correlation was used to test the association between

adherence (as defined by the MMAS score) and attitudes toward antipsychotic medication with Necessity, Concerns and Necessity-Concerns differential scores.

Logistic binary regression was used to determine the best models of the association between sociodemographic or clinical variables and negative beliefs (low Necessity and high Concerns) about antipsychotics. Variables were selected for inclusion in logistic regression modelling when significant, or when considered clinically relevant. Odds ratios with 95% confidence intervals were used for observed associations.

All statistical tests were two-tailed and the significance level was set at 5%.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1. Sample characteristics

A total of 120 patients with schizophrenia were recruited for the study. Sociodemographic, clinical and functional characteristics of the study population are shown in Table 1.

Patients in the high adherence group presented a lower number of medications used every day, more positive beliefs about antipsychotics (higher Necessity scores, lower Concerns scores and positive Necessity-Concerns differential), lower PANSS total scores and factors scores, and better awareness of mental disorder, medication effects and social consequences of illness.

There were no statistically significant differences between groups in any of the demographic variables and classes of antipsychotic.

Psychosocial functioning comparisons between the groups showed better scores in the high adherence group.

3.2. Relationship between attitudes toward antipsychotic and adherence

Correlations between reported adherence and beliefs about antipsychotics showed significant relationships with higher adherence associated with stronger Necessity scores ($r = -0.395$, $p < 0.001$) and lower Concerns scores ($r = 0.424$, $p < 0.001$). Significant correlations were also found between the Necessity-Concerns differential scores and MMAS scores ($r = -0.499$, $p < 0.001$).

Categorization into four attitudinal groups (Accepting, high Necessity and low Concerns, $n=46$; Ambivalent, high Necessity and high Concerns, $n=44$; Indifferent, low Necessity and low Concerns, $n=8$; Sceptical, low Necessity and High Concerns, $n=22$) found that 75% of patients were in the Accepting or Ambivalent groups (Figure 1).

The level of adherence varied significantly between the attitudinal groups (Fisher's exact test, $p < 0.001$). The proportions of high adherence were 70 % in the Accepting group, 63% in the Indifferent group, 50% in the Ambivalent group and only 14% in the Sceptical group.

3.3. Outcomes associated with negative attitudes toward antipsychotic medication

The group of patients with low Necessity showed a significantly younger age, shorter duration of current antipsychotic, and lower proportion of second-generation antipsychotic, and significantly higher PANSS total scores, factor positive and excitation scores and awareness scores indicating poorer insight into the three global items of the SUMD (Table 2). The group of patients with high Concerns showed a significantly higher PANSS total scores, factor depression scores, and awareness scores about mental disorder and medication effects (Table 2). Extrapyramidal, anticholinergic, psychic, autonomic, miscellaneous side effects and allergic reaction scores were also significantly higher in the high Concerns group.

As a second step, we performed logistic regression to assess the contribution of variables, previously found to be significant, in models predicting negative attitudes (Table 3):

- Poor insight about medication effects (OR=2.30, 95% CI :1.51-3.53, $p < 0.001$) was

significantly associated with low Necessity.

- Poor insight about mental disorder (OR=1.70, 95% CI:1.17-2.48, p=0.005) and psychic side effects (OR=1.16, 95% CI:1.08-1.23, p<0.001) were significant predictors of high Concerns.

4. Discussion

Level of adherence varied broadly according to the balance between low/high beliefs about perceived necessity and concerns toward antipsychotic medication in the four attitudinal groups (Accepting, Ambivalent, Indifferent, Sceptical). We found that poor insight about medication effects was significantly associated with low Necessity for antipsychotic medication. Poor insight into the illness and psychic side effects were significant predictors of high Concerns.

Our results replicate the findings of Jónsdóttir et al. (2009) and Beck et al. (2011, 2012) showing that the use of BMQ enables provision of a simple framework concept associated with adherence in schizophrenic patients. Higher adherence appeared to be associated with stronger Necessity scores and lower Concerns scores. A recent meta-analyse (Horne et al., 2013) including 94 studies (N = 25,072) using the BMQ in patients with long-term conditions (e.g. asthma, cancer, diabetes, renal disease, epilepsy, HIV, hypertension, coronary heart disease, glaucoma, and pain) found similar results with a significant relationship between Necessity beliefs and adherence (OR=1.74, 95% CI: 1.57-1.93, p<0.001), and Concerns beliefs and adherence (OR=0.50, 95% CI: 0.45-0.56, p<0.001).

In line with previous studies in depression (Aikens et al., 2005) and bipolar disorder (Clatworthy et al., 2009), the four attitudinal groups provide support for the utility of the Necessity-Concerns Framework in clinical practice. The Accepting group (high Necessity, low Concerns) and the Sceptical group (low Necessity, high Concerns) were associated with the highest level and the lowest level of adherence, respectively. As in the previous study in

patients with bipolar disorder (Clatworthy et al., 2009), the Ambivalent group (high Necessity, high Concerns) was the second highest group in terms of frequency of patients with half of the patients reporting low/medium adherence. This group represents an important proportion of schizophrenic patients in routine clinical practice that are aware of the need for medication but can also express concerns or complaints concerning the safety and the long-term effect of antipsychotics. In this state, more adverse medication effects are not systematically associated with poor adherence (Staring et al., 2009). The opposite reasoning can be applied to the Indifferent group (low Necessity, low Concerns). This group, representing a very small proportion of the schizophrenic patients included, have a poor awareness about the effects of medication on their illness but adhere to medication due to their low concerns about the long-term effects of medication.

These attitudinal groups' approach could facilitate the monitoring of treatment adherence of schizophrenic patients and target personalized interventions aimed at improving attitudes toward antipsychotic medications. According to the predictors of low Necessity and high Concerns found, the use of a regime that minimizes side effects for patients who are ambivalent and the implementation of a psychoeducational intervention for patients who are indifferent might improve the positive attitudes toward antipsychotic medication (higher Necessity or lower Concerns). Sceptical patients will probably need careful monitoring of adherence with more frequent consultations and more intensive psychosocial interventions to improve positive attitudes. Moreover, the introduction of a long-acting formulation to reduce the risk of treatment discontinuation could be more systematically done in these patients.

For these last three attitudinal groups, consideration of patients' beliefs in a shared decision-making process to support informed choice might be a useful approach to improve their level of adherence.

It is worth mentioning that the poor level of insight was a significant variable associated with

negative beliefs. These findings are supported by a previous study that found no direct but a significant indirect effect from the level of insight on medication adherence via the patients' attitudes about antipsychotic treatment (Beck et al., 2011). Therefore, the efficiency of psychoeducational intervention could be higher in patients with negative attitudes and might represent a valuable criterion to select patients for these psychosocial interventions (Patterson and Leeuwenkamp, 2008).

Non-adherence is a multifaceted problem that needs individually tailored approaches to promote adherence but also more broadly targeted interventions including family or community interventions (Barkhof et al., 2012). Developing and using an adapted BMQ for carers or family could also be an interesting way to expand the Necessity-Concerns Framework and take into consideration the potential impact of the negative attitudes toward treatment of the patient environment (Lincoln et al., 2007).

The main limitation of this study is the cross-sectional design that cannot support causal conclusions, even if the social cognitive models have shown that the beliefs determine behaviour as adherence to treatment. Another relevant issue is that confounding variables such as current psychosocial treatment were not controlled for. Finally, the use of self-reported measures of adherence instead of using a combination of subjective and objective measures (Velligan et al., 2009) represents another limitation that can overestimate the real level of adherence of patients. Larger prospective longitudinal studies with more accurate and repeated objective assessments might provide more information about the impact of certain beliefs toward antipsychotic medication on the adherence of schizophrenic patients.

Despite the previous limitations, this study showed the potential interest of the use in clinical practice of the Necessity-Concerns Framework in schizophrenic patients. Clearly, the stronger the beliefs are about the necessity for medication, the lower the concerns are about potential

adverse effects, and the higher level of adherence you have, and vice versa. The attitudinal groups' approach could facilitate the identification of patients with partial or complete non-adherence and determine individual targets of interventions aimed at improving the negative beliefs toward antipsychotic medication.

Conflict of interest

Dr Samalin received grants, honoraria, or consulting fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, and Takeda.

Pr Llorca received grants, honoraria, or consulting fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, and Takeda.

Other authors have no financial or other potential conflicts of interest.

Role of funding source

None.

Authors' contributions

LS and PML designed the study, wrote the protocol and wrote the first draft of the manuscript.

LS, IdC and OB performed the statistical analyses. LS, LB and GF collected the data. The manuscript was critically reviewed by all of the authors. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

None.

References

- Acosta, F.J., Hernández, J.L., Pereira, J., Herrera, J., Rodríguez, C.J., 2012. Medication adherence in schizophrenia. *World J. Psychiatry* 2(5), 74-82.
- Aikens, J.E., Nease, D.E.J., Nau, D.P., Klinkman, M.S., Schwenk, T.L., 2005. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann. Fam. Med.* 3(1), 23-30.
- Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., Flaum, M.M., Endicott, J., Gorman, J.M., 1993. Assessment of insight in psychosis. *Am. J. Psychiatry* 150(6), 873-879.
- Ascher-Svanum, H., Faries, D.E., Zhu, B., Ernst, F.R., Swartz, M.S., Swanson, J.W., 2006. Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J. Clin. Psychiatry* 67 (3), 453-460.
- Barkhof, E., Meijer, C.J., de Sonnevile, L.M., Linszen, D.H., de Haan, L., 2012. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia: a review of the past decade. *Eur. Psychiatry* 27(1), 9-18.
- Beck, E.M., Cavelti, M., Kvrjic, S., Kleim, B., Vauth, R., 2011. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr. Res.* 132(1), 42-49.
- Beck, E.M., Vögelin, R., Wirtz, M., Cavelti, M., Kvrjic, S., Vauth, R., 2012. Do patients with schizophrenia distinguish between attitudes toward antipsychotic medication and pharmacotherapy in general? Validation of the Beliefs about Medication Questionnaire. *J. Nerv. Ment. Dis.* 200(1),33-43.
- Bondesson, A., Hellström, L., Eriksson, T., Höglund, P., 2009. A structured questionnaire to assess patient compliance and beliefs about medicines taking into account the ordered categorical structure of data. *J. Eval. Clin. Pract.* 15(4), 713-723.
- Brown, C., Battista, D.R., Bruehlman, R., Sereika, S.S., Thase, M.E., Dunbar-Jacob, J., 2005. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med. Care* 43(12), 1203-1207.
- Cabeza, I.G., Amador, M.S., López, C.A., González de Chávez, M., 2000. Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors. *Schizophr. Res.* 41(2), 349-355.
- Clatworthy, J., Bowskill, R., Parham, R., Rank, T., Scott, J., Horne, R., 2009. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J. Affect. Disord.* 116(1-2), 51-55.
- Day, J.C., Wood, G., Dewey, M., Bentall, R.P., 1995. A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry* 166(5), 650-653.
- Day, J.C., Bentall, R.P., Roberts, C., Randall, R., Rogers, A., Cattell, D., Healy, D., Rae, P., Power, C., 2005. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62(7), 717-724.
- Drake, R.J., Nordentoft, M., Haddock, G., Arango, C., Fleischhacker, W.W., Glenthøj, B.,

- Leboyer, M., Leucht, S., Leweke, M., McGuire, P., Meyer-Lindenberg, A., Rujescu, D., Sommer, I.E., Kahn, R.S., Lewis, S.W., 2015. Modeling determinants of medication attitudes and poor adherence in early nonaffective psychosis: implications for intervention. *Schizophr. Bull.* 41(3), 584-596.
- Dutta, R., Murray, R.M., Allardyce, J., Jones, P.B., Boydell, J., 2011. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode psychosis cohort. *Schizophr. Res.* 126 (1-3), 11-19.
- Gaebel, W., Riesbeck, M., von Wilmsdorff, M., Burns, T., Derks, E.M., Kahn, R.S., Rössler, W., Fleischhacker, W.W., 2010. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20(5), 310-316.
- Hall, R.C., 1995. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36(3), 267-275.
- Hogan, T.P., Awad, A.G., Eastwood, R., 1983. A self report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol. Med.* 13(1), 177-183.
- Horne, R., 1997. Representations of medication and treatment: advances in theory and measurement, in: Petrie, K.J., Weinman, J. (Eds), *Perceptions of Health and Illness: Current Research and Applications*. Harwood Academic Press, London, pp. 155-188.
- Horne, R., Weinman, J.A., Hankins, M., 1999. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol. Health* 14, 1-25.
- Horne, R., Weinman, J., 1999. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J. Psychosomatic Res.* 47(6), 555-567.
- Horne, R., Chapman, S.C., Parham, R., Freemantle, N., Forbes, A., Cooper, V., 2013. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 8(12), e80633.
- Jónsdóttir, H., Friis, S., Horne, R., Pettersen, K.I., Reikvam, A., Andreassen, O.A., 2009. Beliefs about medications: measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 119(1), 78-84.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13(2):261-276.
- Kikkert, M.J., Schene, A.H., Koeter, M.W., Robson, D., Born, A., Helm, H., Nose, M., Goss, C., Thornicroft, G., Gray, R.J., 2006. Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. *Schizophr. Bull.* 32(4), 786-794.
- Levin, J.B., Seifi, N., Cassidy, K.A., Tatsuoka, C., Sams, J., Akagi, K.K., Sajatovic, M., 2014. Comparing medication attitudes and reasons for medication non-adherence among three disparate groups of individuals with serious mental illness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 202(11), 769-773.
- Lincoln, T.M., Wilhelm, K., Nestoriuc, Y., 2007. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-

analysis. *Schizophr. Res.* 96(1-3), 232-245.

Llorca, P.M., 2008. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res.* 161(2), 235-47.

Morisky, D.E., Green, L.W., Levine, D.M., 1986. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care* 24(1), 67-74.

Novick, D., Haro, J.M., Suarze, D., Perez, V., Dittmann, R.W., Haddad, P.M., 2010. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 176, 109-113.

Patterson, T.L., Leeuwenkamp, O.R., 2008. Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 100(1-3), 108-119.

Quach, P.L., Mors, O., Christensen, T.Ø., Krarup, G., Jørgensen, P., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Nordentoft, M., 2009. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. *Early Interv. Psychiatry* 3(1), 66-74.

Rettenbacher, M.A., Hofer, A., Eder, U., Hummer, M., Kemmler, G., Weiss, E.M., Fleischhacker, W.W., 2004. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. *J. Clin. Psychiatry* 65(9), 1211-1218.

Rüsch, N., Todd, A.R., Bodenhausen, G.V., Weiden, P.J., Corrigan, P.W., 2009. Implicit versus explicit attitudes toward psychiatric medication: implications for insight and treatment adherence. *Schizophr. Res.* 112(1-3), 119-122.

Staring, A.B., Mulder, C.L., Duivenvoorden, H.J., De Haan, L., Van der Gaag, M., 2009. Fewer symptoms vs. more side-effects in schizophrenia? Opposing pathways between antipsychotic medication compliance and quality of life. *Schizophr. Res.* 113(1), 27-33.

Velligan, D., Sajatovic, M., Valenstein, M., Riley, W.T., Safren, S., Lewis-Fernandez, R., Weiden, P., Ogedegbe, G., Jamison, J., 2010. Methodological challenges in psychiatric treatment adherence research. *Clin. Schizophr. Rel. Psychoses* 4 (1), 74-91.

Velligan, D., Weiden, P.J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., Docherty, J.P., 2009. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J. Clin. Psychiatry* 70(Suppl 4), 1-46 (quiz 47-48).

Wallwork, R.S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2012. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137(1-3), 246-250.

Yalcin-Siedentopf, N., Wartelsteiner, F., Kaufmann, A., Biedermann, F., Edlinger, M., Kemmler, G., Rettenbacher, M.A., Widschwendter, C.G., Zernig, G., Fleischhacker, W.W., Hofer, A., 2015. Measuring adherence to medication in schizophrenia: the relationship between attitudes toward drug therapy and plasma levels of new-generation antipsychotics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8(5), 1-7.

Yang, J., Ko, Y.H., Paik, J.W., Lee, M.S., Han, C., Joe, S.H., Jung, I.K., Jung, H.G., Kim, S.H., 2012. Symptom severity and attitudes toward medication: Impacts on adherence in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 134(2-3), 226-231.

Figure legends, tables, figures

Figure 1. Proportions of level of adherence for each attitudinal group

Note: The attitudinal groups are defined by the two beliefs dimensions about antipsychotics: Accepting (high necessity, low concerns), Ambivalent (high necessity, high concerns), Indifferent (low necessity, low concerns) and Sceptical (low necessity, high concerns).

Table 1. Sociodemographic, clinical and functional characteristics of patients with medium/low adherence and high adherence

Table 2. Group comparisons between patients with positive and negative beliefs in the BMQ-Specific subscales

Table 3. Multiple logistic regression models predicting negative beliefs (low Necessity, high Concerns) about antipsychotic

Table 1. Sociodemographic, clinical and functional characteristics of patients with medium/low adherence and high adherence

	Total (N=120)	Medium/low adherence (n=58)	High adherence (n=62)	p-value
Age, years, mean \pm SD	35.5 (9.8)	35.4 (10.8)	35.7 (8.8)	0.866
Gender, males, n (%)	80 (66.7)	35 (29.2)	45 (37.5)	0.155
Marital status, single, n (%)	98 (81.7)	48 (40.0)	50 (41.7)	0.907
Educational level, n (%)				0.435
Primary	48 (43.6)	24 (21.8)	24 (21.8)	
Secondary	30 (27.3)	12 (10.9)	18 (16.4)	
Higher	32 (29.1)	18 (16.4)	14 (12.7)	
Employment status, employed, n (%)	26 (21.8)	9 (7.6)	17 (14.3)	0.125
Outpatient, n (%)	91 (75.8)	40 (43.9)	51 (56.0)	0.224
Duration of illness, years, mean \pm SD	11.5 (7.4)	11.6 (7.5)	11.4 (7.4)	0.849
Number of hospitalizations, mean \pm SD	6.7 (7.3)	7.8 (8.3)	5.7 (6.0)	0.113
Duration of current AP, months, mean \pm SD	39.5 (45.4)	33.8 (41.6)	44.2 (48.1)	0.228
Duration of treatment, months, mean \pm SD	113.7 (76.3)	115.0 (80.1)	112.7 (73.9)	0.885
Number of medications/day, mean \pm SD	2.0 (1.1)	2.3 (1.1)	1.7 (1.0)	0.002
Medication, n (%)				
First-generation AP	34 (28.6)	17 (14.3)	17 (14.3)	0.772
Second-generation AP	104 (87.4)	47 (39.5)	57 (47.9)	0.120
Beliefs about Medicines (BMQ), mean \pm SD				
Necessity	18.7 (5.1)	16.9 (5.5)	20.4 (4.1)	<0.001
Concerns	15.3 (4.5)	16.9 (3.9)	13.8 (4.4)	<0.001
Necessity-Concerns differential	3.4 (7.8)	-0.1 (7.7)	6.6 (6.5)	<0.001
Psychopathology (PANSS), mean \pm SD				
Total	68.1 (15.4)	73.6 (14.5)	62.8 (14.5)	<0.001
Positive	9.1 (3.8)	10.0 (3.8)	8.3 (3.7)	0.012
Negative	15.6 (5.3)	16.4 (5.2)	14.8 (5.2)	0.094
Cognitive	8.1 (2.6)	8.7 (2.4)	7.5 (2.6)	0.011
Excitation	6.1 (2.8)	7.0 (2.9)	5.3 (2.3)	0.001
Depression	7.0 (2.6)	7.5 (2.5)	6.5 (2.5)	0.026
Insight (SUMD), mean \pm SD				
Illness	2.4 (1.3)	2.9 (1.3)	1.8 (1.0)	<0.001
Treatment	2.0 (1.2)	2.5 (1.2)	1.6 (1.0)	<0.001
Social consequences	2.5 (1.3)	2.9 (1.2)	2.1 (1.2)	0.001
Psychosocial functioning (GAF), mean \pm SD	54.1 (15.8)	48.4 (12.8)	59.5 (16.5)	<0.001

Cut-off for medium/low adherence : Morisky Medication Adherence Questionnaire total score > 0

Group comparisons performed with independent t-test or chi-square test as appropriate. Values are given as mean \pm SD or as n (%) of patients.

Abbreviations. BMQ Beliefs about Medicines Questionnaire; CGI-S Clinical Global Impression – Severity; SD standard deviation; GAF Global Assessment Functioning; PANSS Positive and Negative Syndrome Scale; SUMD Scale to assess Unawareness of Mental Disorders

Table 2. Group comparisons between patients with positive and negative beliefs in the BMQ-Specific subscales

	BMQ Necessity			BMQ Concerns		
	High (n=93)	Low (n=33)	p-value	Low (n=71)	High (n=55)	p-value
Age, years, mean ± SD	36.6 (10.4)	32.3 (7.6)	0.032	36.4 (10.7)	34.1 (8.6)	0.208
Gender, males, n (%)	60 (64.5)	22 (66.7)	0.824	41 (57.7)	41 (74.5)	0.050
Duration of illness, years, mean ± SD	11.9 (7.7)	9.3 (6.3)	0.083	11.6 (6.5)	10.9 (8.1)	0.630
Number of hospitalization, mean ± SD	7.1 (7.8)	5.2 (4.5)	0.188	6.1 (7.0)	6.9 (7.3)	0.525
Duration of current AP, months, mean ± SD	44.5 (47.5)	19.5 (28.3)	0.008	44.4 (48.0)	33.7 (41.9)	0.203
Duration of treatment, months, mean ± SD	116.7 (81.2)	95.2 (61.3)	0.223	128.3 (81.2)	96.9 (70.5)	0.043
Number of medications/day, mean ± SD	1.8 (0.9)	2.4 (1.5)	0.007	1.9 (0.9)	2.1 (1.2)	0.358
Medication, n (%)						
First-generation AP	23 (25.0)	12 (36.4)	0.212	15 (27.8)	20 (28.2)	0.962
Second-generation AP	86 (93.5)	24 (72.7)	0.002	50 (92.6)	60 (84.5)	0.168
Psychopathology (PANSS), mean ± SD						
Total	66.0 (15.1)	74.9 (13.5)	0.004	64.3 (14.8)	71.5 (14.9)	0.008
Positive	8.7 (3.9)	10.6 (3.2)	0.016	8.6 (3.5)	9.7 (3.9)	0.115
Negative	15.3 (5.2)	16.3 (5.5)	0.357	14.9 (5.6)	16.1 (5.0)	0.244
Cognitive	7.9 (2.5)	8.8 (2.9)	0.096	7.7 (2.8)	8.4 (2.5)	0.180
Excitation	5.7 (2.4)	7.7 (3.6)	<0.001	5.8 (2.6)	6.5 (3.0)	0.154
Depression	7.0 (2.6)	6.7 (2.4)	0.478	6.4 (2.3)	7.3 (2.7)	0.050
Insight (SUMD), mean ± SD						
Illness	2.1 (1.1)	3.2 (1.4)	<0.001	2.0 (1.1)	2.6 (1.3)	0.006
Treatment	1.7 (1.0)	2.9 (1.2)	<0.001	1.7 (0.9)	2.3 (1.2)	0.001
Social consequences	2.3 (1.2)	3.0 (1.2)	0.004	2.4 (1.3)	2.5 (1.3)	0.452
Side effects (LUNSERS), mean ± SD						
Extrapyramidal SE	6.0 (4.3)	5.5 (4.1)	0.541	4.3 (3.9)	7.1 (4.2)	<0.001
Anticholinergic SE	5.9 (4.0)	4.5 (3.8)	0.079	4.4 (3.7)	6.3 (3.9)	0.008
Allergic reaction	3.1 (3.1)	2.8 (3.7)	0.706	2.1 (2.3)	3.8 (3.7)	0.004
Psychic SE	15.5 (7.4)	15.9 (9.1)	0.785	11.8 (7.5)	18.4 (6.9)	<0.001
Other autonomic	4.6 (4.5)	4.0 (3.8)	0.485	3.2 (3.7)	5.5 (4.5)	0.003
Hormonal SE	5.4 (4.2)	6.9 (2.8)	0.337	4.3 (3.8)	6.3 (3.8)	0.281
Miscellaneous	3.4 (2.4)	4.0 (2.4)	0.241	2.6 (1.9)	4.3 (2.6)	<0.001
Total	52.0 (20.2)	45.3 (15.4)	0.410	42.8 (14.2)	50.8 (19.2)	0.440

Cut-offs for high Necessity and low Concerns (positive beliefs) according to the BMQ sub-scores (range from 5 to 25): BMQ Necessity >15 and BMQ Concern < 15

Group comparisons performed with independent t-test or chi-square test as appropriate.

Values are given as mean ± SD or as n (%) of patients.

Abbreviations. BMQ Beliefs about Medicines Questionnaire, CGI-S Clinical Global Impression-Severity, PANSS Positive and Negative Syndrome Scale, SD Standard deviation, SE Side effect, SUMD Scale to assess Unawareness of Mental Disorders

Table 3. Multiple logistic regression models predicting negative beliefs (low Necessity, high Concerns) about antipsychotic

Low Necessity

Predictive variables	Wald	p-value	OR	95% CI
Insight about medication effects (SUMD G2)	14.84	<0.001	2.30	1.51-3.53
Duration of current antipsychotic	3.08	0.079	0.98	0.96-1.00

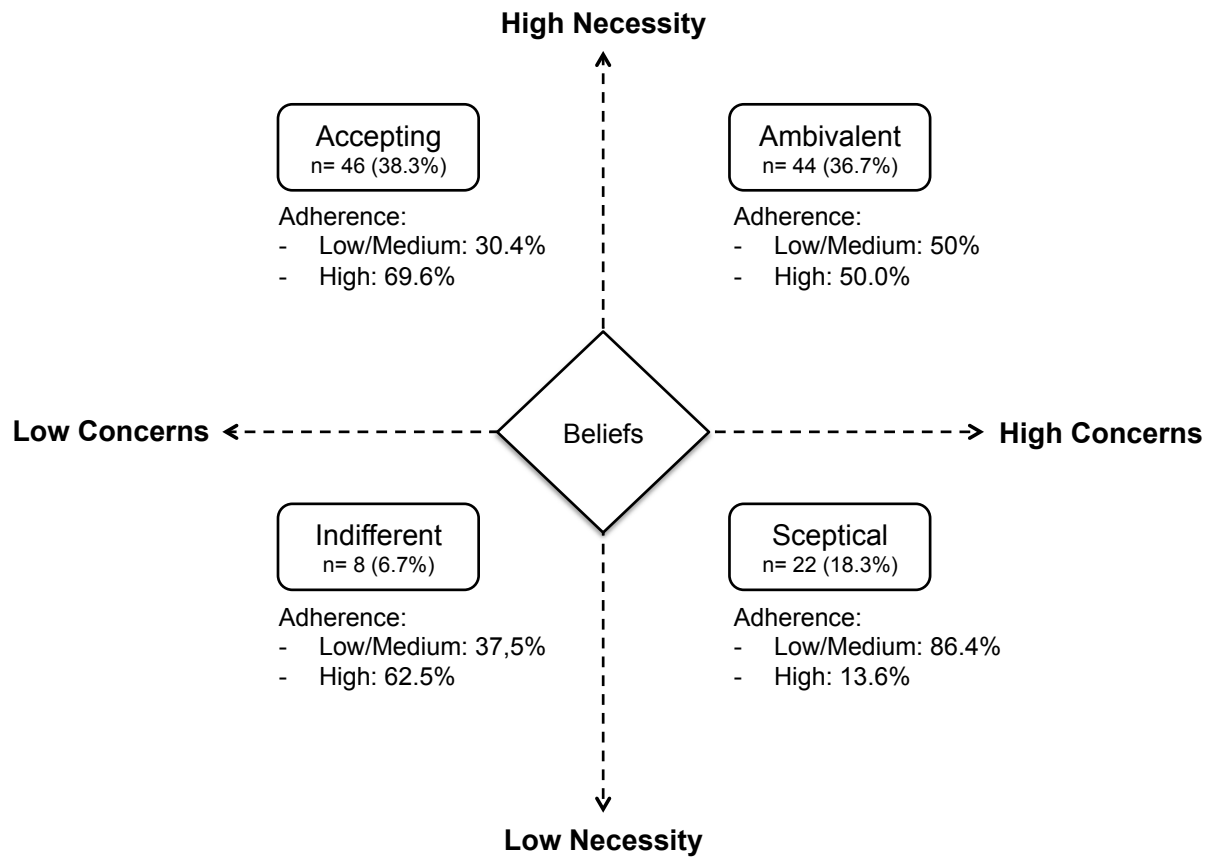
High Concerns

Predictive variables	Wald	p-value	OR	95% CI
Insight about mental disorder (SUMD G1)	7.76	0.005	1.70	1.17-2.48
Psychic side effect (LUNSERS)	19.6	<0.001	1.16	1.08-1.23

Note : Higher scores on the Scale to assess Unawareness of Mental Disorders (SUMD) indicate poorer insight.

Abbreviations. CI confidence interval; LUNSERS Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale; OR odds ratio; SUMD Scale to assess Unawareness of Mental Disorders

Figure 1. Proportions of level of adherence for each attitudinal group



?

?

3.2. Attitudes et perceptions des patients souffrant d'un trouble bipolaire vis-à-vis des stratégies de prise en charge au cours de la phase inter-épisode

3.2.1. Introduction

Nous avons vu l'intérêt d'étudier les attitudes vis-à-vis du traitement antipsychotique chez les patients souffrant de schizophrénie afin de mieux identifier les patients à risque de mauvaise observance et d'individualiser leur prise en charge. L'étude des attitudes et dans sa définition plus large des perceptions subjectives peut également permettre de fournir des informations concernant certains aspects cliniques et thérapeutiques jusque là peu explorés. Ainsi, nous nous sommes intéressés à étudier les attitudes des patients souffrant d'un trouble bipolaire concernant leur symptomatologie résiduelle et les stratégies de prise en charge mises en œuvre en phase inter-épisode.

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique qui touche 3 à 5 % de la population française (Pini et al., 2005). Il est caractérisé par la récurrence de périodes symptomatiques souvent sévères (ex. épisode maniaque ou dépressif) entrecoupées de périodes inter-critiques caractérisées par la persistance de symptômes résiduels et une altération du fonctionnement psychosocial. Il représente la 6^{ème} cause de handicap dans le monde selon l'OMS.

Ces dernières années, plusieurs travaux ont montré que les patients bipolaires en rémission clinique, c'est à dire en phase d'euthymie, pouvaient présenter des symptômes persistants tel que des symptômes dépressifs résiduels, des troubles cognitifs ou des perturbations du cycle nyctéméral (trouble du rythme circadien et trouble du sommeil) (Soreca et al., 2009). De plus, la présence de symptômes résiduels lors de la phase inter-épisode apparaît avoir un impact majeur sur le pronostic et l'évolution du trouble bipolaire en augmentant le risque de rechute (Judd et al., 2008) et en diminuant le fonctionnement psychosocial des patients (Sanchez-Moreno et al., 2009).

Par conséquent, mieux comprendre les attitudes et les perceptions des patients bipolaires vis-à-vis des symptômes résiduels et des stratégies thérapeutiques mises en œuvre lors de la phase inter-épisode pourrait permettre d'améliorer l'adhésion des patients au long cours.

Dans le cadre de ce travail exploratoire, nous avons choisi une méthode qualitative par *Focus Group* (voir *section 1.4.*) pour étudier les attitudes. En effet, elle permet un recueil exhaustif d'informations et permet de disposer d'une certaine liberté dans l'adaptation du guide d'entretien en fonction des réponses des participants. De plus la dynamique de groupe facilite l'échange entre les participants et l'expression des idées.

3.2.2. Objectifs

L'objectif de notre étude était, en utilisant une méthode qualitative par *Focus Group*, d'étudier les attitudes et les perceptions des patients bipolaires en phase d'euthymie vis-à-vis de leurs symptômes résiduels et des stratégies thérapeutiques mises en œuvre durant cette période.

3.2.3. Méthodes

Des patients bipolaires adultes en phase d'euthymie depuis au moins six mois ont été recrutés entre novembre 2012 et février 2013. Les seuls critères d'exclusion étaient les difficultés de compréhension du français courant et l'incapacité à donner un consentement éclairé.

Sur la base d'une revue systématique de la littérature à partir des mots clefs « *residual symptoms* », « *subsyndromal symptoms* » et « *bipolar disorder* », un guide d'entretien semi-structuré permettant l'animation des *Focus Groups* a été construit. Chaque *Focus Group* était animé par un modérateur formé à la méthodologie accompagné d'un observateur. Il comprenait entre six et onze participants et durait entre 60 et 90 minutes. Le recueil des

données était basé sur un enregistrement et une retranscription intégrale des entretiens (verbatim).

L'analyse qualitative des *Focus Groups* comprenait plusieurs étapes suivant la procédure détaillée par Braun et Clark (2005). Deux chercheurs réalisaient de manière indépendante l'analyse initiale du verbatim. Le verbatim était codé (un code correspond à une unité de signification qui est donnée par un mot ou une phrase qui décrit le plus justement possible une partie du verbatim) puis les codes étaient regroupés en catégories (codes présentant un sens commun ou famille de codes). Les résultats obtenus étaient comparés entre les chercheurs afin de clarifier d'éventuels désaccords dans le codage. En dernier lieu, les catégories étaient regroupées par thématique. Le logiciel NVivo 9 (Baseley, 2007) était utilisé pour faciliter l'analyse des données. A l'issue du troisième *Focus Group* aucune nouvelle catégorie n'était générée. Considérant la saturation des données collectées atteinte, le recueil des données prenait fin.

3.2.4. Résultats et discussion

Au total, 23 patients bipolaires en phase d'euthymie ont participé à cette étude au cours de trois *Focus Groups*.

Trois grandes thématiques ont émergé suite à l'analyse du verbatim :

- Thème 1 : Manifestations persistantes en dehors des épisodes aigus
- Thème 2 : Interactivité perturbée
- Thème 3 : Attributions à la prise en charge

Les participants ont ainsi confirmé la présence de symptômes résiduels entre les épisodes thymiques. Ils les définissaient comme des manifestations liées à la maladie qui persistent en dehors des épisodes aigus et qui ont un impact sur leur fonctionnement. Ils ont identifié cinq principaux symptômes résiduels : la dysrégulation émotionnelle qui inclut

l'hyperréactivité émotionnelle (regroupant l'hypersensorialité et l'hyperréactivité au stress) et la labilité émotionnelle, les troubles du sommeil et des rythmes circadiens, la réduction des performances cognitives (distractibilité, troubles de concentration et de mémorisation, difficultés d'organisation et de planification au quotidien), la baisse de l'estime de soi et la culpabilité, et les douleurs et symptômes physiques. Ces résultats sont similaires à ceux des études quantitatives précédentes mettant en évidence la persistance de perturbations émotionnelles, des rythmes circadiens et cognitives au cours de la phase inter-épisode (Soreca et al., 2009). Cependant les participants ont également souligné la persistance d'autres symptômes résiduels tel que la culpabilité ou les douleurs physiques.

La thématique 2 fait référence aux perturbations de l'interactivité psychosociale secondaires à la présence de symptômes résiduels. La dysrégulation émotionnelle, les troubles du rythme circadien et la distractibilité apparaissaient comme les symptômes résiduels ayant le plus d'impact sur le fonctionnement des participants et nécessitaient la mise en place de stratégies adaptatives dans leur relation à autrui (ex. contrôle permanent des émotions, respect des horaires de coucher). L'interactivité des participants avec leur entourage apparaissait variable selon le niveau de compréhension et d'acceptation du trouble bipolaire. L'entourage pouvait être ainsi décrit comme stigmatisant, surprotecteur ou aidant.

La dernière thématique explorait les attitudes des patients vis-à-vis de la prise en charge proposée au cours de la phase inter-épisode. Les participants soulignaient le retentissement des thérapeutiques utilisées sur leur fonctionnement psychosocial et leur qualité de vie avec notamment la présence d'effets indésirables connus des thymorégulateurs mais aussi des effets secondaires perçus tels que l'abrasion des affects ou l'impression subjective d'une humeur trop stabilisée. La contrainte de l'observance était également rapportée comme un facteur limitant la qualité de vie. Les participants présentaient des attitudes négatives vis-à-vis de la prise en charge des symptômes résiduels par les médecins. En effet, pour les participants

l'évaluation du psychiatre au cours de la phase inter-épisode se limite le plus souvent à rechercher les symptômes précurseurs d'un nouvel épisode thymique, à surveiller l'observance et la tolérance du traitement. La durée de consultation était perçue plus courte en phase d'euthymie qu'en phase de décompensation thymique (« Je crois que le psychiatre a l'impression d'avoir atteint son objectif si on n'a ni *up* ni *down*. »).

3.2.5. Conclusions

Les patients bipolaires participants à cette étude qualitative percevaient leur trouble bipolaire comme une pathologie chronique associée à la persistance de symptômes résiduels. Une évaluation systématique des symptômes résiduels identifiés ainsi que la mise en œuvre de stratégies de prise en charge plus spécifiques apparaissent nécessaires. Elles pourraient améliorer le fonctionnement et la qualité de vie des patients durant la phase inter-épisode ainsi que leur adhésion aux soins.

Samalin L, Bellivier F, Giordana B, Yon L, Milhiet V, El-Hage W, Courtet P, Hacques E, Bedira N, Dillenschneider A, Llorca PM. Patients' perspective on residual symptoms in bipolar disorder : a Focus Group study. J Nerv Ment Dis. 2014;202(7):550-555.

Cette étude exploratoire a permis l'élaboration d'une étude quantitative sur l'évaluation de l'impact des symptômes résiduels sur le fonctionnement psychosocial des patients bipolaires en phase d'euthymie. Les résultats de ce travail secondaire sont présentés en **Annexe 2**.

Patients' Perspectives on Residual Symptoms in Bipolar Disorder

A Focus Group Study

Ludovic Samalin, MD,* Frank Bellivier, MD, PhD,†‡§ Bruno Giordana, MD,|| Liova Yon, MD,†
Vanessa Milhiet, MD,† Wissam El-Hage, MD, PhD,¶|| Philippe Courtet, MD, PhD,# Evguenia Hacques, MD,**
Nabil Bedira, MD,†† Anne Dillenschneider, MD,†† and Pierre Michel Llorca, MD, PhD*§

Abstract: Euthymic bipolar patients are often impacted by residual symptoms (RSs) that increase the risk of relapse or low functioning. We aimed to identify the perceptions of RSs, barriers to management, and service needs in euthymic bipolar patients. A qualitative methodology (focus group) was used. The interviews were investigated using a semistructured guide, tape-recorded, transcribed verbatim, and analyzed thematically. Twenty-three bipolar patients expressed concern about several RSs, such as emotional dysregulation, circadian rhythm disruption, cognitive impairment, low self-esteem, and physical symptoms. They reported concern about the impact of RSs on their functioning and about the need for more systematic assessment of RSs during interepisode visits. Selection bias may have occurred because the recruitment was limited to France and there may be cultural differences in the perceptions of RSs. Bipolar patients experienced bipolar disorder as a chronic disorder because they frequently continued to suffer from RSs associated with a functional impact.

Key Words: Residual symptoms, bipolar disorder, qualitative analysis, focus group.

(*J Nerv Ment Dis* 2014;202: 550–555)

Bipolar disorder (BD) has long been regarded as an intermittent illness with interepisodic periods free from any symptoms and with normal functioning. In reality, a large proportion of bipolar patients are functionally impaired between episodes by “residual symptoms” and by subsyndromal symptoms (De Dios et al., 2012; Gitlin et al., 1995). A recent 5-year morbidity study using criteria from the International Society for Bipolar Disorders showed that patients were symptomatic in 39.1% of the visits and that subsyndromal symptoms, primarily subsyndromal depression, were present in 15.9% of patients (De Dios et al., 2012).

The presence of residual symptoms after the resolution of a major affective episode indicates a significant risk for a rapid relapse and/or recurrence (Gitlin et al., 1995; Judd et al., 2008; Keller et al., 1992; Perlis et al., 2006). Moreover, interest in residual symptoms has recently been raised by the observation that they are associated with impaired functioning, particularly occupational functioning, cognitive

function, and interpersonal relationships (Altshuler et al., 2006; Bonnin et al., 2010; Fagiolini et al., 2005; Kaya et al., 2007; Keck et al., 1998; Michalak et al., 2011; Rosa et al., 2008; Torres et al., 2007; Wingo et al., 2009). For the clinician, knowledge of the patient's perspective concerning residual symptoms could improve his/her management in clinical practice.

Qualitative analysis is widely used to investigate patient expectations and thus improve disease management in diabetes (Fukunaga et al., 2011; Rovner et al., 2010), cancer (Tomlinson et al., 2012), and several other pathologies. This is illustrated by the high number of PubMed references obtained by using *qualitative study* ($N = 15,255$) and *focus group* (FG, $N = 11,211$) as keywords (updated February 2, 2014). However, qualitative analysis has rarely been used in research into BD (41 and 13 PubMed indexed references for qualitative study and FG, respectively). Current data from qualitative studies on BD included between 10 and 35 subjects and offer interesting information concerning patients' experiences of their disorder (mood instability, reactions to the diagnosis, positive edge, stigma, etc.), self-management strategies interventions (Web-based self-management intervention, strategies used to maintain wellness), or nursing staff's and clinicians' perceptions of BD.

More generally, qualitative research can provide various information concerning the prevention, diagnosis, treatment, management, and understanding of BD. Existing treatments and management strategies for BD are often partially effective, and residual symptoms may represent important target options to improve patient's outcome (Deckersbach et al., 2010).

We designed a study using the FG technique to facilitate understanding of how euthymic patients with BD perceive their residual symptoms. Particular emphasis was placed on the impact of residual symptoms on socioprofessional functioning and the expectations of patients concerning their treatment to enhance knowledge and potentially help the clinicians to improve their assessment and management of residual symptoms in bipolar patients during interepisode phase.

METHODS

Study Design and Recruitment

Perception of residual symptoms by euthymic patients with BD was investigated by using a qualitative design with FG methodology. FGs are usually considered the ideal way to assess a patient's condition and expectations because they promote the development of shared ideas, thoughts, or attitudes from everyone's experiences.

Adult bipolar patients in the euthymic phase were recruited by two of the authors (L. S., L. Y.) between November 2012 and February 2013. The patients included were required to have a diagnosis of BD (BD-I or BD-II), with or without rapid cycling, be euthymic for at least the previous 6 months (absence of depressive, mixed, or manic episodes according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition [DSM-IV]*), be 18 years or older, and be fluent in French. The exclusion criteria were difficulties with expression or language barriers and the inability to give informed

*CHU Clermont-Ferrand, Auvergne University, Clermont-Ferrand; †CHU Saint-Louis-Lariboisière, Paris; ‡INSERM U955, Créteil; §Fondation FondaMental, Créteil; ||CHU Pasteur, Nice; ¶CRHU Tours, INSERM U930, François Rabelais University, Tours; #CHRU Montpellier, INSERM U1061, Montpellier University, Montpellier; **Otsuka Pharmaceuticals France SAS, Rueil Malmaison; and ††Bristol-Myers Squibb, Rueil Malmaison, France.

This work was supported by grants from Bristol-Myers Squibb France, but it had no special role in the study design or in the collection, analysis, and interpretation of the data.

Send reprint requests to Ludovic Samalin, MD, Adult Psychiatry B, CHU Clermont-Ferrand, Auvergne University, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France. E-mail: lsamalin@chu-clermontferrand.fr.

Copyright © 2014 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0022-3018/14/20207-0550

DOI: 10.1097/NMD.0000000000000157

consent. The diagnosis of BD (*DSM-IV* criteria) and adherence to inclusion and exclusion criteria were based on a specific psychiatric evaluation.

The study was carried out according to good clinical practice principles as set out in the Declaration of Helsinki in 1975 and subsequent updates. Study ethics approval was obtained (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Grenoble, IRB 5921). All subjects provided written informed consent to participate.

Procedure

A literature search using the keywords *residual symptoms*, *subsyndromal symptoms*, and *bipolar disorder* was undertaken using the databases PubMed and EMBASE to find all the relevant published studies. This review of the literature allowed us to build up a set of loosely structured questions to guide the discussion:

- How do you define “residual symptoms?”
- Can you identify a list of residual symptoms according to this definition? How should your optimal functioning be?
- How do you manage these residual symptoms and how are these managed by your doctor?

There was an interviewer (F. B. or P. M. L.) and an observer (L. Y. or L. S.) for each group. All of them had significant expertise in qualitative research methods. The FGs lasted between 60 and 90 minutes. All FGs were tape-recorded and transcribed verbatim (N. B., A. D.).

Analysis

As is common in qualitative analysis, data collection and data analysis occurred concurrently (Maxwell, 2005). The thematic analysis of data was conducted in several steps following the procedure detailed by Braun and Clark (2005). Two researchers (L. S. and P. M. L.) independently performed the initial coding. The transcripts were read several times to gain familiarity with the content. Next, the transcripts were coded (a code is a meaning unit that is given in a word or short sentence that most exactly describes a section of text) and organized in relation to categories (similar codes all can be gathered together into a category, or family of codes), which were compared and agreed upon among the research team (L. S., F. B., B. G., L. Y., V. M., W. E., P. C., E. H., N. B., A. D., and P. M. L.). In the case of disagreement, a solution was found by clarifying individually the meaning of a code and discussing the interpretation until mutual consent was reached. These categories were synthesized into emergent themes. The NVivo 9 software (Baseley, 2007) was used to facilitate FG data analysis. Analytic meetings were held to discuss and monitor coding consistency to address the analytic validity of identified themes (Morse and Richards, 2002). In addition, the research team had ensured that the findings were internally consistent and supported by the data from the FG (Sandelowski, 2000).

After the third FG data analysis, no new categories were emerged.

RESULTS

General Aspects of the Participating Patients

Twenty-three euthymic bipolar patients participated in the study. All of them fulfilled the selection criteria. Their general characteristics are summarized in Table 1. All those included, except two, took maintenance treatment.

Identification of Topics Relevant to the Participating Patients

Content analysis of the verbatim data resulted in primary codes, which, after an inductive interpretation and categorization process, were structured in three themes (Table 2):

TABLE 1. Description of Bipolar Patients ($n = 23$)

	FG 1	FG 2	FG 3	Total
<i>N</i>	6	11	6	23
Males (%)	33.3	36.4	50.0	39.1
Age, mean \pm SD (yrs)	44.2 \pm 14.9	48.6 \pm 12.9	50.0 \pm 12.1	47.8 \pm 13.1
BD-I/BD-II (%)	50.0	36.3	50.0	43.5

1. Persistent manifestations between acute episodes.
2. Disruption of socioprofessional interactivity.
3. Treatment and management.

Theme 1. Persistent Manifestations Between Acute Episodes

The participants defined residual symptoms as those persisting between the acute episodes that are related to BD (not specifically to the last episode) and that affect functioning (Table 2): “The disease continues as a great wave echo, it is attenuated by the treatment, but there are faraway symptoms.”

The participants identified five major residual symptoms (Table 2), which are explored in depth below.

Emotional Dysregulation

Emotional reactivity was described as a disproportionate emotional response to everyday life routines. Patients specified two different types of emotional reactivity:

- Hypersensoriality: “I’m more receptive, as if I’ve developed antennas, and I’m hypersensitive to environmental signals (sound, smell).”
- Hyperreactivity to stress: “I’m destabilized by stresses that I previously coped with, such as organizing a weekend.”

Emotional lability was perceived as a difficulty to control or modulate the intensity of emotions (tears, laughter, anger, irritability): “Sometimes I cannot control myself and I do not really measure the impact exerted on those around me. For example, I’m angry with my three girls and they tell me that I do not realize what I say or what I do. I therefore try to control my emotions, to recognize what I did a few days ago and I should not do it again.”

Emotional dysregulation was described by the participants as associated with comorbid anxiety and addictions: “I know that I fight quite frequently with my friend. If he bothers me, I want to have a whisky. This allows me to calm myself, feel peaceful.”

Disruption of Circadian Rhythms

All participants described a persistence of sleep disorders, particularly difficulties in sleep induction, nighttime awakenings, phase delay syndrome, or a feeling of nonrestorative sleep: “I cannot sleep before 3 a.m. (...), but this is offset because then I sleep for eight hours and I wake up late.”

On the other hand, “zeitgebers” (or time givers), such as social life events and environmental photic changes (light/dark cycle, seasonal variations, etc.), were described as disrupting circadian rhythms: “If I have a small party with friends and I go to bed at 11 p.m., I cannot fall asleep because I’m a little excited and it disrupts my sleep for several days.”

Impaired Cognitive Performance

Distractibility and attention deficiency are key residual symptoms that strongly affect socioprofessional activities. Disturbances

TABLE 2. Themes, Categories, and Codes

Themes	Categories	Codes
Persistent manifestations between acute episodes	Emotional dysregulation	Emotional reactivity Emotional lability
	Disruption of circadian rhythms	Difficulties of sleep induction Night-time awakenings Phase delay syndrome Feeling of nonrestorative sleep Vulnerability to “zeitgebers”
	Impaired cognitive performance	Distractibility or attention deficiency Disturbances in concentration and memory Daily planning and orientation disorders
	Reduced self-esteem and guilt	Reduced self-esteem Guilt
	Pain and physical symptoms	Fatigability Physical pain Physical complaints Increased stress
Disrupted socioprofessional interactivity	Socioprofessional interactions as criteria of optimal functioning	Ability to work Social and affective relationships
	Residual symptoms disrupting socioprofessional interactions	Emotional dysregulation Disruption of circadian rhythms Impaired cognitive performance
	Stigmatization and misunderstanding	Ability of the environment to understand/accept BD Stigmatizing environment Overprotective environment Caregiver environment Delay of euthymic phase Level of social and family relationships
Treatment and management	Related treatment symptoms	Side effects Subjective effect Constraint of compliance Strategies requested
	Physician’s assessment and management	Assessment of RS in practice Warning signs of a mood episode Monitoring level of compliance Checking common side effects Consultation delay during euthymic phase Information about RS Therapeutic strategies to improve relational aspects

Note. RS indicates residual symptoms.

in concentration and memory appear as a consequence of attention disorders: “Lack of attention makes concentration harder and my memory is lacking. I don’t memorize what I read because I am thinking of something else.”

Some participants described difficulties in daily planning and orientation disorders: “I lack the faculty of orientation, even in places where I lived before, when I return to this place I can’t find my way.”

Reduced Self-Esteem and Guilt

Participants described a decline in self-esteem and experiencing guilt as persistent symptoms in the aftermath of a major depressive episode. Guilt may also appear as a symptom of a post-manic episode associated with awareness of the suffering caused to those in

the environment. “I felt guilty for a very long period because of the trouble caused to my parents.”

Pain and Physical Symptoms

Fatigability, physical pain (such as headache), or certain physical complaints (decrease/increase in libido) were mentioned as residual symptoms that may be increased by stressful life events.

Theme 2. Disrupted Socioprofessional Interactivity

Disruption of socioprofessional interactivity, even remotely from mood episodes, is central in the perception of residual symptoms by the participants (Table 2).

Socioprofessional Interactions as Criteria of Optimal Functioning

The participants defined optimal functioning as the ability to work and maintain social and affective relationships. Professional activity gives the patients a sense of value and facilitates their social interactions. “(Optimal functioning) is to work, to have a social life, friends, neighbors, the whole range of people one meets in a day, a month, a life...affective life of course. It is the ability to have contacts and get a job too.”

The need to isolate oneself, feelings of discomfort in the presence of others, and a shift with other people’s functioning are considered by participants as reflecting a malfunction. “I like being with people, I like the social link, but suddenly I want to find myself alone. I can have guests at home, it makes me super happy, and suddenly I’d like everyone to leave...”

Residual Symptoms Disrupting Socioprofessional Interactions

Three residual symptoms seem particularly important in terms of impacting social and professional interactions:

- Emotional dysregulation, which requires continuous monitoring: “I tend to control my emotions with family and at work.... This is not for self-interest, it is more for self-protection; otherwise, they can say that I’m starting to decompensate.”
- Disruption of circadian rhythms, where most participants have developed adaptive strategies (avoidance or planning) to meet time schedules for sleeping and waking: “Before, I used to go out to celebrate every New Year.... I was not watching the clock.... Now, I am very careful because it can disturb my sleep for several days.”
- Distractibility: “At work, my superiors told me several times that I now need more time to understand things; that now they need a month to explain things to me as compared to 2 hours before.”

Stigmatization and Misunderstanding

The relationship of participants with their environment varies according to the level of understanding and acceptance of BD. Thus, the environment can be described as stigmatizing, overprotective, or caregiving. “Before my illness was known to my family, I was just an eccentric girl who was always enthusiastic, doing things that were a little wacky. Since the day that they knew I was bipolar, when I am a little excited by some event, they are all scared that I will decompensate. Before I was the head of the family, now it’s my wife. Before she trusted me in many aspects, now she oversees me more.”

Social and family relations seem to improve with the stabilization of BD. The further patients are from their last episode, the less they are perceived as “sick” by their loved ones.

Patients expect BD to be seen as a taboo and select their close environment by people’s ability to understand the disease. “There are two kinds of friends, those who know and those who do not know; those who saw me during an episode or knew about it, and those who do not know. Concerning the latter, I’m careful not to tell them, it simplifies things.”

Theme 3. Treatment and Management

Patients discussed two different aspects related to their management between mood episodes (Table 2).

Treatment-Related Symptoms

Patients described some known side effects of medication such as psychomotor agitation, fatigability, cognitive impairment, reduced libido, weight gain, tremors, dry mouth, constipation, and hair loss. They also mentioned other side effects such as reduced affectivity and a subjective impression of a mood “too” stabilized. “I was very

euphoric before being treated and I’m nostalgic for that.... Now, I smile again, I’m much more comfortable with other people and people acknowledge it, so apparently it works, but I miss my previous euphoria.”

Finally, the constraint of compliance seems to affect quality of life. “(Taking medication) makes life difficult. I have to lug my pills everywhere where I go. Even if I go on vacation for 4 weeks, I have to take my medication. For me, it is a constraint.”

Consequently, different strategies are implemented by the psychiatrist or requested by the patients: treatment updates (dosage, better tolerance profile), use of pillboxes, a healthy lifestyle (daily physical activity, a balanced or controlled diet), and so on.

Physician’s Assessment and Management of Residual Symptoms

Patients resent that residual symptoms are not assessed enough by their doctors. Only some of them are taken into consideration, such as sleep disorders. Doctors look most often for the warning signs of a new mood episode and check the level of compliance of the patient and some common side effects (including weight gain). The duration of medical consultations is often shorter during a phase of euthymia than during an acute phase. “I think the psychiatrist considers the target has been achieved if I’m neither up nor down. Since my manic crisis in 2002, I have been recovering gradually. The more I have recovered, the shorter the appointments have become and it has ended up just being “Hello, how are you?” almost systematically followed by a prescription. Added to this, we have spent time talking about other things, in less than 5 minutes.”

Participants expressed the need to be better informed about residual symptoms and to have these assessed more systematically during follow-up visits. They also argued the importance of involving their family or friends and offering structured psychotherapy, psychoeducation, or cognitive remediation to improve relational aspects.

DISCUSSION

Patients confirmed the existence of residual symptoms between their episodes. Such residual symptoms strongly disrupted their socioprofessional functioning. Patients expected an improvement in the assessment and management of their residual symptoms by clinicians in daily practice.

Residual symptoms seem to be a major issue in clinical practice as they are highly variable in nature and intensity, as well as sometimes difficult to diagnose.

The participants defined residual symptoms as persistent symptoms between the acute episodes related to BD itself and which affect functioning. Patients identified five major residual symptoms: emotional dysregulation, disruption of circadian rhythms, cognitive deficits, guilt/low self-esteem, and physical pain. This is in line with previous results of quantitative studies showing the clinical importance of emotional dysregulation, disruption of circadian rhythms, and cognitive deficits between episodes of BD (Soreca et al., 2009). Moreover, we identified two additional major residual symptoms: guilt/low self-esteem and physical pain. Suicidal ideation was not reported as a residual symptom, confirming that suicidal behavior occurs almost exclusively in the context of severe major depressive or mixed affective episodes and very rarely during euthymia (Valtonen et al., 2007).

Of the persistent treatment-related symptoms, some were ascribed to the molecular bases of the treatments themselves (sedation, slowing, weight gain, decreased libido, etc.), whereas others were subjective symptoms (affective anesthesia), and yet others were felt to reduce the quality of life (compliance constraints).

Patients felt that their follow-up consultations focused on the presence of prodromal symptoms of a mood episode (particularly

sleep disturbances), treatment adherence, and the monitoring of certain adverse events. Moreover, they felt that the duration of medical consultations was correlated to the severity of their mood disturbance.

For patients, BD is experienced as a chronic illness (not just episodic), with persistent impairment, even if they are “stabilized” (*i.e.*, euthymic). Therefore, BD should be managed as a chronic disease, and clinicians should consider, evaluate, and assess the residual symptoms between mood episodes. Thus, follow-up visits should include a systematic assessment of the following aspects of residual symptoms:

- their type and intensity (particularly concerning emotional dysregulation, disruption of circadian rhythms, impaired cognitive performance, reduced self-esteem and guilt, pain, and physical symptoms);
- their impact on social and professional functioning (disruption of socioprofessional interactions, stigmatization and misunderstanding).

Neurocognitive assessment may also be of interest, depending on the consultation time, and should be adapted to daily practice.

Psychoeducation groups showed long-term efficacy in preventing recurrences and reducing time of illness for bipolar patients (Colom et al., 2009). Unfortunately, psychoeducation programs include few or no sessions focusing on residual symptoms. Our results suggest that psychoeducation groups should aim to teach bipolar patients how to identify residual symptoms and enable them to communicate residual symptoms to their psychiatrist.

Improved functioning (functional recovery) and improved quality of life have become major objectives in the management of stabilized bipolar patients (Goodwin, 2009; Malhi et al., 2009; Yatham et al., 2013). Such intercritical phase management needs the implementation of strategies to address all specific issues that may be of importance during this period:

- management of residual symptoms;
- relapse prevention;
- improved adherence;
- initiation of a psychoeducation program; and
- implementation of a strategy addressing denial and stigma.

The use of an adjunctive treatment, the implementation of a specific psychotherapy—cognitive behavioral therapy or interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)—cognitive remediation, or neuropsychological interventions may be therapeutic strategies to consider for the management of residual symptoms of BD (Anaya et al., 2012; Frank et al., 2008; Gonzalez Isasi et al., 2014; Vieta et al., 2009, 2013). In a randomized controlled trial with follow-up after 2 years, bipolar patients assigned to IPSRT in the acute treatment phase survived significantly longer in euthymic remission than did bipolar patients under pharmacological treatment alone and intensive clinical management (Frank et al., 2005). The stabilization of daily routines (sleeping, eating, exercise, etc.) was correlated with the quality of the duration of the remission in the maintenance phase. IPSRT also improved the occupational functioning of bipolar patients (Frank et al., 2008).

Self-management strategies (Murray et al., 2011; Suto et al., 2010) can also be of help. These include managing sleep, diet, rest and exercise, ongoing monitoring, reflective and meditative practices, understanding BD and educating others, connecting with others, and enacting a plan. Finally, Internet support for Web-based self-management intervention as a complement for limited professional support suggested improvements in motivation and difficulties with procrastination (Todd et al., 2012).

This study has a number of limitations. Selection bias may have occurred: the recruitment was limited to France for practical reasons, and there may be cultural differences in the perceptions of residual symptoms in BD. Second, the self-selection of participants

by researchers could facilitate the answers what the interviewer wants to hear.

CONCLUSIONS

The bipolar patients participating in our FGs perceived BD as a chronic disorder. They acknowledge the fact that the main manifestations of their disorder are the manic and/or depressive episodes and they are grateful to their care providers for controlling such episodes, but they continue to suffer from other residual symptoms. Systematic assessment and management of such residual symptoms may improve their functioning and quality of life during intercritical periods. Studies of maintenance therapy for BD, regardless of the approach, should measure residual symptoms as an additional outcome. Beyond the actual therapeutic success in controlling mood episodes, the therapeutic armamentarium of BD requires further innovation to treat it as a chronic disease by managing the residual symptoms.

DISCLOSURES

L. Samalin has received honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, and Lundbeck.

F. Bellivier declares grants, consulting, expertise, and conferences (AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Euthérapie, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis, the European Space Agency).

B. Giordana has received honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lundbeck, and Medtronic.

L. Yon has received honoraria from Bristol-Myers Squibb and Euthérapie.

V. Milhiet has received honoraria from Bristol-Myers Squibb.

W. El-Hage has received honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, and Servier.

P. Courtet declares grants, consulting, expertise and conferences (AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Euthérapie, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka).

E. Hacques, N Bedira and A. Dillenschneider have received honoraria from Bristol-Myers Squibb.

P.M. Llorca has received honoraria and research funding from Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, and Lundbeck.

REFERENCES

- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, Leverich GS, McElroy SL, Walden J, Mintz J (2006) Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: Results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 67:1551–1560.
- Anaya C, Martinez Aran A, Ayuso-Mateos JL, Wykes T, Vieta E, Scott J (2012) A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *J Affect Disord*. 142:13–21.
- Baseley P (2007) *Qualitative data analysis with NVivo*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications.
- Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E (2010) Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 121:156–160.
- Braun V, Clark V (2005) Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. 3:77–101.
- Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Martinez-Aran A (2009) Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 194:260–265.
- De Dios C, Agud JL, Ezquiaga E, García-López A, Soler B, Vieta E (2012) Syndromal and subsyndromal illness status and five-year morbidity using criteria of the International Society for Bipolar Disorders compared to alternative criteria. *Psychopathology*. 45:102–108.
- Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano RM, Sachs G, Rauch SL, Dougherty D (2010) RESEARCH: Cognitive rehabilitation for

- bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther*. 16:298–307.
- Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E (2005) Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 7:281–285.
- Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T (2005) Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 62:996–1004.
- Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, Grochocinski VJ, Houck PR, Kupfer DJ (2008) The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 165:1559–1565.
- Fukunaga LL, Uehara DL, Tom T (2011) Perceptions of diabetes, barriers to disease management, and service needs: A focus group study of working adults with diabetes in Hawaii. *Prev Chronic Dis*. 8:A32.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hamen C (1995) Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 152:1635–1640.
- Gonzalez Isasi A, Echeburua E, Liminana JM, Gonzalez-Pinto A (2014) Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: A 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry*. 29:134–141.
- Goodwin GM (2009) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 23:346–388.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA (2008) Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 65:386–394.
- Kaya E, Aydemir O, Selcuki D (2007) Residual symptoms in bipolar disorder: The effect of the last episode after remission. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 31:1387–1392.
- Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, Haggard P (1998) 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 155:646–652.
- Keller MB, Lavori PW, Kane JM GA, Rosenbaum JF, Walzer EA, Baker LA (1992) Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 49:371–376.
- Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M (2009) Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 439:27–46.
- Maxwell J (2005) *Qualitative research design: An interactive approach* (2nd ed). Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Michalak E, Livingston JD, Hole R, Suto M, Hale S, Haddock C (2011) 'It's something that I manage but it is not who I am': Reflections on internalized stigma in individuals with bipolar disorder. *Chronic Illn*. 7:209–224.
- Morse J, Richards L (2002) *Readme first for a user's guide to qualitative research*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- Murray G, Suto M, Hole R, Hale S, Amari E, Michalak EE (2011) Self-management strategies used by 'high functioning' individuals with bipolar disorder: From research to clinical practice. *Clin Psychol Psychother*. 18:95–109.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME (2006) Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 163:217–224.
- Rosa AR, Franco C, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E (2008) Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 77:390–392.
- Rovner AJ, Mehta SN, Haynie DL, Robinson EM, Pound HJ, Butler DA, Laffel LM, Nansel TR (2010) Perceived benefits, barriers, and strategies of family meals among children with type 1 diabetes mellitus and their parents: Focus-group findings. *J Am Diet Assoc*. 110:1302–1306.
- Sandelowski M (2000) Whatever happened to qualitative description? *Res Nurs Health*. 23:334–340.
- Soreca I, Frank E, Kupfer DJ (2009) The phenomenology of bipolar disorder: What drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety*. 26:73–82.
- Suto M, Murray G, Hale S, Amari E, Michalak EE (2010) What works for people with bipolar disorder? Tips from the experts. *J Affect Disord*. 124:76–84.
- Todd NJ, Jones SH, Lobban FA (2012) What do service users with bipolar disorder want from a web-based self-management intervention? A qualitative focus group study. *Clin Psychol Psychother*.
- Tomlinson K, Barker S, Soden K (2012) What are cancer patients' experiences and preferences for the provision of written information in the palliative care setting? A focus group study. *Palliat Med*. 26:760–765.
- Torres LJ, Boudreau VG, Yatham LN (2007) Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 17–26.
- Valtonen HM, Suominen K, Mantere O, Leppamaki S, Arvilommi P, Isometsa E (2007) Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 97:101–107.
- Vieta E, Pacchiarotti I, Valenti M, Berk L, Scott J, Colom F (2009) A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 11:494–502.
- Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Sole B, Grande I, Frey BN, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Kapczinski F (2013) The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 28:21–29.
- Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ (2009) Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications. *Bipolar Disord*. 11:113–125.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013. *Bipolar Disord*. 15:1–44.

4. Attitudes des psychiatres vis-à-vis du comportement d'usage d'une thérapeutique ou d'un outil de pratique clinique

4.1. Utilisation et attitudes des psychiatres vis-à-vis des recommandations professionnelles

4.1.1. Introduction

Nous avons vu l'intérêt d'évaluer les attitudes des patients souffrant d'un trouble mental sévère vis-à-vis de leur traitement afin d'identifier les patients à risque de mauvaise observance ou de fournir des informations permettant d'améliorer leur compréhension.

De manière similaire, nous nous sommes intéressés à l'étude des attitudes des psychiatres envers l'usage d'un traitement donné ou d'outils de pratique clinique afin d'améliorer la compréhension de leurs modalités de décision médicale et de certains comportements de prescription.

Au cours de ces dernières décennies, un nombre croissant de molécules a été validé dans le traitement des troubles bipolaires. Ces avancées thérapeutiques constituent un nouveau challenge pour les praticiens dans le choix thérapeutique pour le patient bipolaire. Dans le cadre d'une démarche *Evidence-Based Medicine*, des aides à la décision médicale ont été élaborées dans le traitement du trouble bipolaire ; les « guidelines » ou recommandations de pratique clinique (RPC) (Samalin et Llorca, 2012). Il existe cependant des différences, voire des divergences, selon les RPCs (revue de littérature sur le sujet présentée en **Annexe 3**; Samalin et al., 2013a). Il peut apparaître difficile pour le clinicien de choisir l'une de ces RPCs pour son activité quotidienne. La prolifération des RPCs n'est pas spécifique au trouble bipolaire (Grilli et al., 2000). Elles deviennent des outils de synthèse largement développés, visant à améliorer la qualité des soins. Les RPCs sont définies comme « des propositions développées de façon méthodique, utilisées pour aider le médecin et le malade à décider des

soins appropriés à des circonstances cliniques spécifiques » (HAS, 2010). Leurs objectifs sont d'améliorer la qualité des soins en limitant leur variabilité inexplicée et en intégrant dans la pratique quotidienne les progrès issus de la recherche clinique.

Cependant pour répondre à ces objectifs, il est nécessaire que les cliniciens adhèrent à ces outils de pratique clinique. La mise en application pratique des RPCs reste complexe et peu fréquente (Moriss, 2008).

4.1.2. Objectifs

Les objectifs de notre étude étaient :

- i. D'examiner les modalités de prescriptions des psychiatres français dans la prise en charge du trouble bipolaire,
- ii. D'évaluer leur niveau d'adhésion aux RPCs disponibles en pratique clinique,
- iii. D'explorer les attitudes des cliniciens vis-à-vis des RPCs.

4.1.3. Méthodes

Une étude transversale auprès de l'ensemble des 210 psychiatres de la région Auvergne a été réalisée.

Les modalités de recueil ont été standardisées et identiques pour chaque psychiatre à travers un auto-questionnaire (voir Table 1 ci-après; Samalin et al., 2011). Sa création s'appuie largement sur une étude Nord Américaine (Perlis, 2007) avec une adaptation aux pratiques et au système de soins français. Il comportait une première partie visant à recueillir les données sociodémographiques et le type d'activité de chaque psychiatre. Dans une seconde partie, les participants étaient interrogés sur leurs modalités de prescription lors des phases aiguës et préventives du trouble bipolaire. Les parties suivantes exploraient le niveau d'adhésion en pratique clinique aux RPCs en comparaison à d'autres référentiels de décision médicale (ex.

études cliniques, recommandations de l'autorisation de mise sur le marché [AMM], expérience personnelle) ainsi que leurs attitudes vis-à-vis des RPCs en cas de non-utilisation (ex. manque de temps, ne correspondent pas aux patients suivis en pratique, se réfèrent à une pratique anglo-saxonne différente de la pratique française).

L'analyse statistique consistait à des analyses descriptives et univariées en fonction de sous-populations liées aux caractéristiques individuelles des psychiatres (âge, type de pratique, nombre d'années d'exercice).

4.1.4. Résultats et discussion

Au total, 111 psychiatres (53%) ont complété le questionnaire et ont été inclus dans l'analyse. Basée sur les données sociodémographiques du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM 2007; <http://www.conseil-national.medecin.fr>), la population des psychiatres inclus (âge moyen 49.2 ans, majoritairement des hommes, féminisation de la profession pour des âges inférieurs à 40 ans) apparaissait représentative de la population des psychiatres français.

Les modalités de prescription des psychiatres interrogés apparaissaient en accord avec les RPCs. Cependant, on observait une préférence d'utilisation de certaines classes médicamenteuses comme par exemple les anticonvulsivants (principalement le valproate) dans la prise en charge des épisodes maniaques sans symptôme psychotique et les AP2Gs en présence de symptômes psychotiques. Cette tendance semblait s'expliquer par les caractéristiques individuelles perçues de chacune de ces thérapeutiques par les cliniciens. La rapidité d'action, la simplicité d'utilisation ou la bonne tolérance de ces traitements étaient les principales raisons alléguées par les praticiens. Le lithium n'était considéré seulement comme une thérapeutique de seconde intention en pratique clinique pour plus de la moitié des participants.

De manière similaire à l'étude Nord Américaine (Perlis, 2007), parmi les différents facteurs

guidant la décision médicale du clinicien, la référence à une RPC n'était citée qu'en dernier (13%) après l'expérience personnelle (41%), les recommandations de l'AMM (17%) et les études cliniques disponibles (17%). La proportion de psychiatres français n'utilisant pas une RPC en pratique clinique était élevée (42%) et comparable aux psychiatres américains. L'évaluation des attitudes vis-à-vis des RPCs chez ces psychiatres montraient qu'ils considéraient les RPCs comme adaptées à la pratique anglo-saxonne mais pas à la pratique française (57%), comme éloignées de la pratique quotidienne car le plus souvent publiées par des experts ne traitant que peu de patients en pratique (32%) et comme souvent partiales (27%). On notera que les psychiatres de l'étude Nord Américaine étaient plus en confiance avec les données des RPCs puisque seuls 6,5% des non-utilisateurs évoquaient l'éventualité d'un biais dans les recommandations. Par contre, les attitudes négatives des psychiatres américains vis-à-vis des RPCs étaient principalement liées aux difficultés d'applicabilité en pratique clinique de recommandations basées sur des études cliniques qui du fait de critères d'inclusion restrictifs étaient considérées comme le plus souvent éloignées de la réalité de la pratique quotidienne.

Le nombre d'années d'exercice et le type de pratique des praticiens étaient associés à certaines spécificités concernant l'utilisation et les attitudes envers les RPCs. Les tranches d'années d'exercice les plus courtes (< 10 ans) ainsi que les psychiatres ayant une pratique collective comme dans le secteur public présentaient des attitudes plus positives et utilisaient plus fréquemment les RPCs en pratique clinique. Ainsi, l'exercice collectif (hospitalier ou en cabinet de groupe) de médecins jeunes, formés aux principes des RPCs apparaissait comme un terrain propice à leurs applications.

4.1.5. Conclusions

L'adhésion des psychiatres aux RPCs apparaît limitée en pratique clinique. Les modifications du comportement médical qu'elles engendrent, même rationnelles, semblent s'opposer à l'expérience médicale. Les attitudes négatives envers les RPCs semblent associées à des facteurs liés aux RPCs elles-mêmes du fait de différences culturelles et d'un déficit d'applicabilité en pratique et à des facteurs liés à l'individu tels que le nombre d'années d'exercice et le type de pratique.

Le développement d'une RPC française dans la prise en charge du trouble bipolaire utilisant une méthodologie permettant de tenir compte des spécificités liées à la pratique clinique quotidienne pourrait permettre d'améliorer les attitudes des psychiatres envers les RPCs et de faciliter leur utilisation.

Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca PM. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis.* 2011, 199(4):239-243.

Adherence to Guidelines by French Psychiatrists in Their Real World of Clinical Practice

Ludovic Samalin, MD,* Sebastien Guillaume, MD,† Candy Auclair, PhD,* and Pierre-Michel Llorca, MD, PhD

Abstract: The treatment modalities of bipolar disorder and adherence to international guidelines recommendations in France were investigated. We conducted an observational survey among 210 French psychiatrists concerning their prescribing practice in bipolar disorder, and whether they use guidelines or not. Simple mania is mainly treated with valproate, whereas second-generation antipsychotics are preferred for delusional mania. Lithium is mostly used as second-line treatment by “young psychiatrists.” Personal experience appears in the foreground (41% of psychiatrists) in the choice of therapy. Young psychiatrists refer more to guidelines (32% of responders) as compared with other psychiatrists. The main reason for the lack of use of guidelines is because they refer mostly to an Anglo-Saxon medical practice, which is considered different from the French practice. Guidelines for treatment of bipolar disorder are not frequently used. French psychiatrists’ age and practice type are the most important variables correlated to the level of use of guidelines.

Key Words: Bipolar disorder, guidelines, guideline adherence, clinical practice.

(*J Nerv Ment Dis* 2011;199: 239–243)

Knowledge of bipolar disorder has evolved over time and it now appears as a chronic disease with severe social and professional impact, particularly disabling and with high suicidal mortality (Fajtrao et al., 2009; Kilbane et al., 2009; Sanchez-Moreno et al., 2009). Its periodical course and clinical heterogeneity require a complex psychosocial and pharmacological approach. One of the best prognostic indicators is the number of previous episodes, thus bringing to the forefront the importance of an early and tailored medical decision. A major challenge is represented by the available therapy, with numerous drugs, often limited to one phase of the mood disorder. It was in this context and with the help of evidence-based medicine and expert consensus meetings that several guideline recommendations for treatment of bipolar disorder have been developed (APA, 2002; Fountoulakis et al., 2005; Gilbert et al., 1998; Goodwin, 2003; Goodwin, 2009; Grunze et al., 2009; Licht et al., 2003; Malhi and Adams, 2009; NICE, 2006; Yatham, 2009). Most of these guidelines were elaborated in the United States and United Kingdom, and only very recently the Haute Autorité de Santé has launched guideline recommendations in France (HAS, 2009).

Improving adherence to clinical practice guidelines has been a cornerstone of efforts to enhance quality of care and improve outcomes in bipolar disorder (Bauer et al., 2009). American studies concerning medications prescribed to bipolar patients showed that evidence-based guidelines are not widely implemented in the treatment of bipolar disorder (Bauer, 2002; Bauer et al., 2009; Lim et al.,

2001; Perlis, 2007; Smith et al., 2008). In Europe, no clear adherence to published treatment guidelines was observed in 458 Spanish bipolar patients followed for a mean period of 23 months (Vieta and Morralla, 2007). In France, only one study evaluated impact of the consensus conference strategies for long-term therapy for patients with schizophrenia. It was difficult to attribute changes in practice to the effect of this consensus conference (Glikman et al., 1999).

The above elements forced us to investigate treatment modalities of bipolar disorder and adherence to current guidelines in France. Therefore, we performed a survey of French psychiatrists treating bipolar patients in the region of Auvergne.

METHODS

Study Design and Participants

This observational, transversal survey was performed over the course of 4 months (from October 1st, 2007 to January 31st, 2008) among psychiatrists in the region of Auvergne in France. A questionnaire was sent to the 210 psychiatrists listed in the Annual Directory of the Conseil de l’Ordre des Médecins (National Council of French Physicians) as having public or private practice in the region of Auvergne. Four weeks later, the nonrespondent psychiatrists were contacted by phone and/or letter.

Questionnaire

The questionnaire had 4 items concerning the general characteristics of the participating psychiatrists, as well as 11 questions concerning their level of experience, sector of practice, type of patient monitoring (ambulatory or hospital), their prescribing practice in bipolar disorder, their use of practice guidelines, and the reasons for nonuse (Table 1). The experience level was measured by the number of years of psychiatric practice (the here called “young doctors” were defined as having ≤ 10 years of exercise). The prescribing habits were assessed by 5 questions about therapeutic strategies for acute and preventive phases, the prescription periods and the current position of lithium in the management of bipolar disorder (questions 3–6, 11). The use of practice guidelines was assessed by 3 questions to identify sources of information guiding the clinician in his medical decisions, to know the types of guidelines used, and if they are not used, to understand the reasons (questions 7–9). A secondary objective was to measure clinicians’ attitude toward antipsychotics and anticonvulsants and their side effects.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SAS.v8 Software. Quantitative data are expressed as mean \pm range. Qualitative data are expressed as number and percentage using contingency tables. These qualitative data could not be compared between groups by statistical tests because of the small sample sizes. Only stratified descriptive analyses were implemented.

*Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, France; and †Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier, France.

Send reprint requests to Ludovic Samalin, MD, Centre Médico-Psychologique B, Centre Hospitalier Universitaire, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France. E-mail: lsamalin@chu-clermontferrand.fr.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0022-3018/11/19904-0239

DOI: 10.1097/NMD.0b013e3182125d4c

TABLE 1. Questionnaire: Treatment of Mood Disorders in Your Clinical Practice

1) What is your type of practice?	<input type="checkbox"/> Private office	<input type="checkbox"/> Private clinic	<input type="checkbox"/> Public Hospital
2) What is the main management modality for your patients?	<input type="checkbox"/> Ambulatory	<input type="checkbox"/> Hospital	<input type="checkbox"/> Equally both
3) What specific treatment or combination you choose to initiate treatment for mania or hypomania without psychotic features?			
4) What specific treatment or combination you choose to initiate treatment for mania or hypomania with psychotic features?			
5) How long you hold the treatment of manic episode when the initial clinical response is considered satisfactory?			
6) To prevent relapse, offer you a long-term treatment (prophylactic) from the first episode?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Sometimes
If yes, which one? And how long after resolution of symptoms of the index episode?			
7) What convinces you of the interest of the indication of a drug in bipolar patients?	<input type="checkbox"/> Clinical studies <input type="checkbox"/> Guideline recommendations <input type="checkbox"/> Conferences and Congress <input type="checkbox"/> Government Regulatory Approval <input type="checkbox"/> My personal experience		
8) Do you routinely refer to any of the following treatment guidelines?	<input type="checkbox"/> American Psychiatric Association practice guidelines <input type="checkbox"/> The Expert Consensus Guideline Series <input type="checkbox"/> Texas Medication Algorithm Project (TMAP, TIMA) Guidelines <input type="checkbox"/> Other professional recommendation (specify): <input type="checkbox"/> I do not use practice guidelines recommendations		
9) If you do not usually practice guidelines recommendations, what are the reasons?	<input type="checkbox"/> They do not correspond to the kind of my bipolar patients <input type="checkbox"/> They are published by experts who do not deal with patient practice <input type="checkbox"/> I think they are biased <input type="checkbox"/> I do not have time <input type="checkbox"/> They refer to an Anglo-Saxon practice different from the French practice		
10) Practice guidelines recommend using anticonvulsants and second-generation antipsychotics in bipolar patients. What is the factor that you watch most when prescribing:			
Second-generation antipsychotics	Anticonvulsants		
<input type="checkbox"/> Efficacy	<input type="checkbox"/> Efficiency		
<input type="checkbox"/> Weight gain	<input type="checkbox"/> Weight gain		
<input type="checkbox"/> Metabolic disorders	<input type="checkbox"/> Metabolic disorders		
<input type="checkbox"/> Other adverse effects	<input type="checkbox"/> Other adverse effects		
<input type="checkbox"/> None of these responses	<input type="checkbox"/> None of these responses		
11) How important is the lithium in your treatment of bipolar disorder?			
<input type="checkbox"/> It is your treatment of choice			
<input type="checkbox"/> It is a first-line treatment that you use frequently			
<input type="checkbox"/> It is a second-line treatment, sometimes you use			
<input type="checkbox"/> Texas Medication Algorithm Project (TMAP, TIMA) Guidelines			
<input type="checkbox"/> It is a treatment that you rarely use			
<input type="checkbox"/> It is a treatment that you never use			

RESULTS

Participating Psychiatrists

A total of 111 psychiatrists sent a completed questionnaire and were considered as participating in the survey, i.e. a response rate of 53%. Their mean age was 49.2 years (29–69), most of them were men (60%) and most consulted in the public sector (approximately 2/3). Mean duration of practice was 20 years (1–40). The representativity of this panel was checked by using usual criteria, i.e., CNOM 2007 (Conseil National de l'Ordre des Médecins, France; <http://www.conseil-national.medecin.fr>).

Prescription Modalities

Mania Without Psychotic Symptoms

In mania without psychotic symptoms, almost half of psychiatrists prescribe an anticonvulsant mood stabilizer, overwhelmingly valproate, whereas they are 20% to prescribe a second-generation antipsychotic, especially olanzapine (Table 2). Only 10% of psychiatrists choose lithium initially (Table 2). Moreover, 25% of psychiatrists associate a sedative treatment, mostly cyamemazine (a phenothiazine frequently used in France, Table 2).

Univariate analysis showed that 2 of 3 “young psychiatrists” (years of practice ≤ 10) prescribe anticonvulsants as first-line treatment

TABLE 2. Specific Treatments Chosen by French Psychiatrists (Auvergne) for the Initial Management and Further Prophylaxis of Mania With and Without Psychotic Features (% of Positive Responses)

	Percentage of Psychiatrists									
	Acute Mania					Prophylaxis (Monotherapy)				
	No Psychotic Features		Psychotic Features			No Psychotic Features		Psychotic Features		
AC	47.5	Vpe	92.5	6	Vpe	80	50	Vpe	88	
		Vpm	5		Vpm	20		V/C	3	
		Carb	2.5		Carb	—		Carb	9	
SGAP	22.5	Olz	95	57.5	Olz	84	16	Olz	100	
		Risp	5		Risp	12		Risp	—	
		Arp	—		Arp	2		Arp	—	
		Ams	—		Ams	2		Ams	—	
Lithium	11			3.5			12			
TAP	7	Lox	67	5	Lox	50	—			
		Cmz	16.5		Cmz	—				
		Hal	16.5		Hal	50				
AC+SGAP	5	V+O	100	22	V+O	84	12	V/O	75	
		V+R	—		V+R	16		V/O	25	
Others	7			6			10			

AC indicates anticonvulsant; SGAP, second-generation antipsychotic; TAP, typical antipsychotic; Vpe, valproate; Vpm, valpromide; Carb, carbamazepine; V/C, valproate or carbamazepine (as indicated in the answer); Olz, olanzapine; Risp, risperidone; Arp, aripiprazole; Ams, amisulpride; Lox, loxapine; Cmz, cyamemazine; Hal, haloperidol; V+O, valproate + olanzapine; V/O, valproate or olanzapine (as indicated in the answer); V+R, valproate + risperidone.

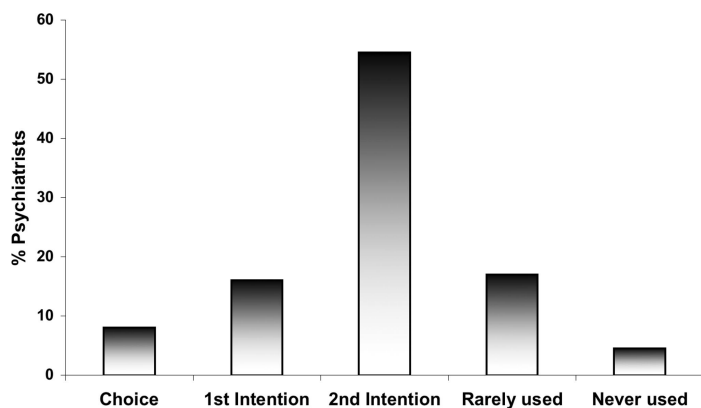


FIGURE 1. The place of lithium in the treatment of bipolar disorder in France (Auvergne). Results are expressed as the percent of French psychiatrists prescribing lithium as choice, first intention or second intention therapy, rarely or never.

and the most experienced psychiatrists use lithium well below average prescribers. Lithium is prescribed more in the private sector (22% vs. 7% in the public sector), whereas conventional neuroleptics are prescribed more in the public sector (9% vs. 0% in the public sector).

Mania With Psychotic Symptoms

In mania with psychotic symptoms, more than half of psychiatrists prescribe a second-generation antipsychotic, overwhelmingly olanzapine and almost 20% associate a second-generation antipsychotic to an anticonvulsant, most commonly olanzapine and valproate (Table 2). Monotherapy with anticonvulsants (6%) or lithium (3.5%) remain seldom prescribed (Table 2).

Univariate analysis showed that 2 of 3 young psychiatrists prescribe second-generation antipsychotics as first-line treatment, whereas the more experienced physicians use more often lithium

and conventional antipsychotics. Second-generation antipsychotics are overwhelmingly prescribed in the private sector or quasi-exclusive as either alone or in combination their use reached 87.5% of psychiatrists.

Prophylactic Treatment

In the aftermath of a first manic episode, most psychiatrists propose long-term treatment (60%). Only 20% did not continue the treatment to prevent relapse. 20% initiate a long-term treatment according to certain criteria. Thus, more than 70% of them rely on the presence or absence of family history and nearly a quarter on the patient’s personal history or intensity of the first episode. Valproate is largely used for preventive treatment (Table 2). Treatment duration was 12 months for 22% of psychiatrists, 24 months for 28%, whereas 25% of psychiatrists would recommend whole-life treatment.

Univariate analysis showed that young psychiatrists likely prescribe prophylactic treatment (80% of cases), particularly with anticonvulsants and second-generation antipsychotics, which totaled nearly 95% of the proposed treatments, and of longer duration. No psychiatrist with >30 years of exercise suggested a treatment for life. Finally, the prophylactic treatment is more frequently prescribed in the public practice.

Place of Lithium

The place of lithium in the management of current bipolar disorder looks like a bell curve, with a majority of psychiatrists considering it as a current second-line treatment (Fig. 1). In the private practice, lithium continues to be used in first-line treatment (treatment of choice and first-line treatment) 2.5 times more than in the public practice.

Modalities of Medical Decision

Personal experience appears in the forefront (41%) in the choice of therapy in bipolar disorder (Table 3). Guideline recom-

TABLE 3. Factors Influencing Medical Decision in the Treatment of Bipolar Disease

	% Psychiatrists
What convinces you of the interest of the indication of a drug in bipolar patients?	
<input type="checkbox"/> My personal experience	41
<input type="checkbox"/> Government Regulatory Approval	17
<input type="checkbox"/> Clinical studies	17
<input type="checkbox"/> Guideline recommendations	12.5
<input type="checkbox"/> Conferences and Congress	12.5
If you do not usually practice guideline recommendations, what are the reasons?	
<input type="checkbox"/> They refer to an Anglo-Saxon practice different from the French practice	56.7
<input type="checkbox"/> They are published by experts who do not deal with patient practice	32.4
<input type="checkbox"/> I think they are biased	27
<input type="checkbox"/> I do not have time	16.2
<input type="checkbox"/> They do not correspond to the kind of my bipolar patients	10.8

mentations and government regulatory approval remain in the background (12.5%; Table 3). A higher proportion of young psychiatrists (32%) declared guideline recommendations as their main criterion of choice.

Almost 60% of psychiatrists are using Practice Guideline recommendations in their clinical practice with a predominant reference to the American Psychiatric Association (APA, 2002). The young psychiatrists in their vast majority (75%) refer to guideline recommendations in their clinical practice (other psychiatrists do so in 50% of cases).

The main reason evoked by clinicians for this lack of use of Practice Guideline recommendations (57%) is because they refer mostly to an Anglo-Saxon practice, which they consider different from the French practice. Moreover, others have expressed reservations, related to the fact that publications are often performed by experts who do not deal with patient practice or that guidelines present bias (Table 3).

DISCUSSION

A total of 40% of psychiatrists of our sample claim not using guidelines for management of bipolar disorder in everyday practice. Despite this, their drug prescriptions followed the recommendations of these guidelines (APA, 2002; Goodwin, 2009; Grunze et al., 2009; Malhi and Adams, 2009; NICE, 2006). This was particularly the case for young psychiatrists and practitioners of the public sector. However, personal experience is preferred over practice guidelines in the choice of therapy, and guidelines are poorly perceived from a cultural point of view.

Our population of participating psychiatrists appears representative of the population of French psychiatrists making possible the generalization of the results obtained. Further studies in France are required to confirm this point.

Practice guidelines for the treatment of manic episodes recommend 3 classes of molecules: anticonvulsants (valproate), second-generation antipsychotics (olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine, ziprasidone), and lithium in the case of simple mania and tend to promote the use of second-generation antipsychotics in monotherapy or in association in delusional mania (APA, 2002; Goodwin, 2009; Grunze et al., 2009; Malhi and Adams, 2009;

NICE, 2006). Although most participating psychiatrists meet these recommendations, they gave a preference to certain drugs (valproate in the first case and olanzapine in the second). This trend can be explained by the individual characteristics of these molecules (rapid onset of action, ease of use, and good tolerance), which may encourage their use for an acute manic episode (lithium is seen as a molecule with many side effects, although mostly appear during long-term treatment).

Aripiprazole, quetiapine, and ziprasidone are not cited because aripiprazole and quetiapine did not have any marketing authorization in France bipolar disorder at the time of the completion of our study and ziprasidone do not have marketing authorization in France. In real world practice, the central place of lithium in bipolar disorder seems weakened. On the other hand, more than half of the participating psychiatrists (54.5%) use now lithium as second-line therapy in bipolar disorder.

Most psychiatrists (60%) offer a long-term treatment from the first episode. Only 20% did not continue treatment to prevent relapse. However, some psychiatrists refer to the clinical characteristics of each patient to begin prophylactic therapy, i.e., family history (70%), personal history (21%), and severity of the acute episode (21%).

Treatment guideline recommendations can be divided into 2 groups: American guidelines favor the initiation of a long-term treatment from the first episode (APA, 2002; Yatham, 2009) and the European guidelines are rather for initiation after the second episode or after the first episode under certain conditions (Goodwin, 2009; Licht et al., 2003; Malhi and Adams, 2009; NICE, 2006) joining those of our French psychiatrists, i.e., the presence of family history and the severity of the episode.

In the prophylactic treatment of bipolar disorder, guidelines frequently recommend lithium and valproate, and also olanzapine. Also, note the logical recommendation to continue therapy that responded to the acute phase in readjusting the dosage. In our study, valproate was the molecule most often used (50%), whereas olanzapine (16%) and lithium (12%) are less frequently used. Lithium is used as a second-line therapy. This certainly results from the safety profile of long-term lithium, which limits its clinical use to patients with severe bipolar disorder and who relapse under another mood stabilizer, i.e., similar to clozapine in schizophrenia. Note that the economic impact on the choice of a mood stabilizer seems nonexistent as olanzapine and valproate are molecules with a cost per patient far exceeding that of lithium.

Univariate analysis allows investigating tendencies as a function of age and sector of exercise. Young psychiatrists (psychiatrists having less than 10 years of experience) prefer anticonvulsants to lithium to treat simple mania and second-generation antipsychotics in delusional mania. This is in line with a previous study in schizophrenia, showing that older physicians prescribe 5 times more classical neuroleptics than young doctors, due to a better understanding of these molecules and habits of use (Hamann et al., 2004).

Private psychiatrists use more frequently lithium, since they prescribe twice as much as the mean of all psychiatrists, 3 times more than young psychiatrists for a simple manic episode and 2.5 times more as prophylactic treatment. This can be explained by the fact that private physicians are older and more experienced than our total population (88% of private physicians have more than 20 years of practice (Hamann et al., 2004)). Furthermore, private psychiatrists see patients with bipolar disorder of moderate severity frequently (constrained hospitalization is limited to the public or semi-public practice in the region). They are therefore more ease to use mood stabilizing treatment to stabilize patients.

The results of our study show that treatment guidelines for bipolar disorder are not widely implemented by French psychiatrists.

Thus, the main factor guiding their medical decision is their personal experience (41% of French psychiatrists), the reference to treatment guidelines as a primary source being cited by only 12.5% of them. The reasons given are primarily related to cultural differences, because treatment guidelines would correspond more to an Anglo-Saxon practice than to French practice for 56.7% of surveyed psychiatrists and secondarily related to a distinction between expert and practitioner psychiatrist (32.4% of psychiatrists surveyed) since treatment guidelines are published by experts dealing with only few patients in practice.

An American survey by Perlis (Perlis, 2007) also found a lack of use in practice of treatment guidelines. The main factor guiding medical decision being publications of clinical studies (42.5%) and conferences and congresses on the subject (32.6%), personal experience accounted for only 15% of respondent psychiatrists. As in our study, the reference to a treatment guideline was cited last (7.6%). The reasons for this disaffection are however very different as the North American study highlights the nonapplicability of treatment guidelines to patients followed UP in practice (56%) and lack of time (27%).

Generally speaking, French psychiatrists emphasize cultural differences in terms of diagnosis (Europeans using nosography ICD-10 mostly North American and the DSM-IV) and therapeutic traditions between the 2 continents (Vestergaard, 2004). It is true that the influence of local customs, opinions of experts, the pharmaceutical industry, or politico-economic intentions (Vieta et al., 2005) vary from Europe to the United States and can lead to different practices.

In conclusion, French psychiatrists treat without using the recommendations from treatment guidelines for bipolar disorder. The place of lithium, a cornerstone drug until recent years, seems to diminish in practice. The rapid onset, ease of use, and good tolerance of other molecules are the main reasons given by practitioners. This trend could also favor the current emergence of second-generation antipsychotics. Furthermore, the prescribing patterns of French psychiatrists seem more specifically associated with the number of years of practice and sector of activity. The young psychiatrists' seem more familiar with the use of newer drugs such as olanzapine unlike private practitioners often experienced most often use lithium.

In total, there is a real discrepancy between theory and clinical practice in the management of bipolar patients. The clinical practice guidelines are seen as a tool of clinical practice, which is interesting; however, so far little has been used and is often poorly perceived from a cultural point of view.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are indebted to AHCÈNE HAMEG (Sanofi-aventis, Paris, France) for interest and discussion and to RICARDO GARAY (INSERM U999, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France) for helping with the manuscript.

REFERENCES

- APA (2002) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159:1–50.
- Bauer MS (2002) A review of quantitative studies of adherence to mental health clinical practice guidelines. *Harv Rev Psychiatry*. 10:138–153.
- Bauer MS, Biswas K, Kilbourne AM (2009) Enhancing multiyear guideline concordance for bipolar disorder through collaborative care. *Am J Psychiatry*. 166:1244–1250.
- Fajutrao L, Locklear J, Priaux J, Heyes A (2009) A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 5:3.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS (2005) Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Disord*. 86:1–10.
- Gilbert DA, Altshuler KZ, Rago WV, Shon SP, Crismon ML, Toprac MG, Rush AJ (1998) Texas Medication Algorithm Project: Definitions, rationale and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry*. 59:345–351.
- Glikman J, Pazart L, Casadebaig F, Philippe A, Lachaux B, Kovess V, Cochet Faurisson C, Terra JL, Durocher A (1999) The study of the impact of the consensus conference Strategies for long-term therapy of patients with schizophrenia. *Encephale*. 25:558–568.
- Goodwin GM (2003) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 17:149–173; discussion 147.
- Goodwin GM (2009) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 23:346–388.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S (2009) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 10:85–116.
- Hamann J, Langer B, Leucht S, Busch R, Kissling W (2004) Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 161:1301–1304.
- HAS (2009) Haute Autorité de Santé. Troubles Bipolaires. Guide Médecin-AL23. Available at: www.has-sante.fr, 1–74.
- Kilbane EJ, Gokbayrak NS, Galynker I, Cohen L, Tross S (2009) A review of panic and suicide in bipolar disorder: Does comorbidity increase risk? *J Affect Disord*. 115:1–10.
- Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH (2003) Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: Suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 419:1–22.
- Lim PZ, Tunis SL, Edell WS, Jensik SE, Tohen M (2001) Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: Adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disord*. 3:165–173.
- Malhi GS, Adams D (2009) Are guidelines in need of CPR? The development of clinical practice recommendations (CPR). *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 439: 5–7.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK. Available at: www.nice.org.uk.
- Perlis RH (2007) Use of treatment guidelines in clinical decision making in bipolar disorder: A pilot survey of clinicians. *Curr Med Res Opin*. 23:467–475.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL (2009) Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychother Psychosom*. 78:285–297.
- Smith TE, Levine SB, Hampel J (2008) A Successful Effort to Improve Adherence to Treatment Guidelines for Bipolar Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 16:210–213.
- Vestergaard P (2004) Guidelines for maintenance treatment of bipolar disorder: Are there discrepancies between European and North American recommendations? *Bipolar Disorders*. 6:519–522.
- Vieta E, Morralla E (2007) 2.e. 017 Bipolar disorder treatment guidelines followed by Spanish psychiatrists. GAMEB Study. *European Neuropsychopharmacol*. 17:S385–S386.
- Vieta E, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Goodwin G (2005) A European perspective on the Canadian guidelines for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 7(suppl. 3):73–76.
- Yatham L (2009) 04.04 CANMAT/ISBD collaborative update of guidelines for bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacol*. 19:S222–S222.

4.2. Attitudes des psychiatres vis-à-vis des antipsychotiques d'action prolongée

4.2.1. Introduction

Nous avons vu que le niveau d'adhésion des cliniciens aux RPCs dans le choix d'une thérapeutique peut être difficile et nécessite la prise en compte de certaines spécificités.

Dans notre partie introductive nous avons également évoqué les problématiques d'adhésion des cliniciens à la prescription plus particulière de certaines molécules et cela malgré un niveau de preuve élevé de leur efficacité. Ainsi, certains traitements, tel que la clozapine chez les patients souffrant d'une schizophrénie (en 3^{ème} intention) ou le lithium chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire, sont peu utilisés en pratique clinique. De façon comparable, malgré les avantages sur l'amélioration de l'observance, l'utilisation par les psychiatres des formulations d'action prolongée est loin d'être systématique avec des taux de prescription ne dépassant pas 30% des antipsychotiques (Barnes et al., 2009; Patel et David, 2005). De plus, les avantages pharmacologiques des formulations d'action prolongée et leurs intérêts en termes de réduction du risque de rechute, élargissent notablement le champ de leurs indications au-delà des seuls patients non observants aux formes orales, notamment par exemple, dans le cas des premiers épisodes psychotiques (Emsley et al., 2008; Heres et al., 2014; Kim et al., 2008; Leucht et al., 2011; Subotnik et al., 2015). Il semble donc bien exister, un décalage entre d'une part, les données actuelles de la science très en faveur d'une utilisation élargie de ce type de formulation dans la schizophrénie, et d'autre part, leur utilisation limitée en pratique clinique courante. Si les raisons de ce décalage sont multiples, elles pourraient au moins en partie être expliquées par les attitudes négatives des prescripteurs vis-à-vis de ces modalités thérapeutiques (Heres et al., 2006).

4.2.2. Objectifs

Les objectifs de notre étude étaient :

- D'évaluer les attitudes des psychiatres envers les antipsychotiques d'action prolongée en utilisant les mêmes questionnaires que deux précédentes études réalisées auprès d'une population de psychiatres allemands (Heres et al., 2006, 2008),
- De comparer les attitudes des psychiatres français et allemands vis-à-vis de ces formulations.

4.2.3. Méthodes

Une étude transversale consistant à interroger des psychiatres français au cours d'un congrès national de trois jours a été réalisée.

Les modalités de recueil ont été standardisées et identiques pour chaque psychiatre à travers un questionnaire. Il regroupait deux questionnaires issues de deux études précédemment réalisées auprès de psychiatres allemands dans les mêmes conditions durant un congrès national de psychiatrie (Heres et al., 2006, 2008). Il comprenait un recueil des données sociodémographiques des participants et deux questionnaires comprenant chacun 14 items évaluant les attitudes négatives et positives des cliniciens vis-à-vis des antipsychotiques de première génération (AP1G) et des AP2Gs d'action prolongée (voir Figures 1 et 2 ci-après; Samalin et al., 2013b).

L'analyse statistique consistait à des analyses descriptives et à des comparaisons entre AP1Gs et AP2Gs (t-test pour échantillon indépendant). Nous avons ensuite réalisé une analyse de positionnement multidimensionnel (Metric Multidimensional Scaling ou MDS) pour visualiser un éventuel regroupement en cluster des attitudes influençant positivement la prescription d'une formulation d'action prolongée.

4.2.4. Résultats et discussion

Après trois jours de congrès, 139 psychiatres ont été interrogés. Au total, 113 psychiatres (53 femmes et 60 hommes) ont accepté de participer à cette étude (moyenne d'âge = 43.3 ± 10.5 ; années d'expérience = 14.5 ± 10.9) et 26 psychiatres ont refusé. La majorité des psychiatres inclus avait une activité hospitalière (84.1%). Le pourcentage moyen de patients souffrant d'une schizophrénie suivis par les psychiatres était de 33.5%. Parmi ces patients, 11.3% recevaient un AP1G d'action prolongée, 18.6% un AP1G oral, 18.9% un AP2G d'action prolongée et 62.9% un AP2G oral. Selon les psychiatres, seulement 45.8% de ces patients pourraient accepter une formulation d'action prolongée.

Les attitudes négatives associées à la prescription d'un antipsychotique d'action prolongée étaient principalement le refus du patient, le niveau d'observance du patient considéré comme satisfaisant et l'absence d'intérêt de leur utilisation après un premier épisode. Les autres principales attitudes négatives étaient significativement différentes selon le type d'antipsychotique ($p < 0.001$). Le risque de symptômes extrapyramidaux était associé à une attitude négative d'utilisation d'un AP1G d'action prolongée et le manque de formulation d'action prolongée disponible était associé à une attitude négative pour l'instauration d'un AP2G d'action prolongée. Ces résultats étaient similaires avec les données de l'étude Allemande (Heres et al., 2006) à l'exception d'attitudes négatives envers le coût du traitement pour les AP2Gs d'action prolongée. La surestimation, par les psychiatres, du niveau d'observance aux formes orales de leurs patients, tout comme de leurs refus lorsque une formulation d'action prolongée est proposée influençaient potentiellement négativement le choix du clinicien de recourir à un antipsychotique d'action prolongée. Pourtant, les patients traités par antipsychotique sous forme retard apparaissaient globalement satisfaits par ce type de traitement, et plaçaient clairement leur préférence vis-à-vis de ces formulations par rapport à leurs équivalents sous forme orale (Walburn et al., 2001). Au-delà des croyances propres

aux praticiens, il existait également une influence sur l'utilisation des formes d'action prolongée liée aux modalités de remboursement de ces formes thérapeutiques en fonction des pays, et aux aspects organisationnels des soins, facilitant ou non la réalisation des injections (hospitalisations de jour, consultations médico-psychologiques, consultations à domicile, ...).

Les attitudes positives associées à l'utilisation d'une formulation d'action prolongée étaient principalement le risque de danger pour autrui, la non-observance dans le passé, les antécédents de rechutes et l'expérience passée d'un antipsychotique d'action prolongée. Chacune de ces attitudes était significativement différente selon le type d'antipsychotique. Le risque de danger pour autrui influençait plus favorablement le psychiatre à l'utilisation d'un AP1G d'action prolongée ($p < 0.01$). A l'inverse les trois autres attitudes favorisaient significativement plus la prescription d'un AP2G d'action prolongée ($p < 0.01$).

Le recours aux formulations d'action prolongée des antipsychotiques reste considéré par les praticiens comme une option thérapeutique coercitive, utilisée essentiellement pour les patients peu observants au traitement oral. Ces formes galéniques souffrent d'une réputation péjorative, qui semble finalement bien éloignée de leurs intérêts pharmacologiques mais aussi probablement de la réalité clinique et des attitudes des patients eux-mêmes vis-à-vis de ces options thérapeutiques.

Cependant, l'analyse de positionnement multidimensionnel, mettait en évidence deux principaux clusters d'attitudes positives vis-à-vis de la prescription d'une formulation d'action prolongée. De manière similaire à l'étude Allemande réalisée précédemment (Heres et al., 2008), nous retrouvons un premier cluster comprenant les quatre principales attitudes positives (non-observance, antécédents de rechutes, expérience d'une formulation retard et uniquement pour les AP1G d'action prolongée le risque de danger pour autrui) et un second cluster plus inattendu comprenant des attitudes associées aux patients ayant un niveau d'*insight* élevé, une bonne alliance thérapeutique, un niveau d'éducation élevé et une bonne

participation aux décisions médicales. Ces données laissent finalement la place, à côté de l'indication classique pour des patients peu observants au traitement oral, pour une autre catégorie de patients pouvant bénéficier des avantages pharmacologiques des formes d'action prolongée.

4.2.5. Conclusions

Il existe un paradoxe entre le faible taux d'utilisation des antipsychotiques d'action prolongée en pratique clinique courante et les données actuelles de la science, témoignant de leur supériorité en termes de prévention des rechutes, de tolérance, et probablement d'économie de santé. Les attitudes des psychiatres et le manque de connaissance vis-à-vis de ces formes galéniques sont de plus en plus supposés comme étant des facteurs explicatifs de ce paradoxe. L'augmentation ces dernières années du nombre d'AP2Gs d'action prolongée disponibles devrait permettre de favoriser leurs utilisations dans la mesure où ils présentent les mêmes avantages en matière de rapport bénéfices/risques que leur équivalent oral. Le développement d'un outil de pratique clinique permettant de fournir une meilleure information auprès des professionnels de santé sur ce sujet, pourrait également permettre de dépasser la traditionnelle indication des patients non observants aux formes orales, et de proposer plus facilement ce type de traitement, dès le premier épisode psychotique, à tous les patients nécessitant un antipsychotique au long cours.

Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca PM. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis.* 2013, 201(7):553-559.

Clinicians' Attitudes Toward the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics

Ludovic Samalin, MD,* Thomas Charpeaud, MD,* Olivier Blanc, MAS,* Stephan Heres, MD,†
and Pierre-Michel Llorca, MD, PhD*

Abstract: Depot formulations are not widely used in everyday practice. This study aimed to assess psychiatrists' attitudes toward the use of long-acting injectable (LAI) antipsychotics in schizophrenia. We interviewed 113 French psychiatrists about the factors that influenced their prescription of LAI antipsychotics. Multidimensional and cluster analyses were used to detect correlations. The most important factor against the use of LAI antipsychotics is a sufficient estimated compliance with the oral formulation. For first-generation LAI, the main factor is the risk for extrapyramidal symptoms; and for second-generation LAI, it is the unavailability of the equivalent oral formulation. Four factors incite the psychiatrists to prescribe LAI. Two different clusters of patients can also be identified. Most factors influencing the clinicians' attitudes toward the use of LAI antipsychotics are shared in many countries. Conversely, some attitudes related to organizational aspects, particularly the relevance of health care costs, may vary from one country to another.

Key Words: Antipsychotics, long-acting injectable, attitudes, schizophrenia
(*J Nerv Ment Dis* 2013;201: 553–559)

According to systematic reviews, between 40% and 60% of patients with schizophrenia are known to be partially or totally noncompliant to oral antipsychotic medication (Dolder et al., 2002; Valenstein et al., 2004). Poor adherence is associated with higher risk for relapse of schizophrenia and increased health care costs (Patel et al., 2008).

However, depot formulations are not widely used in routine practice, with a prescription rate of generally lower than 30% in different countries (Barnes et al., 2009; Patel and David, 2011). However, the use of long-acting injectable (LAI) formulations varies between countries. The prescription rates are higher in France (23.5%; Fourrier et al., 2000) and in the United Kingdom (29%; Barnes et al., 2009) compared with other European countries and with Canada (6.3%; Williams et al., 2006) or the United States (17.6%; West et al., 2008).

This discrepancy between countries can be considered to derive from the health care system and from the different attitudes displayed by psychiatrists.

Perceived coercion or presumed risks for lower tolerance of depot forms have been identified as factors responsible for this low use (Heres et al., 2006; Patel and David, 2011). More generally, negative attitudes from practitioners toward these forms have been shown to account for part of the low prescription rates of depot antipsychotics (Hamann et al., 2010; Heres et al., 2006, 2008, 2011).

The main goal of our study was to assess the attitudes of psychiatrists toward LAI antipsychotics in patients with schizophrenia to understand the reasons for using or not assigning depot treatment.

We studied these attitudes in a sample of psychiatrists working in France using the same questionnaire that was used in a population of German psychiatrists (Heres et al., 2006, 2008). Our results will be discussed in the light of the data from the German studies.

METHODS

Procedure and Instruments

At the French Congress of Psychiatry (November 17–20, 2010, Lyon, France), we questioned French psychiatrists about their attitudes toward depot antipsychotic treatment. We identified a randomized sample of 150 participants from the global list of participants (approximately 1500). Six raters were recruited to individually interview each randomized psychiatrist. All subjects participated with informed, voluntary, and written consent. When a participant refused, he/she was replaced by the next on the randomized list. We stopped inclusions at the end of the congress.

After acceptance, each psychiatrist was interviewed individually for 40 minutes using a single questionnaire devised by adapting questionnaires used in two separate studies conducted in different samples of German psychiatrists (Heres et al., 2006, 2008).

Demographic data were collected (age; sex; number of years of experience; and type of practice, *i.e.*, hospital or independent).

Each psychiatrist estimated the percentage of patients followed up in the year 2010 and who were diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder. Within this patient group, the percentages of patients treated with oral first-generation antipsychotics (FGAs) and second-generation antipsychotics (SGAs) and with LAI FGAs and SGAs were obtained. The psychiatrists estimated what percentage of their patients currently taking oral antipsychotics had a low compliance and accepted a prescribed depot formulation.

The psychiatrists in our sample were questioned about the factors that influenced, negatively or positively, the prescription of LAI antipsychotics. Misgivings about using depot formulations were assessed using a 14-item questionnaire. The degree to which each item influenced the decision to prescribe was scored on a 5-point Likert scale. We considered a minimum mean rating of 3 in either the FGA or the SGA category as threshold for the potential impact of a statement on a psychiatrist's decision against depot treatment.

A total of 14 items favorably influencing psychiatrists in the use of depot forms for schizophrenia were presented to the participants. The degree of influence of each item was evaluated on an 11-point scale, ranging from 0 (does not influence the prescription of depot forms) to 10 (very strongly influences the prescription of depot forms). The choice of an 11-point scale is related to the need to duplicate the German questionnaire to ensure comparability and the aim to reach a better level of discrimination between ratings in a domain that is difficult to assess.

For favorable and unfavorable factors alike, a distinction was made for each item between LAI formulation of FGAs and SGAs.

Statistical Analysis

Descriptive data were presented using means and standard deviation for quantitative variables and proportion for qualitative variables.

*Department of Psychiatry B, University of Auvergne, Clermont-Ferrand, France; and
†Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, University of München, Munich, Germany.
Send reprint requests to Ludovic Samalin, MD, CHU Service de psychiatrie B,
58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France.
E-mail: lsamalin@chu-clermontferrand.fr.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0022-3018/13/20107-0553
DOI: 10.1097/NMD.0b013e31829829c4

For both questionnaires, means or rating per statement between FGAs and SGAs were tested using *t*-tests for paired samples with two-sided levels of significance of $p < 0.003$ (postanalyses Bonferroni's correction after normality assumption test).

Pearson's correlation coefficients were calculated for the 14 attributes of the questionnaire designed to evaluate the factors influencing psychiatrists in the use of LAI formulations for schizophrenia. The correlation matrix was transformed to measure distance with the metric multidimensional scaling (MDS). This method transforms a distance matrix into a set of coordinates. Using the (Euclidean) distances derived from these coordinates, we can approximate the original distances as accurately as possible. The MDS is used for visualizing correlational data; it plots the items on a map so that their correlational structure is accessible by visual inspection. The Proc MDS in Statistical Analysis System software was used to determine the graphic representation, the goodness to fit, and the screeplot. A nonmetric MDS has been conducted, leading to a two-dimension structure with a better goodness to fit and the same items distribution among clusters.

RESULTS

Participants

After 3 days of congress, the raters interviewed a total of 139 psychiatrists. One hundred thirteen psychiatrists (53 women and 60 men) accepted and took part in the survey (mean [SD] age, 43.3 [10.5] years; experience, 14.5 [10.9] years), and 26 psychiatrists refused. Most of the participants were hospital practitioners (84.1%), 6.2% have a private practice, and 9.7% combined the two types of practice. The mean (SD) percentage of patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder followed up in 2010 by the interviewed practitioners was 33.5% (23.4%). Of these patients, the mean (SD) percentage of those treated with depot FGAs was 11.3% (13.8%); with oral FGAs, 18.6% (19.3%); with LAI SGAs, 18.9%

(14.1%); and with oral SGAs, 62.9% (23.4%). The psychiatrists estimated that among their patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder, the mean (SD) proportion of noncompliant patients was 44.7% (20.6%) and the mean (SD) proportion of all patients with psychosis treated, of those who would accept a depot form, was 45.8% (23.9%).

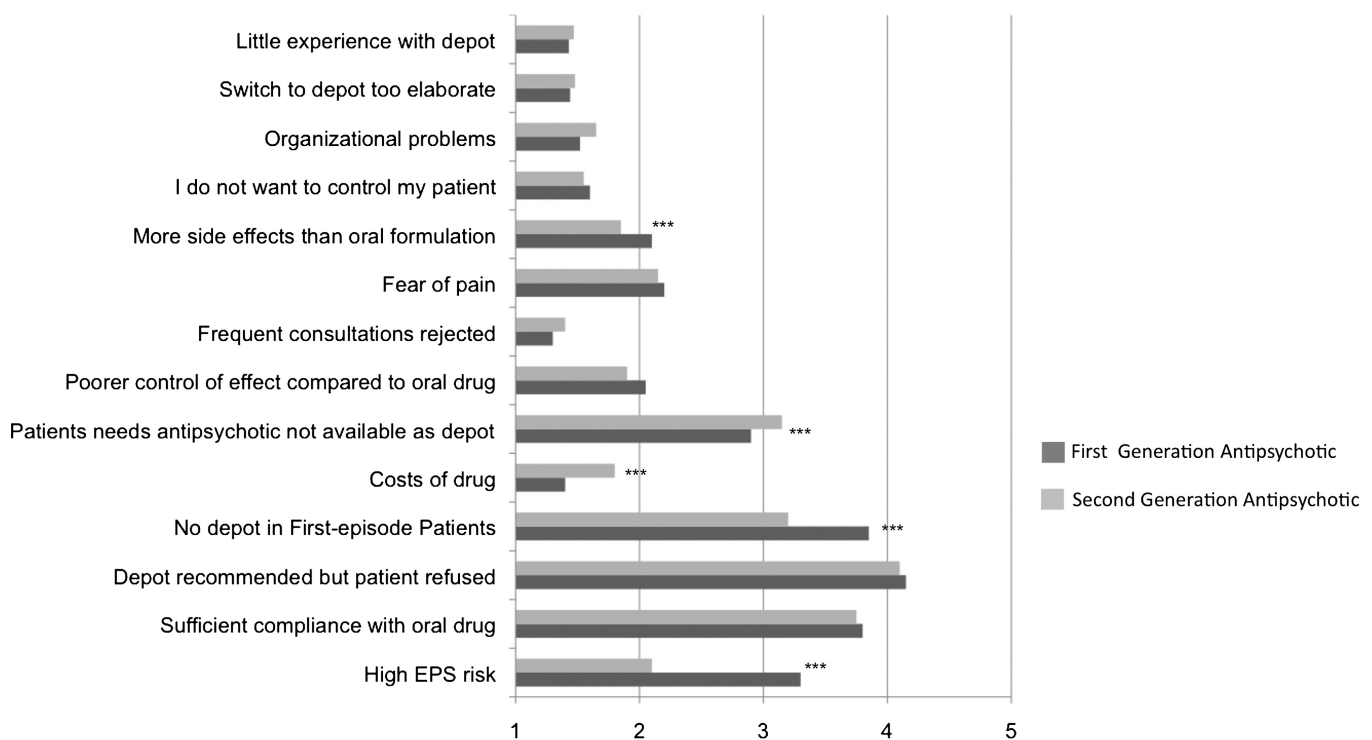
Main Negative Factors Influencing Psychiatrists in the Prescription of Depot Antipsychotics

The main factors that affect a psychiatrist's decision against the use of LAI antipsychotics are shown in Figure 1. We look at the five factors for which the mean score was 3 points or more. In three of these, we found a statistically significant difference between FGA and SGA. The difference was statistically significant in disfavor of FGAs for high extrapyramidal symptoms (EPSs) risk and first psychotic episode, whereas the item unavailability of an equivalent of the oral antipsychotic in depot form was statistically more unfavorable to LAI SGAs than to depot FGAs.

No statistically significant difference was found between the two types of LAI formulation for the items sufficient compliance with oral drug and depot recommended but patient refused.

Main Positive Factors Influencing Psychiatrists in the Prescription of Depot Antipsychotics

The highest scores representing an incentive for psychiatrists to prescribe LAI (Fig. 2) were the factors hazard risk for others, non-compliance in the past, relapse in the past, and depot experienced. A statistically significant difference was found between FGA and SGA for each of these four items. Hazard risk for others influenced the psychiatrists more for the prescription of FGAs than of SGAs. By contrast, the items noncompliance in the past, relapse in the past, and depot experienced favored the prescription of SGAs more than of



*** Paired ttest between FGA and SGA $P < 0.001$.

FIGURE 1. Extent of the influence of 14 statements on depot antipsychotic on decision against prescription of long-acting formulation in the treatment of schizophrenia.

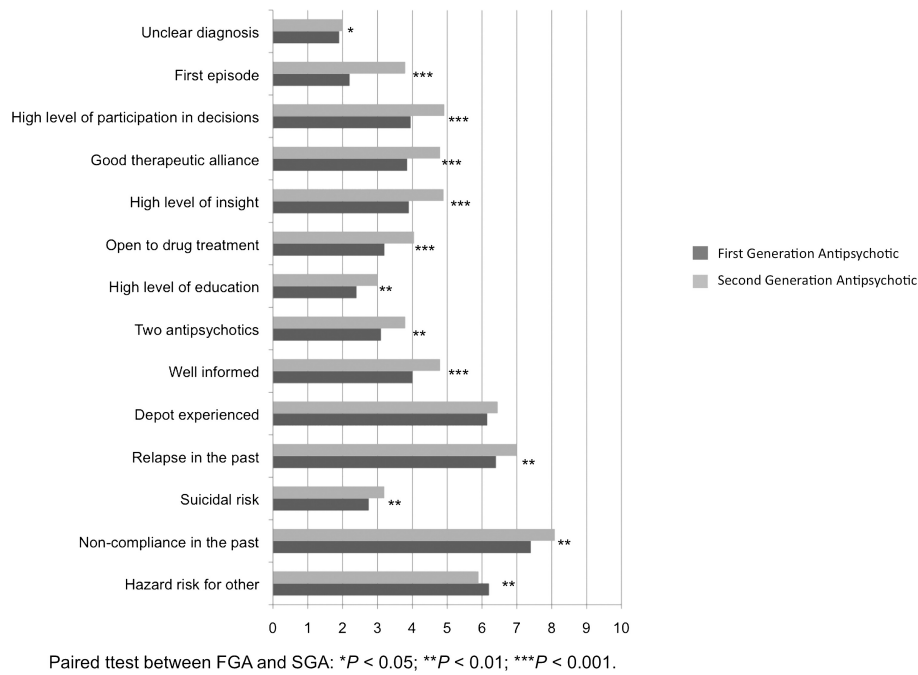


FIGURE 2. Mean rating of the attributes potentially influencing the qualification for depot treatment.

FGAs. The items suicidal risk, high level of education, first psychotic episode, and unclear diagnosis exerted a low degree of influence on the decision of the psychiatrist to prescribe a depot form. There was a significant difference between the two classes, in favor of SGAs, for the items suicidal risk, and first psychotic episode.

An MDS analysis was carried out, distinguishing the data for FGAs from the data for SGAs. For depot forms of FGAs, the MDS points to a distribution of factors into two different clusters that are related to a positive influence on psychiatrists for the prescription of LAI (Fig. 3). The two-cluster configuration, taking into account only the results obtained for the LAI SGAs, also showed these two clusters, except for the item hazard risk for others, which, in this case, was found not to belong to cluster I.

DISCUSSION

Reasons for Nonuse of Depot Medication

The main reasons for not choosing an LAI antipsychotic, whichever the type (FGA or SGA), were that the patient refused and sufficient compliance with oral drug. These two factors are associated with mistaken beliefs held by psychiatrists.

Literature data are conflicting with regard to patient acceptance of depot forms. Several studies in the 1990s (Hoencamp et al., 1995; Pereira and Pinto, 1997; Wistedt, 1995) found a preference among patients for depot forms over oral forms at a time when the SGAs were still in low use and when there was no available LAI formulation of SGAs. In review (Walburn et al., 2001), the authors concluded that quality of data was poor, and surveys from representative samples of patients on maintenance antipsychotic medication were needed.

The psychiatrists questioned in our survey considered that 46% of patients would accept a depot form. In reality, a survey of patients with schizophrenia found that the acceptance rate of LAI in relapse prevention depended on their experience with this kind of formulation (Heres et al., 2007). Acceptance rates were 73% in patients currently being treated with depot, 45% in depot-experienced patients, and 23% in depot-naive patients.

The level of information from psychiatrists may thus contribute to the attitudes of patients toward depot forms and their acceptance rate. The psychiatrists estimate the acceptance rate to be 46%, which is possible, but they may offer it exactly to the wrong patients.

The psychiatrists also underestimated poor compliance rates (45% of patients) similar to those in the German study (44% of patients; Heres et al., 2008). This finding has been reported in several studies (Heres et al., 2008; Llorca, 2008; Remington et al., 2007). This belief is associated with the reluctance of psychiatrists to use depot antipsychotics when patients show good compliance with the oral drug form. Even worse—if psychiatrists really think that patients are poorly compliant, they still underuse depot in these patients (West et al., 2008).

Other deterrents to use depot medication seem to be related to the class of antipsychotic drug. Although depot FGAs are avoided because of a high risk for EPSs, LAI SGAs are less widely used because of a low availability of drugs such as aripiprazole, quetiapine, amisulpride, and clozapine. These two attitudes are associated because, in accordance with guidelines (Barnes, 2011; Falkai et al., 2006;

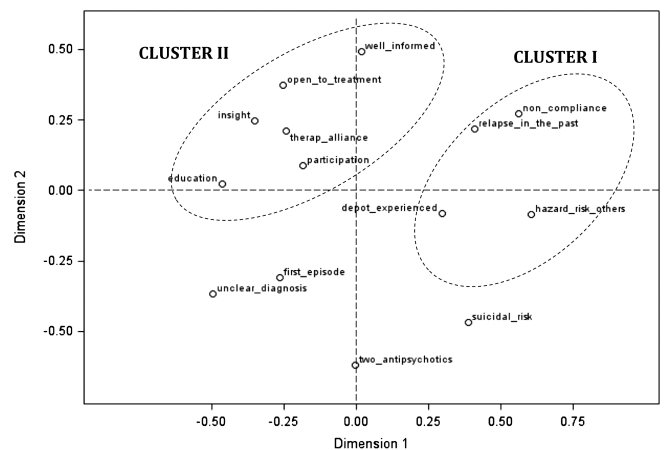


FIGURE 3. MDS analysis of correlation of ratings for LAI FGAs.

Kreyenbuhl et al., 2010), psychiatrists consider the safety-efficacy ratio of SGA as more favorable than FGA for first-line use. Recent or future registrations (by country) of olanzapine LAI and paliperidone palmitate and the development of depot aripiprazole could overcome this reluctance.

The practitioners questioned in this work emphasize first psychotic episode as a limiting factor in the use of depot forms. This result confirms those obtained from German psychiatrists (Fig. 5; Heres et al., 2006, 2011). Scientific data underlined that the use of LAI SGAs as early as the first psychotic episode offers many advantages in terms of efficacy and tolerance (Emsley et al., 2008a, 2008b; Kim et al., 2008). Improving adherence seems to be particularly important early on in the disease, with greater improvement in clinical outcomes in patients treated with risperidone LAI (RLAI) who were recently diagnosed with schizophrenia than in those with chronic schizophrenia (Olivares et al., 2009). Otherwise, recent studies demonstrated the superiority of RLAI, compared with the oral form, to maintain frontal lobe myelinization, to increase frontal lobe intracortical myelin, and to improve cognitive performance in the first psychotic episode (Bartzokis et al., 2011, 2012).

However, the available literature presents a weak level of evidence (open label, post hoc analysis, and small sample), and studies with high methodology quality are needed to confirm these results. This lack of evidence can explain the clinicians' negative attitudes toward LAI formulation.

A comparison of our results with those of the German surveys shows two main differences concerning reluctance to use depot forms (Fig. 4).

Firstly, the cost of drugs is not taken into account in the decision to prescribe a depot antipsychotic by French psychiatrists

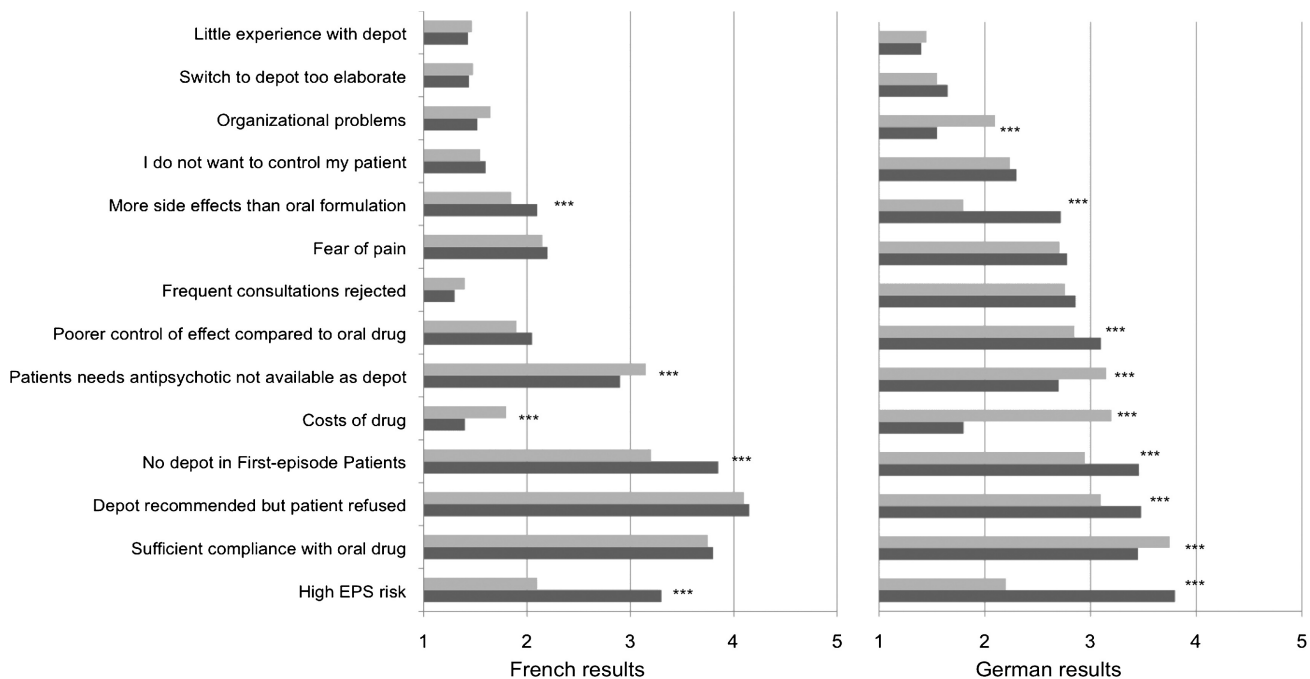
(although allowance for cost is significantly higher for LAI SGAs). In contrast, for German psychiatrists, the cost of LAI SGAs is a strong argument against their use. This difference can be explained by the specificity of the health care system in each country (*i.e.*, the French health care system recognizes schizophrenia as a "long-term disorder" qualifying for full health insurance cover with 100% reimbursement of drug costs).

Secondly, poorer control of effect with the depot form compared with the oral drug is considered by German psychiatrists, unlike the French, as a strong argument against using depot antipsychotics.

This difference in attitude is probably linked to the level of knowledge and habits of use of depot forms. Patel et al. (2009) emphasize the correlation between knowledge and attitudes in using depot antipsychotics. The training programs for young psychiatrists in the last 15 years (Heres et al., 2006) and habits of prescription of this form by older psychiatrists are probably different in France and in Germany.

Factors Favoring the Prescription of Depot Forms

The MDS carried out on our results confirms the results obtained in a previous study (Heres et al., 2008), showing two clusters of factors preferentially taken into account by psychiatrists for the prescription of a depot form. Cluster I corresponds to patients with a history of relapse and poor compliance with oral forms. These patients present a less favorable medical prognosis, and this cluster corresponds to the classic profile of patients in whom depot forms are used. However, the occurrence of cluster II, corresponding to patients whose profile features a high level of insight and a high level of therapeutic alliance, is more unexpected. This cluster seems to be strongly opposed to cluster I, yet it is taken into account by the psychiatrists in the survey as decisive in



*** Paired ttest between FGA and SGA $P < 0.001$.

■ First Generation Antipsychotic
 ■ Second Generation Antipsychotic

FIGURE 4. Mean rating of the attributes potentially influencing negatively the qualification for depot treatment. Comparison between French and German data (Heres et al., 2006).

prescribing a depot form. This cluster also doubtlessly corresponds to patients whose compliance with oral forms is probably the best (Llorca, 2008). We can readily suppose therefore that the impact of this cluster in the decision of the psychiatrist to use a depot form owes as much to the ease with which such patients can be informed about and convinced of the pharmacological utility of depot forms (in particular, more stable plasma levels) as to any expected gain in compliance (McEvoy, 2006). The usefulness of depot forms compared with oral treatment in terms of relapse prevention is not documented in this population category relative to the previous one (Heres et al., 2008). However, we note that even limited poor compliance with oral forms is enough to increase the risk for relapse considerably (risk for relapse multiplied by 2.81 for a non-compliance of only 11 to 30 days; Weiden et al., 2004).

It is also interesting to note that these two clusters appear for LAI formulation of both first and second generation. However, a difference was found for the SGAs, for which the factor hazard risk for others was not statistically correlated with the other factors in cluster I as it was for the FGAs. This finding suggests a preferential use of LAI formulations of SGAs for long-term treatment of schizophrenia, and use of FGAs may be more often prescribed for patients with behavioral disorders to curb impulsiveness and aggressiveness.

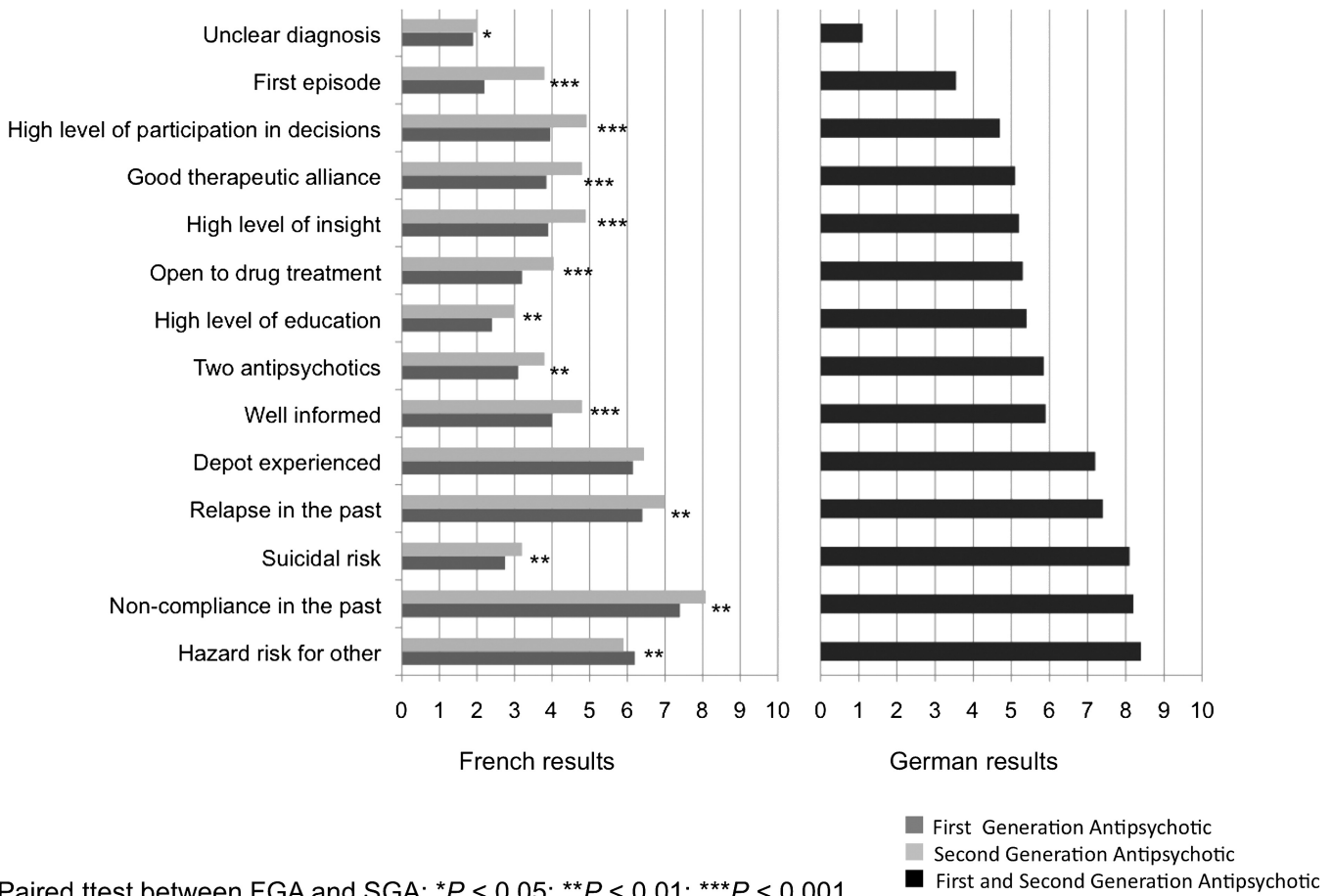
Risk for suicide did not appear to be a factor favorably influencing the participants in our study for the prescription of depot forms, in contrast to the results obtained in Germany (Fig. 5; Heres et al., 2008). It is hard to offer any convincing explanation for this difference. Even so, we can advance the hypothesis that a) a patient's impulse to act may carry greater weight for German psychiatrists and

lead to a more ready recourse to depot forms and b) there is a more frequent evaluation of depressive comorbidity by French psychiatrists, leading to greater use of antidepressant treatments. To our knowledge, no drug epidemiological data are available by which this hypothesis could be tested. It implies different prescription habits linked to differences in psychiatric training provisions in the two countries. More generally, data on the utility of antipsychotics in reducing risk for suicide in patients with schizophrenia are, although appreciably favorable, still limited, except for clozapine, the only antipsychotic treatment approved by the Food and Drug Administration for this indication (Kasckow et al., 2011; Meltzer et al., 2003).

Cultural Aspects

The organization of health care could be an important factor in shaping the attitude of psychiatrists toward depot forms and will differ between countries.

In France, psychiatric health care provision can be considered as quantitatively abundant, particularly in terms of equipment and human resources. Public hospital care makes up 80% of the psychiatric activity of health care providers, with a network organization based on the "psychiatric sector." It dispenses and coordinates all preventive and postcare care and rehabilitation over the surrounding geodemographic area. The 815 psychiatric sectors in France allow, in particular, the use of depot antipsychotics from outpatient services (medicopsychological centers) or part-time structures (day hospitals and part-time reception centers). This organization of health care facilitates the practical application of a depot antipsychotic prescription.



Paired ttest between FGA and SGA: *P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001.

FIGURE 5. Mean rating of the attributes potentially influencing positively the qualification for depot treatment. Comparison between French and German data (Heres et al., 2008).

In Germany, patients with a psychiatric disorder can be treated either in specialized psychiatric hospitals or in psychiatric units within general hospitals. The total capacity of beds went down from 117,596 in the year 1972 (West Germany only) to 54,088 in the year 2005 (reunited Germany), also varying markedly between German districts (1.4/1000 inhabitants in Berlin to 0.4/1000 inhabitants in Sachsen-Anhalt). Outpatient treatment is offered by psychiatrists or neurologists in private practices; outpatient clinics; and specialized outpatient departments, so-called Psychiatrische Institutsambulanzen, which do offer additional treatment options apart from the sole physicians' care, for example, social workers, psychologists, or mental nursing staff. The specialized outpatient departments are not restricted in the use of antipsychotic drugs by a set budget, whereas the other outpatient facilities are limited in the amount of money they are allowed to spend for medication expenses. This leads to the situation that costly depot antipsychotics, mainly SGA in long-acting formulation, are underlying limitations in their use through these budget restrictions, in addition to other factors limiting their use.

Training of psychiatrists can also differ between countries and may affect their attitudes toward medication in clinical practice.

Nevertheless, if each country has its own health care system or training program, our results demonstrate that clinicians' attitudes toward LAI are rather similar.

Limitations

The participants of our survey may be not necessarily representative of all psychiatrists. All participants were French psychiatrists, which limits our ability to generalize results within others countries.

No attempt was made to verify data on prescription rates or diagnosis frequency reported by the psychiatrists because the field of this study was on the subjective attitude toward depot treatment.

CONCLUSIONS

We see that the attitudes of psychiatrists toward depot forms are somewhat negative, and their knowledge of them is patchy. However, the studies reported in the literature that compare relapse rates under oral and depot antipsychotics are highly favorable to depot forms. In an evidence-based clinical approach, psychiatrists should thus be systematically offering all patients with schizophrenia, in a shared decision making, a depot antipsychotic as first-line treatment. This is not what happens in practice, however, and the rate of prescription of these drugs is still low, although there are differences between countries. It seems that many factors are common in various countries (misgivings and positive attitudes). Conversely, attitudes connected with organizational aspects, particularly the relevance of health care costs, may vary from one country to another.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank E. Berenguer, F. Cyprien, H. Ho Quoc, O. Lorabi, H. Sananes, and all participants for the time they spent on this survey.

DISCLOSURES

Dr Heres has received honoraria from Janssen-Cilag, Sanofi-aventis, Pharmastar, and Johnson & Johnson. Dr Llorca has received honoraria and/or research support from Janssen-Cilag, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, and Eli Lilly. Dr Samalin has received honoraria from Janssen-Cilag and AstraZeneca. Dr Charpeaud and O. Blanc declare no conflict of interest.

REFERENCES

Barnes TR (2011) Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 25:567–620.

- Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C (2009) Antipsychotic long-acting injections: Prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl*. 52:S37–S42.
- Bartzokis G, Lu PH, Amar CP, Raven EP, Detore NR, Altshuler LL, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH (2011) Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: Differential impact on white matter myelination trajectory. *Schizophr Res*. 132:35–41.
- Bartzokis G, Lu PH, Raven EP, Amar CP, Detore NR, Couvrette AJ, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH (2012) Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 140:122–128.
- Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV (2002) Antipsychotic medication adherence: Is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry*. 159:103–108.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J (2008a) Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: Post hoc comparison of two studies. *Clin Ther*. 30:2378–2386.
- Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J (2008b) Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: A study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol*. 23:325–331.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Moller HJ (2006) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 7:5–40.
- Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, Bouhassira M, Lepine JP, Begaud B (2000) Patterns of neuroleptic drug prescription: A national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol*. 49:80–86.
- Hamann J, Mendel R, Heres S, Leucht S, Kissling W (2010) How much more effective do depot antipsychotics have to be compared to oral antipsychotics before they are prescribed? *Eur Neuropsychopharmacol*. 20:276–279.
- Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S (2006) Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry*. 67:1948–1953.
- Heres S, Hamann J, Mendel R, Wickelmaier F, Pajonk FG, Leucht S, Kissling W (2008) Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32:1987–1993.
- Heres S, Reichhart T, Hamann J, Mendel R, Leucht S, Kissling W (2011) Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 26:297–301.
- Heres S, Schmitz FS, Leucht S, Pajonk FG (2007) The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 22:275–282.
- Hoencamp E, Knegtering H, Kooy J, Van der Molen A (1995) Patient requests and attitude towards neuroleptics. *Nord J Psychiatry*. 49:47–55.
- Kasckow J, Felmet K, Zisook S (2011) Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 25:129–143.
- Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E, Yook KH (2008) Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: In naturalistic setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32:1231–1235.
- Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB (2010) The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): Updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull*. 36:94–103.
- Llorca PM (2008) Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res*. 161:235–247.
- McEvoy JP (2006) Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 67(suppl 5):15–18.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S (2003) Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 60:82–91.
- Olivares JM, Peuskens J, Pecenek J, Ressler S, Jacobs A, Akhras KS (2009) Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: Results from a multinational electronic registry. *Curr Med Res Opin*. 25:2197–2206.
- Patel MX, David A (2011) Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Adv Psychiatr Treat*. 11:203–213.
- Patel MX, de Zoysa N, Bernadt M, David AS (2008) A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: Depot versus oral. *J Clin Psychiatry*. 69:1548–1556.
- Patel MX, Taylor M, David AS (2009) Antipsychotic long-acting injections: Mind the gap. *Br J Psychiatry Suppl*. 52:S1–S4.

- Pereira S, Pinto R (1997) A survey of the attitudes of chronic psychiatric patients living in the community toward their medication. *Acta Psychiatr Scand.* 95:464–468.
- Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B (2007) The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 90:229–237.
- Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham CR, Stavenger T (2004) Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: Medication and patient factors. *Schizophr Bull.* 30:255–264.
- Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS (2001) Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry.* 179:300–307.
- Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J (2004) Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 55:886–891.
- West JC, Marcus SC, Wilk J, Countis LM, Regier DA, Olsson M (2008) Use of depot antipsychotic medications for medication nonadherence in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34:995–1001.
- Williams R, Kopala L, Malla A, Smith G, Love L, Balshaw R (2006) Medication decisions and clinical outcomes in the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 430: 12–21.
- Wistedt B (1995) How does the psychiatric patient feel about depot treatment, compulsion or help? *Nordic J Psychiatry.* 49:41–46.

5. Discussion

L'ensemble de nos travaux étudiant les attitudes des patients souffrant d'un trouble mental ou des cliniciens a pour but d'améliorer la compréhension des comportements d'usage d'une thérapeutique. Cette approche bilatérale est justifiée par la complexité de l'interaction médecin-malade dans la prise en charge d'un trouble mental sévère, due à la mise en jeu d'attitudes et de représentations propres au psychiatre et au patient. Sur la base des modèles comportementaux décrits, il apparaît que l'observance des patients à un traitement et le choix thérapeutique des cliniciens sont sous-tendus par leurs attitudes.

La problématique de l'observance thérapeutique quel que soit le trouble mental représente un enjeu pronostique majeur. Elle est associée à un risque de rechutes ou de recrudescences symptomatiques, de rehospitalisations et de suicide (Velligan et al., 2009). Son évaluation est complexe et elle est souvent surestimée par les psychiatres en pratique clinique.

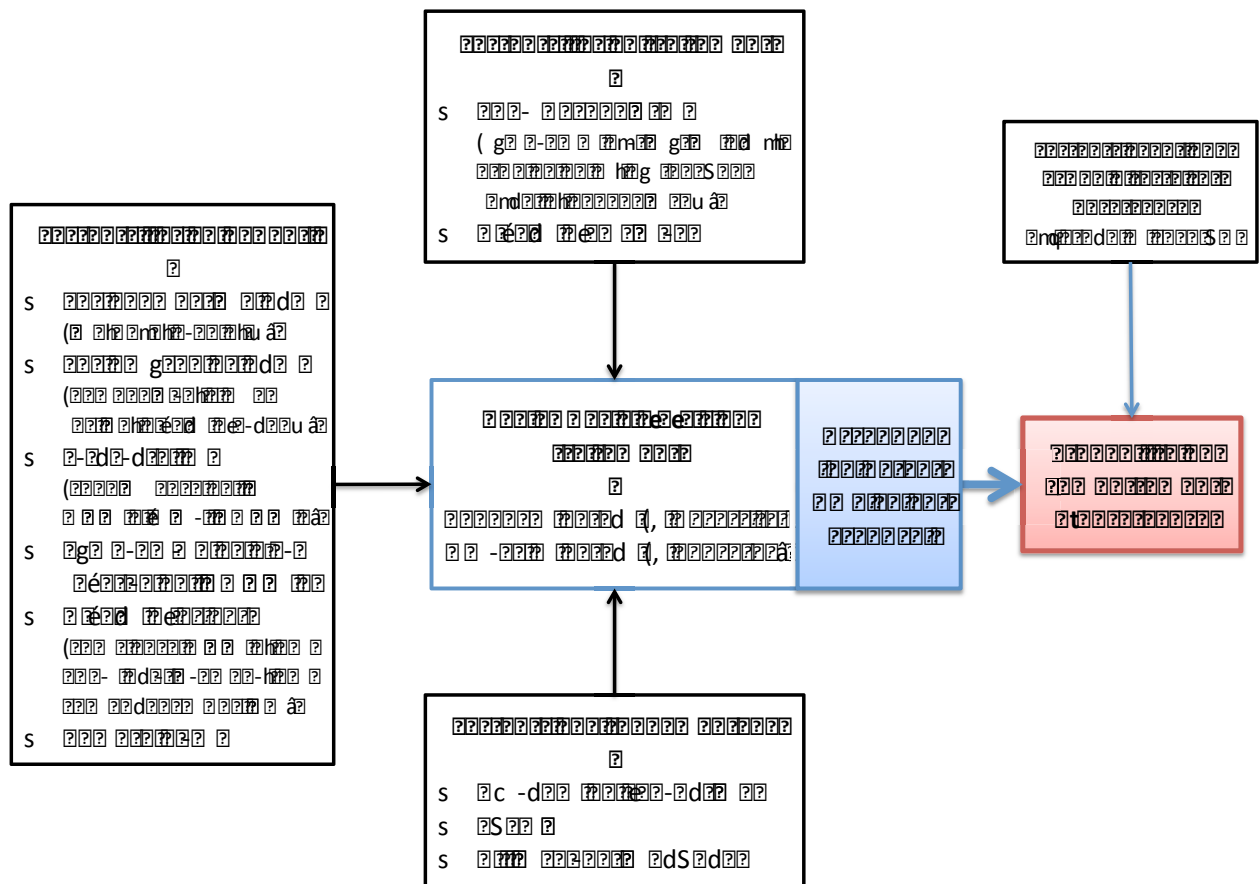
La caractérisation des patients en fonction de leurs attitudes envers le traitement apparaît faciliter l'identification des patients à risque de mauvaise observance et pourrait permettre de cibler des stratégies de prise en charge individualisées visant à modifier les attitudes négatives. Dans notre étude, les attitudes négatives des patients souffrant de schizophrénie envers leur traitement antipsychotique étaient associées à un niveau d'observance significativement plus faible que les patients ayant des attitudes positives. Les patients du groupe *Accepting* (score *Necessity* élevé, score *Concerns* faible) présentaient un niveau d'observance élevé alors que les patients du groupe *Sceptical* (score *Necessity* faible, score *Concerns* élevé) un faible niveau d'observance.

L'utilisation d'un outil spécifique d'évaluation des attitudes tel que le BMQ en pratique clinique est adaptée à l'identification des patients à risque de mauvaise observance.

La généralisation de ces résultats aux autres pathologies mentales sévères est possible dans la mesure où des études avec des résultats similaires ont été réalisées dans des populations de patients souffrant de dépression ou d'un trouble bipolaire (Aikens et al., 2005; Clatworthy et al., 2009).

Si classiquement, une multitude de facteurs dont les attitudes envers le traitement ont été décrits comme pouvant influencer la décision du patient à prendre ou ne pas prendre le traitement, nos résultats ainsi que les travaux récents présentés peuvent également supporter un autre modèle heuristique prédictif du comportement d'observance des patients centré principalement sur les attitudes. Adapté du modèle original des croyances relatives à la santé (*Health Beliefs Model*; Rosenstock, 1974), ce modèle considère des facteurs liés aux patients, liés au traitement et des facteurs environnementaux comme influençant la construction des attitudes (positives ou négatives) du patient vis-à-vis du traitement de sa maladie (Figure 4). Ces attitudes vont être la résultante des bénéfices perçus par rapport aux obstacles perçus du traitement et définir la probabilité du comportement de bonne ou mauvaise observance. Certains facteurs peuvent également influencer directement le comportement d'observance et ont été considérés dans ce modèle (ex. les troubles cognitifs).

Figure 4. Adaptation du modèle des croyances relatives à la santé dans la prédiction du comportement d’observance chez les patients souffrant d’un trouble mental sévère.



Parmi les facteurs liés aux patients, le faible niveau d’*insight* a depuis longtemps été considéré comme une des principales causes de non-observance (Leclerc et al., 2013; Sendt et al., 2015; Velligan et al., 2009). Des études récentes ont confirmé le rôle du niveau d’*insight* sur l’observance des patients mais ont également montré à partir de modèles structuraux que celui-ci avait un effet indirect sur l’observance via les attitudes des patients envers leur traitement (notamment la dimension *Necessity*) (Beck et al., 2011, 2012). Au delà du fait que ces travaux confirment l’hypothèse de notre modèle, ils peuvent également expliquer l’absence d’effets significatifs des groupes de psychoéducation sur l’observance dans certaines études où les patients présentant des attitudes positives vis-à-vis du traitement ne sont pas distingués de ceux ayant des attitudes négatives (Lincoln et al., 2007). La

caractérisation d'une typologie de patients fondée sur les attitudes pourrait permettre de cibler les patients susceptibles de mieux répondre à ce type d'intervention psychosociale. Dans ce sens, l'identification des patients ayant des attitudes négatives principalement sur la dimension *Necessity* pourrait prioritairement bénéficier de groupes de psychoéducation afin de modifier leurs attitudes concernant la nécessité de prise du traitement (groupe *Indifferent* et *Sceptical*).

Les facteurs liés au traitement identifiés dans notre étude étaient principalement liés à la présence d'effets secondaires et associés à des attitudes négatives sur la dimension *Concerns*. Un patient présentant un niveau d'*insight* élevé, une bonne stabilisation de sa maladie ou une absence de comorbidité pourrait avoir un faible niveau d'observance corrélé à ses attitudes négatives vis-à-vis des préoccupations et des effets à long-terme du traitement (score *Necessity* élevé, score *Concerns* élevé, groupe *Ambivalent*). Si la mauvaise tolérance est un facteur prédictif logique de ce type d'attitudes négatives, elle n'est pas systématiquement présente chez ces patients (Horne et al., 2013). Par exemple, la description de la liste des effets secondaires potentiels du traitement prescrit par le clinicien peut être source d'une exacerbation des préoccupations à long-terme et rendre difficile la compréhension des bénéfices du traitement par le patient.

En pratique, l'identification des patients ayant un score *Concerns* élevé pourrait s'associer à une intervention comprenant : i) une évaluation systématique de la tolérance du traitement, ii) en cas de présence d'effets indésirables d'une adaptation du traitement en cours vers une thérapeutique mieux tolérée prenant en compte la préférence du patient, iii) une information adaptée à chaque patient répondant à ses préoccupations concernant les effets du traitement et lui permettant de comprendre les bénéfices de sa poursuite au long cours.

L'utilisation de supports spécifiques (dépliants, vidéos, documents consultables sur internet) destinés à ces patients et présentés par le psychiatre pourraient être développés dans ce sens.

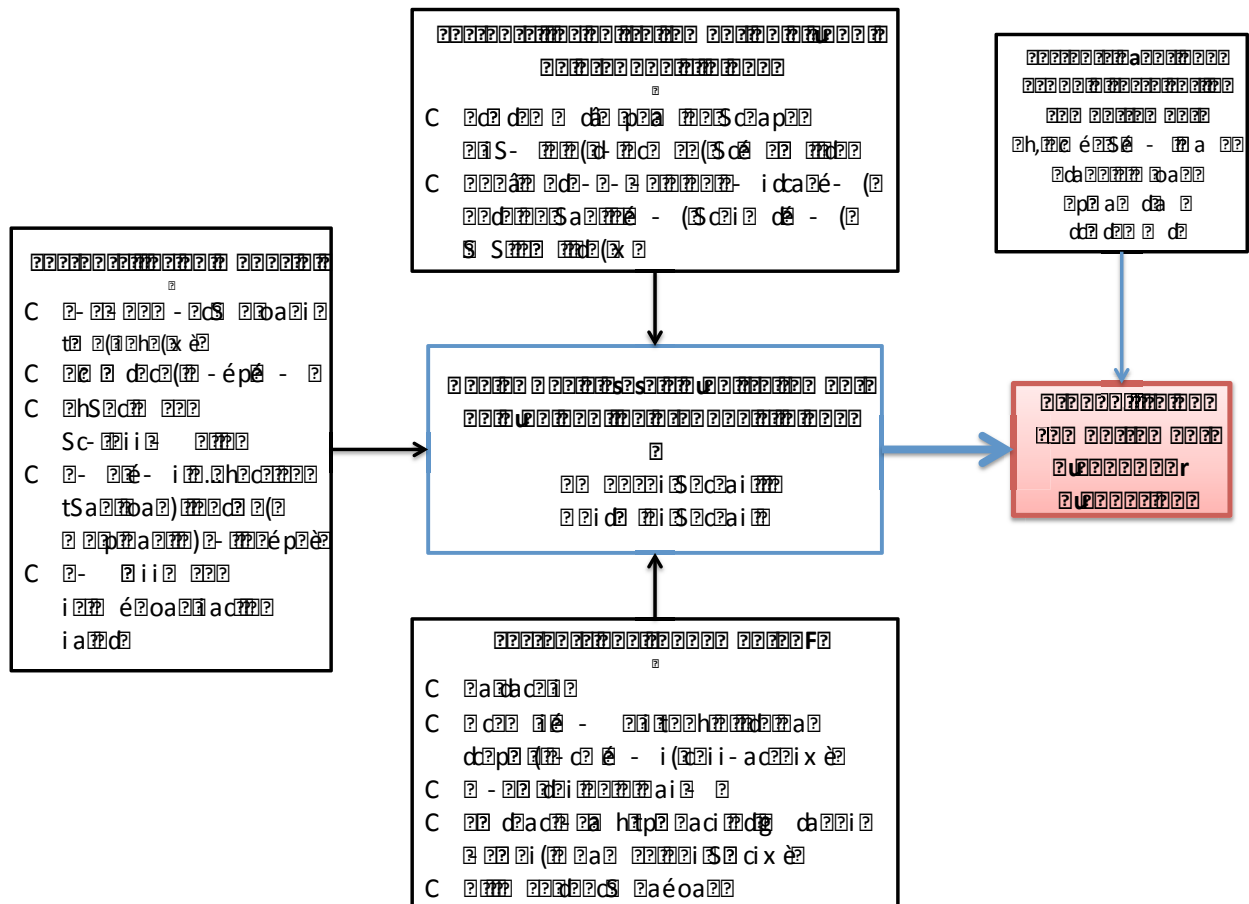
Ils comprendraient une information sur la maladie et les options thérapeutiques disponibles mais aussi des données sur les bénéfices et les risques du traitement en cours. La présentation de données d'efficacité (et du niveau de preuve ou d'incertitude statistique disponible) et des principaux effets secondaires du traitement de maintenance du patient lui permettrait à la fois de comprendre les avantages de sa poursuite mais également d'être rassuré quant aux risques associés à sa prise. Cette information individualisée devra être adaptée en fonction du traitement en cours mais aussi du profil de tolérance du patient. Le support numérique pourrait ainsi comprendre un algorithme à partir de la définition d'un profil de patient afin de délivrer une information plus spécifique à chaque patient. La réévaluation des préoccupations du patient vis-à-vis de son traitement à chaque consultation de suivi permettra de compléter si nécessaire l'information sur le traitement en fonction des besoins identifiés.

Si nous n'avons pas étudié l'influence des facteurs environnementaux tels que les attitudes négatives de l'entourage envers le traitement, la stigmatisation sociale envers le traitement (ou les attitudes normatives) ainsi que l'alliance thérapeutique, de nombreux travaux ont montré leur impact sur les attitudes des patients envers leur traitement (Day et al., 2005, Adewuya et al., 2006; Cabeza et al., 2000; Vauth et al., 2004; Scott et al., 2012, Kikkert et al., 2006, Uhlmann et al., 2014; Gaudino et al. 2013; Castaldelli-Maia et al., 2011). Une adaptation du BMQ dans une version « entourage » pourrait permettre de manière similaire aux patients d'identifier les proches ayant des attitudes négatives envers la prise d'un traitement psychotrope et de proposer des interventions psychosociales de type psychoéducatif destiné à l'entourage.

L'étude des attitudes vis-à-vis du traitement chez les prescripteurs a également permis d'identifier les barrières liées à l'utilisation des recommandations professionnelles ainsi que d'étayer les raisons du faible taux d'utilisation des antipsychotiques d'action prolongée en pratique clinique. Le psychiatre de façon comparable au patient va également devoir décider de prescrire ou ne pas prescrire une thérapeutique en fonction d'un certain nombre de considérations scientifiques mais aussi humaines telles que ses propres attitudes vis-à-vis d'un traitement donné.

De manière similaire au modèle proposé pour les patients, un modèle heuristique prédictif du comportement d'adoption d'un traitement ou d'un outil de pratique clinique des prescripteurs centré sur les attitudes peut être considéré. Nos résultats ainsi que des travaux spécifiques dans ce domaine peuvent ainsi supporter un modèle considérant des facteurs liés au médecin, liés au traitement ou à la RPC et des facteurs environnementaux comme influençant la construction des attitudes (positives ou négatives) du prescripteur vis-à-vis d'un traitement ou d'un outil de pratique clinique (Figure 5). Ces attitudes vont être la résultante des bénéfices perçus par rapport aux obstacles perçus du traitement ou de la RPC et définir la probabilité du comportement d'adoption ou d'adhérence.

Figure 5. Modèle des croyances relatives à la santé dans la prédiction du comportement d'adoption ou d'adhésion des prescripteurs d'un traitement ou d'un outil de pratique clinique.



Parmi les facteurs liés au médecin, nous avons vu que l'âge, les conditions d'exercice ou l'expérience professionnelle peuvent avoir un rôle dans la disposition des médecins à adopter une RPC. D'autres travaux ont également souligné l'impact du caractère du médecin (Saturno et al., 1999; Smith, 2000). Les psychiatres acceptant de reconnaître leurs erreurs, leurs limites, de demander de l'aide ainsi que d'avoir le désir de continuer à se former présentaient des attitudes plus positives et une adhésion plus importante vis-à-vis des RPCs ou de thérapies récentes. D'autres encore insistent sur l'importance du profil psychologique du médecin vis-à-vis de l'innovation (selon Rogers) et l'identification de son niveau de maturité

vis-à-vis du changement (Moulding et al., 1999). Le niveau de connaissance du médecin (sur une RPC ou un traitement donné) est probablement le facteur individuel associé à la plus forte influence sur la construction d'attitudes négatives envers une thérapeutique (comme les antipsychotiques d'action prolongée) ou une RPC (Cabana et al., 1999; Patel et al., 2010).

Les facteurs liés au traitement ou à la RPC influençant les attitudes des prescripteurs apparaissent en lien avec leur niveau de preuve ou de qualité scientifique mais aussi à leur applicabilité en pratique clinique.

La prise en compte des deux facteurs modifiables (niveau de connaissance et applicabilité en pratique clinique) ayant un rôle majeur sur la construction des attitudes négatives des prescripteurs envers un traitement donnée ou une RPC pourrait permettre d'améliorer leur comportement d'adoption ou d'adhésion.

Le développement ces 30 dernières années de nombreuses molécules, notamment des AP2Gs, dans le traitement des troubles mentaux ainsi que l'accroissement exponentiel du nombre de publications disponibles dans ce domaine rendent complexes la mise à jour des connaissances scientifiques du clinicien pour l'ensemble des thérapeutiques disponibles dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble mental. Si les RPCs permettent de proposer une synthèse des données disponibles à travers leurs recommandations et facilitent la mise à jour des connaissances pour le clinicien, nous avons vu que leur utilisation en pratique clinique était confrontée à des croyances négatives dues principalement à leur manque d'applicabilité. Ainsi, l'amélioration des connaissances des cliniciens par l'intermédiaire d'une RPC pourrait permettre d'améliorer leurs attitudes envers un traitement donné. Cependant, l'élaboration de cette RPC devra également prendre en considération les barrières identifiées à son utilisation telles que les attitudes négatives précédemment décrites.

Dans ce but nous avons développé sous l'égide de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacology (AFPBN) une RPC française pour le dépistage et la

prise en charge du trouble bipolaire (Llorca et al., 2010a; Samalin et al., 2015). Afin de prendre en compte les spécificités liées à la pratique clinique quotidienne française ainsi que les attitudes négatives des psychiatres vis-à-vis des RPCs, nous avons choisi une méthodologie particulière par Recommandations Formalisées d'Experts (RFE).

L'intérêt du choix méthodologique par RFE était d'élaborer des recommandations s'appuyant à la fois sur les données de la littérature et sur la pratique clinique comprenant des « experts » de modalités d'exercice variées et reconnus pour leur expertise dans le domaine du trouble bipolaire. Le principe était de formaliser le degré d'accord entre les experts en identifiant les points de convergence, par une cotation itérative, sur lesquels sont fondées les recommandations en vue d'apporter aux cliniciens et aux patients une aide pour décider des soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données (HAS, 2010; Llorca et al. 2010b). Une démarche rigoureuse et explicite a été appliquée pour élaborer ces RFEs comprenant un processus d'élaboration de plusieurs étapes. Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse et une synthèse de la littérature concernant la prise en charge du trouble bipolaire afin de grader le niveau de preuve disponible. À partir de cette démarche, un questionnaire constitué de 239 questions destiné à être rempli par le panel d'experts a été élaboré. Ces questions ont été regroupées en six domaines jugés comme étant primordiaux dans la prise en charge du trouble bipolaire (dépistage et diagnostic, thérapeutiques à la phase aiguë, thérapeutiques au long cours, traitements non médicamenteux, comorbidités somatiques et psychiatriques, populations spécifiques). L'expert pouvait exprimer son niveau d'accord et de désaccord pour chacune des questions à partir d'une échelle de cotation prédéfinie. Cette échelle graduée de 0 à 9 (0 signifiait l'existence « d'un désaccord complet » ou « d'une contre-indication formelle » et 9 celle « d'un accord complet » ou « d'une indication formelle »). Le Comité Scientifique a eu la charge de solliciter les experts qui devaient répondre à un certain nombre de critères prédéfinis de sélection (création d'une

chartre) afin de caractériser précisément le profil de l'expert (données sociodémographiques, niveau d'activité, modalités d'exercice, etc.). Le nombre total d'experts ayant accepté de participer a été de 40 (80% des experts proposés).

Pour l'analyse des données, les réponses à chaque question ou proposition ont été analysées à partir de la méthode de calcul suivante :

- La zone de 1^{ère} intention était retenue si au moins 50 % des experts ayant répondu à la question étaient dans la zone [7 à 9]. Dans cette zone, le traitement de choix était retenu si au moins 50 % des experts avaient coté 9.
- La zone de 2^{ème} intention était retenue si moins de 50 % des experts étaient dans la zone [7 à 9] et au moins 50 % des experts dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6].
- La zone de 3^{ème} intention était retenue si moins de 50 % des experts étaient dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6] et moins de 20 % dans la zone 0.
- La zone de « contre-indication » ou de désaccord était retenue si au moins 50 % des experts ayant répondu à au moins une question du paragraphe étaient dans la zone 0.

Dans tous les autres cas, la question était considérée comme non consensuelle.

Les résultats ont été interprétés par le Comité Scientifique et ont permis l'élaboration des recommandations. Celles-ci ont été validées par un Comité Scientifique Indépendant.

L'ensemble des recommandations pour chaque thématique est présenté en **Annexe 4**. La méthodologie choisie pour élaborer cette RPC a permis d'élaborer des recommandations proches des situations rencontrées en pratique clinique et donc plus facilement applicables. Elle a également permis de répondre à des aspects de la prise en charge qui suscitent débat et interrogations parmi les cliniciens.

De manière similaire, en utilisant la même méthodologie, nous avons développé un outil de pratique clinique permettant de fournir une meilleure information auprès des professionnels

de santé sur l'utilisation des antipsychotiques d'action prolongée (présentée en **Annexe 5**; Llorca et al., 2013). Cette RPC pourrait permettre de dépasser la traditionnelle indication des patients non observants aux formes orales, et de proposer plus facilement ce type de traitement, dès le premier épisode psychotique, à tous les patients nécessitant un antipsychotique au long cours.

Si ces RPCs semblent plus applicables en pratique clinique pour les psychiatres français et permettent d'améliorer leur connaissance, des études d'évaluation de leur impact sur la modification des attitudes des cliniciens et de leur utilisation en pratique clinique seront nécessaires.

La prise en compte des facteurs environnementaux apparaissent également comme étant modifiables mais vont dépendre notamment de facteurs organisationnels et de facteurs liés à l'environnement humain (liés au patient et liés aux pairs). Par exemple, la promotion des RPCs par des médecins respectés, l'existence d'incitation financière pour les utiliser, une flexibilité du travail, une bonne qualité de l'esprit d'équipe, une formation continue enseignant les RPCs, l'existence de stratégies de diffusion des RPCs, une politique favorisant les enquêtes de pratique, ou encore la promotion des RPCs par un organisme d'Etat ou une association sont des interventions qui vont favoriser l'utilisation et l'application des RPCs (Saillour-Glenisson et Michel, 2003).

Au total, la prise en charge d'un patient souffrant d'un trouble mental va mettre en jeu une interaction entre la décision médicale du clinicien dans le choix du traitement et l'adhésion du patient à celui-ci, qui est sous tendue en grande partie par leurs attitudes envers le traitement. Si nous avons évoqué des interventions susceptibles de modifier les attitudes des patients et des prescripteurs de manière individuelle nous pouvons aussi considérer une

approche plus globale visant à tenir compte de cette interaction où se « rencontrent » les attitudes du patient et celles du clinicien au moment de la décision médicale. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une participation plus importante aux décisions de santé du patient ainsi qu'une information plus complète concernant les stratégies thérapeutiques envisageables devrait améliorer ses attitudes et son niveau d'observance vis-à-vis du traitement choisi. En conséquence, le prescripteur prendra en compte de manière plus systématique la préférence du patient et partagera sa décision avec lui, ce qui pourra également faciliter son adhésion à l'utilisation de certaines thérapeutiques jusque là peu utilisées.

Ainsi, dans la perspective de projets futurs, nous avons considéré que la mise en œuvre systématique d'un processus de décision médicale partagée pourrait permettre d'améliorer l'observance des patients en améliorant leurs attitudes vis-à-vis du traitement et faciliter l'adoption de certaines thérapeutiques par les cliniciens.

Le processus de décision médicale partagée comprend en effet deux étapes clés dans la relation médecin-malade que sont l'échange d'informations et la délibération en vue d'une prise de décision acceptée d'un commun accord (HAS, 2013). Si les patients souhaitent être plus impliqués dans les prises de décisions (Fisher et al, 2016; Park et al., 2014), aucune étude n'a ce jour véritablement évalué le potentiel impact de ce processus de décision médicale sur l'observance et les attitudes des patients souffrant d'un trouble mental envers leur traitement.

Dans ce contexte nous avons élaboré deux projets de recherches similaires visant à étudier l'impact de la décision médicale partagée sur l'observance et sur les attitudes des patients dans une population de patients souffrant de schizophrénie et une population de patients souffrant d'un trouble bipolaire (projets en **annexe 6**). L'objectif principal de chacun de ces projets est de mettre en évidence une amélioration significative de l'observance au traitement de maintenance à 12 mois entre les patients bénéficiant du processus de décision médicale partagée et les patients suivis de façon habituelle sans processus de décision médicale

partagée dans les suites d'une hospitalisation pour un épisode thymique ou un épisode de décompensation psychotique.

Conclusion

L'étude des attitudes dans le domaine de la santé mentale apparaît comme une étape indispensable dans la compréhension de certains comportements d'usage des thérapeutiques. Les données issues des travaux présentés mais aussi d'études récentes permettent d'envisager un changement de paradigme dans l'appréhension des comportements d'observance des patients et de décision médicale des cliniciens dans le choix d'une thérapeutique centré sur leurs attitudes.

L'exploration des attitudes dans d'autres domaines que ceux jusque là étudiés semble également d'intérêt. Ainsi, une meilleure connaissance des attitudes des patients vis-à-vis de certaines substances psychoactives ou du suicide pourrait améliorer la prédictibilité d'un comportement d'addiction ou du risque de passage à l'acte suicidaire. L'extension à d'autres populations telles que l'entourage des patients ou la population générale (attitudes normatives) pourrait aussi fournir une information utile à la compréhension de certains comportements.

Cependant, la mesure des attitudes ou des croyances d'une personne ou d'un groupe d'individus présente certaines spécificités et nécessite la construction ou l'utilisation d'outils de mesure valides. Dans ce sens, de nouvelles approches méthodologiques se développent ces dernières années avec par exemple la mesure des attitudes implicites (en opposition aux attitudes explicites) ou les mesures des attitudes à l'échelle d'une population générale en considérant que leur mise en situation face à la maladie permet d'appréhender indirectement la façon dont les patients construisent leurs attitudes envers leur propre maladie et leur traitement.

Liste des abréviations

AFPBN : Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologique

AMM : autorisation de mise sur le marché

AP1G : antipsychotiques de première génération

AP2G : antipsychotiques de seconde génération

BMQ : *Beliefs about Medicines Questionnaire*

DAI : *Drug Attitude Inventory*

HAS : Haute Autorité de Santé

RFE : recommandations formalisées d'experts

RPC : recommandations de pratique clinique

Références

- Acosta FJ, Hernández JL, Pereira J, Herrera J, Rodríguez CJ. Medication adherence in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012;2(5):74-82.
- Adewuya AO, Ola BA, Mosaku SK, Fatoye FO, Eegunranti AB. Attitude towards antipsychotics among out-patients with schizophrenia in Nigeria. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(3):207-11.
- Adorno TW, Frenkel-Brunswik E, Levinson D, Sanford RN. The authoritarian personality. Herper, 1950.
- Ajzen I. The theory of planned behaviour : some unresolved issues. *Organ Behav Hum Decis Process*. 1991;50:179-211.
- Aikens JE, Nease DE Jr, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med*. 2005;3(1):23-30.
- Allport GW. Attitudes, in : *Handbook of social psychology*, Murchison C. Clark University Press, 1935.
- Bandura A. *Social foundations of thought and action : a social cognitive theory*. Englewoods Cliffs, Prentice Hall, 1986.
- Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S37-42.
- Baseley P. *Qualitative data analysis with NVivo*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, 2007.
- Bauer MS. A review of quantitative studies of adherence to mental health clinical practice guidelines. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10(3):138-53.

Bech P. The full story of lithium. A tribute to Mogens Schou (1918-2005). *Psychother Psychosom.* 2006;75(5):265-9.

Beck EM, Cavelti M, Kvrjic S, Kleim B, Vauth R. Are we addressing the 'right stuff' to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr Res.* 2011;132(1):42-9.

Beck EM, Vögelin R, Wirtz M, Cavelti M, Kvrjic S, Vauth R. Do patients with schizophrenia distinguish between attitudes toward antipsychotic medication and pharmacotherapy in general? Validation of the Beliefs about Medication Questionnaire. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(1):33-43.

Bogardus ES. Measuring social distance. *J Appl Soc.* 1925;9:299-308

Braun V, Clark V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol.* 2005;3:77-101.

Brown C, Battista DR, Bruehlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care.* 2005;43(12):1203-7.

Brunelin J, Fecteau S, Suaud-Chagny MF. Abnormal striatal dopamine transmission in schizophrenia. *Curr Med Chem.* 2013;20(3):397-404.

Cabeza IG, Amador MS, Lopez CA, Gonzalez de Chavez M. Subjective response to antipsychotics in schizophrenic patients: clinical implications and related factors. *Schizophr Res.* 2000;41(2):349-55.

Castaldelli-Maia JM, Scomarini LB, Andrade AG, Bhugra D, de Toledo Ferraz Alves TC, D'Elia G. Perceptions of and attitudes toward antidepressants: stigma attached to their use-a review. *J Nerv Ment Dis.* 2011;199(11):866-71.

Citrome L, Ketter TA, Cucchiaro J, Loebel A. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord.* 2014;155:20-7.

Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord.* 2009;116(1-2),51-55.

Corey SM. Professed attitudes nad actual behavior. *J Educ Psychol.* 1937;28(4):271-280.

Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv.* 1998;49(2) :196-201.

Davis EE. La modification des attitudes. Rapport UNESCO, n°19, 1964.

Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, Healy D, Rae P, Pwer C. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):717-24.

De Fruyt J, Deschepper E, Audenaert K, Constant E, Floris M, Pitchot W, Sienaert P, Souery D, Claes S. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2012;26(5):603-17.

De las Cuevas C, Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Gonzalez-Lorenzo M, Perez-Ramos J, Sanz EJ. Adaptation and validation study of the Beliefs about Medicines Questionnaire in psychiatric outpatients in a community mental health setting. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26(2):140-6.

Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J. Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies. *Clin Ther.* 2008;30(12):2378-86.

Falla E, Gauchet A, Izautec M, Horne M, Chakrounc N. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. *Eur Rev Appl Psychol.* 2014;64:335-343.

Festinger L. A theory of cognitive dissonance. Evanston, III, Row Peterson, 1957.

Fishbein M, Ajzen I. Belief, attitude, intention and behavior : an introduction to theory and research. Reading, MA :Addison-Wesley, 1975.

Fishbein M et Ajzen I. Predicting and changing behavior. The reasoned action approach. NY :Taylor and Francis Group, Psychology Press, 2010.

Fisher A, Manicavasagar V, Kiln F, Juraskova I. Communication and decision-making in mental health: A systematic review focusing on Bipolar disorder. Patient Educ Couns. 2016 Feb 23. doi: 10.1016/j.pec.2016.02.011.

Fraisse P. Le rôle des attitudes dans la perception, in : Les attitudes, Symposium. PUF, 1961

Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. J Clin Psychiatry. 2004;65(10):1372-6.

Gaudiano BA, Miller IW. Self-stigma and attitudes about treatment in depressed patients in a hospital setting. Int J Soc Psychiatry. 2013;59(6):586-91.

Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet. 2015 Sep 17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.

Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. Lancet. 2000;355(9198):103-6.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318-78.

Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of

Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(1):2-44.

Haute Autorité de santé (HAS). Guide méthodologique. Elaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé ». Paris: HAS, 2010.

Haute Autorité de Santé (HAS). Patients et professionnels santé: décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. Paris: HAS, 2013.

Heider F. Attitudes and cognitive organization. *J Psychology*. 1946;21:107-12.

Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1948-53.

Heres S, Hamann J, Mendel R, Wickelmaier F, Pajonk FG, Leucht S, Kissling W. Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1987-93.

Heres S, Lambert M, Vauth R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2014;29 Suppl 2:1409-13.

Hofer A, Kemmler G, Eder U, Honeder M, Hummer M, Fleischhacker WW. Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(1):49-53.

Hofer A, Kemmler G, Eder U, Edlinger M, Hummer M, Fleischhacker WW. Quality of life in schizophrenia: the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(7):932-9.

Hofer A, Fleischhacker WW. Attitudes towards medication in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(3):161-2.

Hofer A, Rettenbacher MA, Edlinger M, Kemmler G, Widschwendter CG, Fleischhacker WW. Subjective response and attitudes toward antipsychotic drug therapy during the initial

treatment period: a prospective follow-up study in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(5):354-61.

Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res.* 2011;190(1):110-4.

Horne R, Weinman JA, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health.* 1999;14:1-25.

Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One.* 2013;8(12):e80633.

Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry.* 2012;201(6):481-5.

Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007;9(2):91-9.

Jónsdóttir H, Friis S, Horne R, Pettersen KI, Reikvam A, Andreassen OA. Beliefs about medications: measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119(1):78-84.

Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:386-394.

Katz D, Stotland E. A preliminary statement to a theory of attitude structure and change, in *Psychology : a study of science*. NY :McGraw-Hill, vol 3, 1959.

Kikkert MJ, Schene AH, Koeter MW, Robson D, Born A, Helm H, Nose M, Goss C, Thornicroft G, Gray RJ. Medication adherence in schizophrenia: exploring patients', carers' and professionals' views. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):786-94.

Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E, Yook KH. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia : in naturalistic setting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1231-5.

Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(10):957-65.

Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication non adherence in patients with schizophrenia: A comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:892Y909.

LaPiere RT. Attitude vs actions. *Social Forces*. 1934;13:230-237.

Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1689-95.

Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord*. 2013;149(1-3):247-52.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.

Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127(1-3):83-92.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.

Lewin K. Group decision and social change, in : Newcomb TM, Hartley EL (Eds), *Readings in social psychology*. New York, Henry Holt, 1947.

Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychology*.1932;140:1-55.

Llorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res*. 2008;161(2):235-47.

Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, Baylé F, Hamon M, Lançon C, Thibaut F, Thomas P, Lancrenon S, Guillaume S, Samalin L. Recommandations Formalisées d'Experts (RFE). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. *Encephale*. 2010a;36(Suppl 4):S86-102.

Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, Baylé F, Hamon M, Lançon C, Thibaut F, Thomas P, Lancrenon S, Guillaume S, Samalin L. Recommandations Formalisées d'Experts (RFE). Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Méthodologie. *Encephale*. 2010b;36(Suppl 4):S79-85.

Llorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry*. 2013, 13:340.

Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(3):192-211.

Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter R, Singh AB. Royal Australian and New Zealand College of

Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(12):1087-206.

Maxwell J. *Qualitative research design: An interactive approach* (2nd ed). Thousand Oaks, CA: Sage Publications , 2005.

Moreau A, Dedienne MC, Letrillart L, Le Goaziou MF, Labarère J, Terra JL. S'approprier la méthode

du focus group. *Rev Prat Med Gen* 2004;18(645):382-4.

Moriss R. Implementing clinical guidelines for bipolar disorder. *Psychol Psychother*. 2008;81:437-58.

Moulding NT, Silagy CA, Weller DP. A framework for effective management of change in clinical practice: dissemination and implementation of clinical practice guidelines. *Qual Health Care*. 1999;8(3):177-83.

Myrdal G. *An american dilemma, The negro problem and democracy*. Harper and Brothers, 1944.

Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J Psychopharmacol*. 2010;24:965-71.

Nolen WA. More robust evidence for the efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorder: should lithium (again) be recommended as the single preferred first-line treatment? *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:1.

Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176(2-3):109-13.

Oskamp S. *Attitudes and opinions*. Englewood Cliffs, NJ :Prentice-Hall, 1977.

Paolaggi J, Coste J. *Le raisonnement médical: de la science à la pratique clinique*. ESTEM,

2001.

Park SG, Derman M, Dixon LB, Brown CH, Klingaman EA, Fang LJ, Medoff DR, Kreyenbuhl J. Factors associated with shared decision-making preferences among veterans with serious mental illness. *Psychiatr Serv.* 2014;65(12):1409-13.

Patel MX, David AS. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Adv Psychiatric Treatment.* 2005; 11:203-213.

Perlis RH. Use of treatment guidelines in clinical decision making in bipolar disorder: A pilot survey of clinicians. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:467-75.

Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, Wittchen HU. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):425-34.

Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs.* 2013;27(8):637-52.

Rokeach M. A theory of organization and change within value-attitude systems. *J Soc Issues.* 1968;24(1) :13-33.

Rosa AR, Marco M, Fachel JM, Kapczynski F, Stein AT, Barros HM. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):217-24.

Rosenberg MJ, Hovland CI. Cognitive, affective and behavioral components of attitudes, in *Attitude organization and change : an analysis of consistency among attitude components.* New Haven, CT : Yale University Press, 1960.

Rosenstock M. Historical origins of the Health Belief Model. *Health Educ Behav.* 1974;2(4):328-335.

Rossi A, Pacifico R, Stratta P. Attitudes toward medication and the clinical variables in schizophrenia: Structural equation models. *Patient Prefer Adherence.* 2009;3:305-9.

Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull.* 2012;38(1):167-77.

Saillour-Glenisson F., Michel P. Individual and collective facilitators of and barriers to the use of clinical practice guidelines by physicians: a literature review. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003;51(1): 65-80.

Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca PM. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis.* 2011, 199(4):239-243.

Samalin L, Llorca PM. Approche méthodologique de la variabilité inter « Guidelines » : exemples dans la prise en charge du trouble bipolaire. *Encéphale.* 2012;38:126-132.

Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca PM. Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians? *Compr Psychiatry.* 2013a;54(4):309-20.

Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca PM. Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis.* 2013b, 201(7):553-559.

Samalin L, Tremey A, Llorca PM. Quetiapine extended release for the treatment of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2014a;6:1-19.

Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca P: What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry.* 2014b;68(4):227-35.

Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca PM. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacology sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *Encephale* 2015;41(1):93-102.

Samalin L, Murru A, Vieta E. Management of inter-episodic periods in patients with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2016 Apr 25:1-12.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78:285–297.

Saturno PJ, Palmer RH, Gascon JJ. Physician attitudes, self-estimated performance and actual compliance with locally peer-defined quality evaluation criteria. *Int J Qual Health Care*. 1999;11(6):487-96.

Schennach R, Riedel M, Obermeier M, Spellmann I, Musil R, Jäger M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rüter E, Klingberg S, Gastpar M, Möller HJ. What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(2):107-16.

Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442-55

Scott J, Colom F, Pope M, Reinares M, Vieta E. The prognostic role of perceived criticism, medication adherence and family knowledge in bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):72-6.

Seeman MV, Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:155-60.

Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015;225(1-2):14-30.

Smith WR. Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest*. 2000; 118(Suppl 2): 8S-17S.

Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: What drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety*. 2009;26:73-82.

Stip E. Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute. *Eur Psychiatry*. 2002;17(3):115-9.

Stouffer SA. The American soldier. Adjustment during army life, in : *Studies in Social psychology in war II*, Princeton University Press, 1949.

Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Helleman GS, Gretchen-Doorly D, Marder S, Nuechterlein KH. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):822-9.

Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M: Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res*. 2012;134:219-25.

Tapia C, Roussay P. *Les attitudes*. Paris : les éditions d'organisations, 1991.

Taylor D, Shapland L, Laverick G, Bond J, Munro J. Clozapine: a survey of patient perceptions. *Psychiatr Bull*. 2000;24:450-2.

Thomas R, Alaphilippe D. *Les attitudes*. Que sais-je, PUF, 1993.

Thomas WI, Znaniecki F. *The polish peasant in Europe and in America*. Badger, 1918.

Thurstone LL. Attitudes can be measured. *Am J Soc*. 1928;33:529-54.

Triandis HC. Values, attitudes and interpersonal behavior, in : Howe H, Page M (Eds), *Nebraska symposium on motivation*. Lincoln, NE :University of Nebraska Press, 1980.

Uhlmann C, Kaehler J, Harris MS, Unser J, Arolt V, Lencer R. Negative impact of self-stigmatization on attitude toward medication adherence in patients with psychosis. *J Psychiatr Pract.* 2014;20(5):405-10.

Van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW, Geyer MA. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol.* 2015;753:114-26.

van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009;374(9690):635-45.

Vaughan RA, Foster JD. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(9):489-96.

Vauth R, Löschmann C, Rüsç N, Corrigan PW. Understanding adherence to neuroleptic treatment in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004;126(1):43-9.

Velligan D, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 47-8.

Velligan D, Sajatovic M, Valenstein M, Riley WT, Safren S, Lewis-Fernandez R, Weiden P, Ogedegbe G, Jamison J. Methodological challenges in psychiatric treatment adherence research. *Clin Schizophr Rel Psychoses.* 2010; 4(1):74-91.

Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry.* 2001;179:300-7.

Wang M, Tong JH, Huang DS, Zhu G, Liang GM, Du H. Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Psychopharmacology(Berl).* 2014;231(14):2811-8.

Wicker AW. Attitudes vs actions. The relationship of verbal and overt behavioral responses to attitude objects. *J Soc Issues.* 1969;25:41-78.

Willig C, Stainton-Rogers W. The SAGE Handbook of qualitative research in psychology.
London: Sage, 2008.

Annexe 1. Version française du *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ)

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos du traitement que vous prenez. Veuillez s'il vous plait indiquer votre avis en cochant la case appropriée.					
	Fortement en désaccord	En désaccord	Incertain	D'accord	Tout à fait d'accord
1. Ma santé, aujourd'hui, dépend de mon traitement.					
2. Avoir à prendre un traitement m'inquiète.					
3. Ma vie serait impossible sans mon traitement.					
4. Sans mon traitement, je serais très malade.					
5. Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.					
6. Mon traitement est un mystère pour moi.					
7. Ma santé future dépend de mon traitement.					
8. Mon traitement perturbe ma vie.					
9. Je suis parfois inquiet(e) de devenir trop dépendant(e) de mon traitement.					
10. Mon traitement empêche mon état d'empirer.					
11. Les médecins utilisent trop de traitements.					
12. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
13. La plupart des traitements provoquent une dépendance.					
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux.					
15. Les traitements font plus de mal que de bien.					
16. Tous les traitements sont des poisons.					
17. Les médecins accordent trop de confiance aux traitements.					
18. Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de traitements.					

Cotation : 1 fortement en désaccord à 5 tout à fait d'accord

Echelle des croyances spécifiques (BMQ Spécifique) : sous-échelle *Necessity* (items 1, 3, 4, 7, 10) et sous-échelle *Concerns* (items 2, 5, 6, 8, 9)

Echelle des croyances générales (BMQ Général) (items 11 à 18)

Annexe 2. Etude OPTHYMUM sur l'évaluation de l'impact des symptômes résiduels sur le fonctionnement psychosocial des patients bipolaires en phase d'euthymie

Journal of Affective Disorders 159 (2014) 94–102



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad



Research report

Residual symptoms and functional performance in a large sample of euthymic bipolar patients in France (the OPTHYMUM study)



Ludovic Samalin^{a,*}, Pierre Michel Llorca^{a,j}, Bruno Giordana^b, Vanessa Milhiet^c, Liova Yon^c, Wissam El-Hage^d, Philippe Courtet^{e,j}, Evguenia Hacques^f, Nabil Bedira^g, Anne Filipovics^g, Rosine Arnaud^g, Anne Dillenschneider^g, Frank Bellivier^{h,i,j}

^a CHU Clermont-Ferrand, EA7280, Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

^b CHU Pasteur, Nice, France

^c CHU Henri Mondor, Creteil, France

^d CRHU Tours, INSERM U930, François Rabelais University, Tours, France

^e CHU Montpellier, INSERM U1061, Montpellier University, Montpellier, France

^f Otsuka Pharmaceuticals France SAS, Rueil Malmaison, France

^g Bristol-Myers Squibb, Rueil Malmaison, France

^h AP-HP, CHU Saint-Louis Lariboisière, F. Vidal, Paris, France

ⁱ INSERM UMRS 1144, Universités Paris Diderot et Paris Descartes, Paris, France

^j Fondation FondaMental, Créteil, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 November 2013

Received in revised form

13 February 2014

Accepted 13 February 2014

Available online 22 February 2014

Keywords:

Bipolar disorder

Residual symptoms

Functioning

Functional performance

ABSTRACT

Background: Some residual symptoms were found to be associated with impaired functioning in euthymic bipolar patients, but their impact and relevance are unclear in clinical practice. We re-examined the functional influence of a large set of residual symptoms in 525 euthymic bipolar outpatients using self- and clinician-rated questionnaires (OPHYMUM study).

Methods: This was a multi-centre, cross-sectional, non-interventional study of adult bipolar outpatients. All patients were euthymic at the time of assessment (YMRS score < 8 and BDRS ≤ 8). Patients with low functioning (GAF score < 60) were compared with the rest of the sample. Patients filled in specific questionnaires concerning their perceptions of different residual and subsyndromal symptoms.

Results: Ninety-seven (97) psychiatrists included 525 patients. Of them, 35 patients had a GAF score < 60. These “low functioning patients” were more frequently unemployed, had presented more manic episodes and psychotic symptoms, used more atypical antipsychotics or benzodiazepines and received less adjunctive psychotherapy. Concerning residual symptoms, they had more frequent emotional subsyndromal symptoms, disruption of circadian rhythms and sexual disorders. They perceived some cognitive deficits and suffered more social and family stigma.

Limitations: Our study used an arbitrary GAF cut-off score (60) to separate bipolar patients in two groups (low and satisfactory functioning).

Conclusions: Residual symptoms are associated with functional impairment and may represent specific treatment targets. A personalized approach through specific psychotherapeutic programs may lead to more efficient support by the clinician.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a re-current and chronic disease associated with a deterioration of social and work-related performance, as well as with a reduction in leisure activities (Elgie and

Morselli, 2007; Rosa et al., 2009). According to the World Health Organization, BD is, respectively for males and for females, the seventh and the eighth highest causes of years lost due to disability (World Health Organization, 2008).

In past years, considerable interest has been raised by observations clearly showing a poor functional outcome in euthymic bipolar patients, associated with the presence of residual and/or subsyndromal symptoms (Altshuler et al., 2006; Azorin et al., 2010; Bonnin et al., 2010; Fagiolini et al., 2005; Kaya et al., 2007; Keck et al., 1998; Martino et al., 2009; Michalak et al., 2011; Rosa

* Correspondence to: Centre Hospitalier et Universitaire, Service de Psychiatrie B, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France. Tel: +33 473 752 124; fax: +33 473 752 126.

E-mail address: lsamalin@chu-clermontferrand.fr (L. Samalin).

et al., 2008; Thomé et al., 2012; Tohen et al., 1998; Torres et al., 2007; Vázquez et al., 2011; Wingo et al., 2009; Zarate et al., 2000). Several reports have suggested that neurocognitive impairment (verbal memory and executive function) increases the risk of low functioning and disability in bipolar patients (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Dittmann et al., 2008; Martínez-Aran et al., 2007; Robinson et al., 2006; Sanchez-Moreno et al., 2009b; Torres et al., 2007). Some studies have suggested other risk factors, such as severity of symptoms (Dickerson et al., 2004), psychotic symptoms (Goldstein et al., 2009), comorbid substance abuse (Tohen et al., 1998), low premorbid functioning (Strakowski et al., 1998), lack of social support (Hammen et al., 2000), stigmatization (Thomé et al., 2012; Vázquez et al., 2011) and side effects of medication (Zarate et al., 2000). However, there is no clear consensus about the relative functional importance of these residual symptoms as well as their frequencies. Moreover, there were important methodological differences between the studies, particularly concerning the sample size, the patient selection criteria and/or the type of recruitment setting. There were also important variations in the clinical and duration criteria used to define euthymia (Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) scores < 4 to ≤ 12 and Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960) scores < 6 to ≤ 14, or stable outpatients who met criteria for full remission, at least 1–6 months depending on the study as listed in Robinson et al. meta-analysis (Robinson et al., 2006)). For instance, most studies report symptoms as assessed by clinicians and it is well known that clinician-rated and self-rated questionnaires produce discordant results (Bondolfi et al., 2010; Ramirez et al., 2008; Rush et al., 2006).

Therefore, euthymic bipolar patients with low functioning may present with several residual symptoms in various domains. The aim of this study is to identify those residual symptoms associated with low functioning, using clinician-rated scales and self-rated questionnaires.

2. Methods

2.1. Study design

The OPTHYUM study was a multi-centre, cross-sectional, non-interventional study involving euthymic adult bipolar outpatients in France carried out between April and October 2012. The procedures followed in the study were approved by the ethical national standards (CCTIRS, Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (Bonaiti-Pellié et al., 2009); CNIL, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés; CPP Sud-Méditerranée IV, and Comité de Protection des Personnes) and were conducted in accordance with the Helsinki Declaration as revised 1989.

During an initial two-month period, the participating psychiatrists included their first six patients diagnosed as bipolar type I or type II (DSM-IV criteria), in euthymic phase (YMRS < 8 (Young et al., 1978) and Bipolar Depression Rating Scale (BDRS) ≤ 8 (Berk et al., 2004)) at least 6 months after the last acute episode.

2.2. Study population

2.2.1. Physicians

We used an enlarged directory of psychiatrists randomly assigned from a previous French study on bipolar disorder (Nuss et al., 2012) to recruit a large number of patients. A total of 406 French psychiatrists with a high level of experience in the treatment of BD were contacted by mail. Half of them manifested interest in participating and enrolling patients for the study. They received

a letter signed by the Scientific Committee and a reply coupon to obtain written agreement to take part in the study.

2.2.2. Patients

Inclusion criteria: Bipolar type I or II outpatients (DSM-IV criteria), aged ≥ 18 years old, in euthymic phase (YMRS < 8 (Young et al., 1978) and BDRS ≤ 8 (Berk et al., 2004)) since 6 months to 5 years after the end of the last acute episode and able to understand and fulfill the self-administered questionnaires. Definition of euthymia was based on the symptomatic remission criteria for a mood episode by the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force reported on the nomenclature of the course in BD (Tohen et al., 2009). There were no exclusion criteria other than participation in a clinical trial, due to the conditions of the study (non-interventional research, conducted in the usual conditions of medical practice).

2.3. Data collection

A study monitor distributed case report forms to the participating psychiatrists, together with patients' self-report questionnaires (special emphasis was given to collecting information about the perception of residual symptoms by the patients themselves). Patients completed the questionnaire directly in the waiting room or at home. To respect confidentiality, the completed questionnaire was returned to the psychiatrists in a sealed envelope. Hetero-assessments were administered during the same week than self-rated questionnaires.

Information collected via psychiatrists' hetero-assessment included

- relevant socio-demographic data of the two samples (psychiatrists and patients);
- history of BD for the included patients: age at onset of BD, age at diagnosis, age at first treatment, first mood episode, last mood episode (specifying the presence of psychotic features), predominant polarity of BD, longest euthymic period, presence of rapid cycle, number of hospitalization related to BD, illness severity of BD with the Clinical Global Impression scale for Bipolar (CGI-BP) (Spearing et al., 1997), family history of BD;
- current clinical and therapeutic data: characteristics of the euthymic phase, functioning assessed by the Global Assessment of Functioning (GAF) scale (Hall, 1995) (primary endpoint), comorbidities and pharmacological and non-pharmacological treatments;
- subsyndromal symptoms, using the YMRS (Favre et al., 2003; Young et al., 1978) and the BDRS (Berk et al., 2004).

Patients completed self-rated questionnaires with the following information:

- Emotional disturbances, assessed by the Multidimensional Assessment of Thymic States (MATHyS) scale (Henry et al., 2007, 2008). The MATHyS is a 20-item self-rated visual analog scale to assess activation/inhibition level of mood state in five dimensions (emotional reactivity, thought processes, psychomotor function, motivation, and sensory perception) during the preceding week. An overall score between 0 and 200 is obtained. Lower scores indicate general inhibition and higher scores indicate general excitation.
- Nature of circadian rhythms, using the Composite Scale of Morningness (CSM) scale (Caci et al., 1999; Smith et al., 1989). The CSM is a 13-item self-rated questionnaire with a Likert-type response format evaluating the circadian typology (or morningness). The score obtained from the sum of the items ranges from 13 to 55 (higher degree of morningness).
- Sleep habits, using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale (Buysse et al., 1989). The PSQI measures several dimensions of

sleep, including quality, latency, duration, efficiency, use of medication and daytime dysfunction over a 20-day period. It consists of 19 self-rated questions generating a final score from 0 to 21 (worst sleep quality). A global PSQI score greater than 5 yielded a diagnostic sensitivity of 89.6% and specificity of 86.5% in distinguishing good and poor sleepers (Buysse et al., 1989).

- Sexual disorders, using the Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) (McGahuey et al. (2000)). The ASEX is a five-item rating scale that quantifies sex drive, arousal, vaginal lubrication/penile erection, ability to reach orgasm and satisfaction from orgasm. The subjects are asked to rate their sexual functioning on a 6-point Likert scale. ASEX total scores range from 5 to 30, with the higher scores indicating more sexual dysfunction.
- Last-month self-evaluation, based on 9-point visual analogic scale (VAS) of stigmatization, emotional disturbance, treatment compliance and cognitive impairment (memory, concentration, psychomotor retardation and planning ability) (Table 1). The VAS is a continuous (or “analog”) aspect of the scale, different from discrete scales such as the Likert scale (Grant et al., 1999). Our VAS evaluates the degree of impairment of each variable. The subject should indicate his level of impairment with a trait between two extreme conditions – an item score of 1 indicates no impairment whereas a score of 9 indicates the worst

impairment. This quantitative dimensional approach allows the subject to evaluate himself without referring to a standard state and without forcing a binary choice (yes/no) and has been already used in psychiatry studies (Henry et al., 2007, 2008).

2.4. Statistical methods

Similarly to previous studies on the same subject (Martinez-Aran et al., 2007; Sanchez-Moreno et al., 2009b), patients were divided into two groups (low and satisfactory functioning) according to the level of psychosocial functioning as assessed by the GAF. As per DSM-IV, a score of 60 out of 100 was taken as the cut-off to identify patients with moderate to severe impairment in functioning (GAF score < 60 represents patients with low functioning; GAF score ≥ 60 represents some mild difficulty in socio-professional activities or a satisfactory activity).

Statistical analysis were performed using SAS® v9.2 software. Statistical comparisons between groups of patients were done by using standard statistical tests: the Chi-square test or the Fisher test for category variables, and ANOVA for continuous variables. For those last variables, as the parametric tests are esteemed robust, the assumption of normal distribution of data has been

Table 1
Last-month self-evaluation, based on 9-point visual analogic scale (VAS) of stigmatization, emotional disturbance, treatment compliance and cognitive impairment (memory, concentration, psychomotor retardation and planning capacity).

Please answer to all the questions while choosing the more close response of your own perception. All your responses are essential for the later analysis of your data. You can ask explanations concerning the questions to your psychiatrist, but this one must not peruse your responses.

This self-questionnaire can be completed:

in the waiting room of your psychiatrist after the consultation. In this case, please put back it to your psychiatrist under closed envelope which allows you to guarantee the confidentiality of your responses.

or at your home in the week following the consultation with your psychiatrist. In this case, please address it using a prepaid envelope to the study coordinator.

Evaluation on the last month

- “Over the last 30 days, have you suffered from a feeling or attitude of rejection by others because of your bipolar disorder?”
In your family relationships (if applicable) Never 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Most of the time
- “Over the last 30 days, have you felt not control over your positive emotions (laughter, joy, and pleasure) or negative (sadness, anxiety, tearfulness, irritability, nervousness, and anger)? That your emotions were disproportionate to the circumstances? You were hyper-reactive emotionally?”
I control my emotions 1 2 3 4 5 6 7 8 9 I go from one emotion to another without being able to regulate them/my emotions are disproportionate to the circumstances
- “Over the past 30 days, have you felt that your emotions were reduced in intensity? You were like “anesthetized”, unable to feel and react with appropriate emotion to the circumstances?”
My emotions are not diminished 1 2 3 4 5 6 7 8 9 I do not feel any emotion/I feel like anesthetized
- “Over the last 30 days, have you felt that your emotions were fairly stable or changed suddenly?”
My emotions are stable 1 2 3 4 5 6 7 8 9 I turn abruptly and often from one emotion to another
- “Over the last 30 days, did it happen to you to forget taking your drug(s) in connection with your bipolar disorder [if you are treated]?”
Never 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Each time or very often
- “Over the last 30 days, did it happen to you to decide alone changing the dose or stop taking one or more of your medicines [if you are treated]?”
Never 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Each time or very often
- “Over the past 30 days, did you feel that your memory functioned less well than the subjects of your age? Have you felt less able to record information or to forget? Lost objects?”
No memory problem 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Permanent memory problems
- “Over the last 30 days, have you had difficulty concentrating or keeping your attention on your business (example: reading, watching a movie, and following a conversation)?”
No concentration problem 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Permanent concentration problems
- “Over the last 30 days, have you experienced a feeling of psychomotor retardation (slowing down of thoughts, language and/or association of ideas)?”
No retardation problems 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Permanent retardation problems
- “Over the past 30 days, did you feel like you are struggling to organize, to plan your days and your activities?”
No planning problem 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Permanent planning problems

systematically applied. Statistical level of significance was accepted for p values < 0.05 . Values are given as mean \pm SD or as % of patients.

Gender distribution of the participating psychiatrists and their sector of activity could be different from the national values published by the Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) for French psychiatrists (47.7% females and 52.3% males, 36.7% worked in the private sector, 47.4% in the public sector, 9.1% in both sectors and 6.9% in other sectors) (D. R.E.E.S., 2013). Therefore, data in the tables were adjusted to account for such differences (using weight factors, according to investigators' gender and sector of activity) to obtain a physicians' sample representative of the French population of psychiatrists.

3. Results

One hundred and thirty-nine (139) psychiatrists agreed to participate to the study. Of these, 97 included at least one evaluable patient (they were considered as "active psychiatrists"). Their mean age was 51.6 ± 9.8 years. 71.1% of them were males, 46.4% had a private practice, 38.1% worked in a public institution and 15.5% had a mixed practice.

"Active psychiatrists" included 635 patients in the study. Seventy patients were excluded because of missing basic data (self-rated questionnaires, GAF scores,...) and 40 were excluded because of a BDRS rating score > 8 and/or a YMRS rating score ≥ 8 . Finally, questionnaires and case report forms from 525 patients were retained for the analysis.

3.1. Socio-demographic and clinical characteristics of the bipolar patients

The sample consisted of 525 bipolar patients (59.0% BP-1 and 41.0% BP-2). Table 2 shows the demographic characteristics of the participating patients. Mean age was 47.8 ± 12.8 years and 39.8% of them were males. Most patients (90.9%) were living at home, either in a couple (50.6%) or alone (40.3%). Very few (3.9%) had no economic resources.

BD was diagnosed about 7 years after its onset, and was treated with mood stabilizers a few months after diagnosis (mean = 6 months; Table 3). The longest euthymic period was 40.5 ± 46.3 months. A total of 30.1% of patients had familial antecedents of BD (Table 3). 52.8% of the patients were euthymic for more

than 1 year since their last episode. Most of them (98.5%) were receiving pharmacological treatment, particularly with mood stabilizers, and 47.9% were in ongoing psychotherapy (Table 4).

3.2. Outcomes according to patients' functional performance

Table 2 shows that 35 patients had low functional performance (GAF score < 60). Concerning demographic aspects, patients with low functioning had a significantly lower socio-economic status ($p < 0.001$, Table 2), with only 14.3% of them receiving a salary (against 46.7% of patients with satisfactory functioning).

A GAF score below 60 was associated with the following bipolar disorder characteristics (Table 3): a manic predominant polarity (57.9% vs. 29.5%, $p = 0.002$) as well as a manic polarity of the first episode (49.6% vs. 21.8%, $p = 0.006$), presence of psychotic symptoms during the last episode (50.6% vs. 25.1%, $p = 0.005$), higher CGI-BP ($p = 0.011$) YMRS and BDRS scores ($p = 0.001$ and $p < 0.001$), positive history of comorbid addiction ($p = 0.016$) and hospitalization related to BD ($p = 0.02$).

Patients with low functioning had more frequent prescription of second-generation antipsychotics and benzodiazepines and less frequent prescription of anticonvulsants and adjunctive psychotherapy (Table 4). No difference was observed for lithium.

With regard to subsyndromal and residual symptoms, a GAF score below 60 was associated (Table 5) with lower MATHyS total score, indicating more general inhibition (96.7 ± 17.9 vs. 102.2 ± 15.5 , $p = 0.05$), higher degrees of morningness (CSM total score = 34.3 ± 4.6 vs. 32.7 ± 3.9 , $p = 0.023$) and sexual dysfunction (ASEX total score = 19.3 ± 5.7 vs. 16.9 ± 5.4 , $p = 0.014$).

Last-month self-evaluations, based on 9-points VAS found that patients with low functioning perceived more cognitive and stigma complaints (Table 5). They perceived higher and significant social stigmatization (5.6 ± 3.2 vs. 2.5 ± 2.2 , $p < 0.001$) and familial stigma (3.5 ± 2.6 vs. 2.7 ± 2.3 , $p = 0.044$), more emotional lability (3.9 ± 2.5 vs. 3.2 ± 2.1 , $p = 0.042$) and more emotional anesthesia (4.1 ± 2.6 vs. 3.2 ± 2.2 , $p = 0.017$), and worse impairment of their planning ability (4.8 ± 2.9 vs. 3.2 ± 2.3 , $p < 0.001$) and psychomotor retardation (4.2 ± 2.7 vs. 3.2 ± 2.3 , $p < 0.001$).

4. Discussion

In this naturalistic sample, euthymic bipolar patients with low and satisfactory levels of functioning differ in terms of socio-demo-

Table 2
Demographic characteristics of the study sample. Comparison between patients with GAF scores < 60 and ≥ 60 .

	Total	GAF < 60	GAF ≥ 60	p^*
Number of patients	525	35	490	
Age (years)	47.8 ± 12.8	50.9 ± 10.7	47.5 ± 12.9	0.132
Sex (% males)	39.8%	40.3%	39.7%	0.950
Body mass index (kg/m^2)	26.0 ± 5.2	27.1 ± 5.0	25.9 ± 5.2	0.183
Accommodation				0.434
Living at home in couple (%)	50.6	41.7	51.2	
Living at home alone (%)	40.3	43.6	40.1	
Hosted by friends or family (%)	8.8	14.7	8.3	
Institution (%) ^a	0.4	0.0	0.4	
Socio-economic status				< 0.001
Receives a salary(%)	44.5	14.3	46.7	
Receives a pension (%) ^b	51.6	82.8	49.4	
No resource(%)	3.9	2.9	3.9	

Values are given as mean \pm SD or as % of patients.

^a Retirement home.

^b Pension of unemployment, retirement or invalidity.

* Statistical significance between patients with GAF scores < 60 and ≥ 60 ANOVA or Pearson's Chi-2 test.

Table 3
Clinical characteristics of patients with GAF scores < 60 and ≥ 60.

	Total	GAF < 60	GAF ≥ 60	<i>p</i> *
Number of patients	525	35	490	
GAF score	75.85 ± 11.8			
BD-1/BD-2 (%/%)	59.0/41.0	68.4/31.6	58.3/41.7	0.240
Age at onset of BD (years)	29.3 ± 11.1	32.3 ± 10.2	29.1 ± 11.2	0.135
Age at diagnosis (years)	36.4 ± 11.7	36.7 ± 10.1	36.4 ± 11.8	0.887
Age at treatment (years) ^a	37.0 ± 12.1	36.7 ± 10.0	37.0 ± 12.2	0.905
Longest euthymic period (months)	40.5 ± 46.3	40.9 ± 40.6	40.5 ± 46.7	0.965
Hospitalization related to BD	3.6 ± 5.6	6.6 ± 6.6	3.4 ± 5.4	0.002
Family history of BD (% patients) ^b	30.1%	14.3%	31.2%	0.035
Predominant polarity of BD				0.002
Manic (% patients)	31.4%	57.9%	29.5%	
Depressive (% patients)	57.3%	31.8%	59.1%	
Not specified (% patients)	11.3%	10.2%	11.4%	
First mood episode				0.006
Manic (% patients)	23.6%	49.6%	21.8%	
Depressive (% patients)	57.9%	48.6%	58.6%	
Hypo-manic (% patients)	5.9%	0%	6.4%	
Mixed (% patients)	7.3%	0%	7.8%	
Unknown (% patients)	5.2%	1.8%	5.4%	
Last mood episode				0.001
Manic (% patients)	21.9%	45.9%	20.2%	
Depressive (% patients)	55.5%	25.3%	57.7%	
Hypo-manic (% patients)	11.3%	16.9%	10.9%	
Mixed (% patients)	11.3%	12.0%	11.3%	
With psychotic features (% patients)	26.8%	50.6%	25.1%	0.005
Rapid cycle (% patients)	8.6%	15.8%	8.1%	0.097
Comorbidities				
Past comorbidities (% patients)				
Substance abuse or dependence	34.2%	52.9%	32.9%	0.016
Alcohol abuse	27.4%	49.2%	25.8%	0.003
Alcohol dependence	10.3%	16.9%	9.9%	0.157
Current comorbidities				
Smokers	38.3%	46.2%	37.7%	0.319
Substance abuse or dependence	13.3%	20.8%	12.7%	0.194
Anxiety disorders	28.0%	34.5%	27.6%	0.373
Somatic (diabetes, dyslipidemia, thyroid dysfunction,...)	29.5%	36.2%	29.0%	0.377
CGI-BP (% patients)				0.011
Normal, borderline mentally ill (%)	5.4	0	5.8	
Mildly or moderately ill (%)	35.7	17.6	37	
Markedly, severely, extremely ill (%)	58.9	82.4	57.2	
BDRS total score	4.3 ± 2.4	5.7 ± 2.2	4.2 ± 2.4	0.001
YMRS total score	1.6 ± 1.8	2.6 ± 2.2	1.5 ± 1.7	< 0.001

Values are given as mean ± SD or as % of patients.

BD=bipolar disorder; GAF=Global Assessment of Functioning; CGI-BP=Clinical Global Impression for Bipolar illness; BDRS=Bipolar Depression Rating Scale; YMRS=Young Mania Rating Scale.

^a With mood stabilizers.

^b First-degree relatives with BD.

* Statistical significance between patients with GAF scores < 60 and ≥ 60 (ANOVA or Pearson's Chi-2 test).

graphic aspects, clinical presentation of BD and therapeutic characteristics (Table 6). In particular, residual symptoms were observed more frequently in euthymic patients with low functioning.

Our study differs from most previous ones by the fact that residual symptoms were assessed through self- and hetero-evaluation methods. Such previous clinical studies showed poor functional performance in 30–60% of euthymic bipolar patients, associated with residual symptoms, particularly impaired cognitive function (Sanchez-Moreno et al., 2009b). This contrasts with the 7% of low functioning patients in our population sample. The difference cannot be explained by the selection criteria (YMRS rating score, BDRS rating score and duration of the euthymia period) because we used similar selection criteria to the study of Martinez-Aran et al. (2007), who found 40% of euthymic bipolar patients with GAF rating score < 60. The discrepancies between the studies may be consequences of the different designs, inclusion criteria and statistical analyses. We are also dealing with outpatients treated in everyday

practice by physicians representative of the French psychiatrists in comparison with patients included in specialized program who may be more severe. Some characteristics of our population are consistent with this interpretation: they were patients with higher functioning (mean GAF score=75.85 ± 11.8) and employment (44.5%), who were treated early with mood stabilizers (mean=6 months after BD diagnosis), were in psychotherapy (47.9%) and had a rather low prevalence of substance abuse or dependence (13.3%).

4.1. Clinical characteristics of euthymic bipolar patients with low functioning

In our euthymic bipolar patients, low functioning was mainly associated with a manic polarity of the first episode, manic predominant polarity, psychotic symptoms and history of addictive comorbidities. This confirms and extends some previous studies showing that the number of previous manic episodes is a

predictor of poor interpersonal functioning and cognitive deficits (López-Jaramillo et al., 2010; Rosa et al., 2009), suggesting a neurotoxic effect of manic episodes.

The presence of psychotic symptoms during the last episode was two times more frequent in low functioning patients. This is in line with a recent study showing that acute psychosis in BD

was associated with more intense residual symptoms, cognitive impairment and altered functional recovery (Levy et al., 2013). These authors suggested that a mood episode with psychotic symptoms indicated a more vulnerable psychiatric state. Another study showed that neurocognitive dysfunction was determined more by the history of psychosis (BD and schizophrenia) than by the diagnostic category, thus supporting the importance of a dimensional approach in the management of patients (Simonsen et al., 2011).

Consistent with previous findings, a history of psychoactive substance abuse (especially alcohol abuse) or dependence was significantly higher in patients with low functioning (Cardoso et al., 2008; Pollack et al., 2000; Sanchez-Moreno et al., 2009a; Singh et al., 2005; Weiss et al., 2005; Winokur et al., 1995). This can be due to the direct and chronic neurotoxic effects of psychoactive substances that induce significant cognitive impairment and low functioning (Adams et al., 1993; Levy et al., 2008). Alternatively, addictive comorbidity may be a manifestation of severe BD, which is associated in turn with poor functioning (Kessing, 1998; Zubieta et al., 2001).

In contrast with previous studies (Goldstein et al., 2009; Hajek et al., 2005; Perlis et al., 2009; Zimmerman et al., 2012) other clinical variables such as rapid cycles, current comorbidities or age at BD onset were not significantly different between patients with

Table 4
Pharmacological and non-pharmacological treatments.

	Total	GAF < 60	GAF ≥ 60	p*
Number of patients	525	35	490	
Pharmacological treatment (% patients)				
Lithium	27.5%	23.4%	27.8%	0.575
Anticonvulsants	48.5%	32.4%	49.6%	0.049
Neuroleptics	7.2%	11.2%	7.0%	0.307
Atypical antipsychotics	49.6%	78.4%	47.6%	< 0.001
Antidepressants	35.3%	45.3%	34.5%	0.2
Benzodiazepines	25.2%	42.1%	24%	0.017
Psychotherapy (% patients)	47.9%	25.0%	49.6%	0.005

* Statistical significance between patients with GAF scores < 60 and ≥ 60 (Pearson's Chi-2 test).

Table 5
Self-evaluation of subsyndromal and residual symptoms by euthymic bipolar patients with GAF scores < 60 and ≥ 60.

	Total	GAF < 60	GAF ≥ 60	p*
Number of patients	525	35	490	
MATHyS total score ^a	101.8 ± 15.7	96.7 ± 17.9	102.2 ± 15.5	0.05
CSM total score	32.8 ± 3.9	34.3 ± 4.6	32.7 ± 3.9	0.023
PSQI total score	6.0 ± 3.8	7.2 ± 4.7	5.9 ± 3.7	0.051
ASEX total score	17.0 ± 5.5	19.3 ± 5.7	16.9 ± 5.4	0.014
Last-month evaluation ^a				
Family stigma	2.8 ± 2.3	3.5 ± 2.6	2.7 ± 2.3	0.044
Socio-professional stigmatization	2.7 ± 2.4	5.6 ± 3.2	2.5 ± 2.2	< 0.001
Emotional hyper-reactivity	3.5 ± 2.3	4.0 ± 2.3	3.4 ± 2.3	0.136
Emotional anesthesia	3.2 ± 2.2	4.1 ± 2.6	3.2 ± 2.2	0.017
Emotional lability	3.2 ± 2.2	3.9 ± 2.5	3.2 ± 2.1	0.042
Non-compliance	1.8 ± 1.5	2.3 ± 2.0	1.8 ± 1.5	0.084
Discontinue or change treatment	1.9 ± 1.9	2.3 ± 2.0	1.9 ± 1.9	0.165
Memory dysfunction	3.9 ± 2.6	4.2 ± 2.7	3.9 ± 2.5	0.415
Impaired concentration	3.6 ± 2.3	4.3 ± 2.5	3.5 ± 2.3	0.068
Psychomotor retardation	3.3 ± 2.4	4.2 ± 2.7	3.3 ± 2.3	0.032
Impairment of planning ability	3.3 ± 2.4	4.8 ± 2.9	3.2 ± 2.3	< 0.001

Values are given as mean ± SD or as % of patients.

GAF=Global Assessment of Functioning; MATHyS=Multidimensional Assessment of Thymic States; CSM=Composite Scale of Morningness; PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index; ASESEX=Arizona Sexual Experiences Scale.

* Statistical significance between patients with GAF scores < 60 and ≥ 60 (ANOVA).

^a Maximum rating scores: MATHyS=200 (higher scores indicate general excitation, lower scores indicate general inhibition); CSM=55 (higher degrees of morningness); PSQI=21(worst quality); ASESEX=30 (highest sexual dysfunction); last-month evaluation=1 (best condition) to 9 (worst condition).

Table 6
Outcomes associated with poor functioning in patients with bipolar disorder.

Socio-demographic aspects	Unemployment
Clinical characteristics of BD	Predominant manic polarity (first manic episode, last episode) Psychotic symptoms Severity of BD Substance abuse and/or dependence (particularly alcohol)
Therapeutic profile	Preferential use of second-generation antipsychotics and/or benzodiazepines Lower adjunctive psychotherapy
Residual symptoms in euthymic phase	Depressive or manic subsyndromal symptoms Disruption of circadian rhythms Sexual dysfunction General inhibition, emotional anesthesia, emotional lability Perceived cognitive dysfunction (psychomotor retardation, planning ability) Socio-professional and family stigma

low and satisfactory level of functioning. Both the sampling strategy applied in the present study and power considerations may account for these discrepancies.

4.2. Therapeutic aspects of patients with low functioning

Improving clinical symptoms with medication can obviously improve functioning. However, it is difficult to interpret the pharmacological profile of low functioning patients: they receive second-generation antipsychotics more frequently (and less frequently anticonvulsants). This suggests that second-generation antipsychotics are more prescribed in patients with low functioning. This could be related to the fact that these patients have characteristics associated with the atypical antipsychotic profile of efficacy (manic polarity and psychotic symptoms). We acknowledge the fact that sedative or cognitive side effects of second-generation antipsychotics may also play a role in functioning. However, no major impact on cognition and functioning has been reported with second-generation antipsychotics with only two studies found underperformance in cognitive measures in euthymic patients with second-generation antipsychotics (Jamrozinski et al., 2009; Torrent et al., 2011). Multi-variate analysis of the association of psychotic symptoms and functioning including second-generation antipsychotics prescription as a covariate could not be performed due to a complex treatment matrix. Furthermore, long-term studies are needed in patients with stable BD to better understand the impact of second-generation antipsychotics on neurocognitive functioning (Dias et al., 2012).

An interesting observation is that low functioning patients are less frequently under psychotherapy. This is consistent with the idea that the absence of psychotherapy (in combination with medication) may be a predictive factor of low functioning or that patients with satisfactory functioning are more frequently under psychotherapy. Adjunctive psychotherapy enhances the functional outcomes of bipolar patients and some specific psychotherapy, such as cognitive-behavioural therapy or group psychoeducation, appears to be most effective during the period of recovery (Miklowitz, 2008).

4.3. Residual symptoms in patients with low functioning

Residual symptoms associated with low functioning included mood subsyndromal symptoms, emotional dysregulation (especially emotional anesthesia and lability), disruption of circadian rhythms, sexual dysfunction, stigma and perceived cognitive deficits (especially impaired executive function and psychomotor retardation).

Most studies on residual symptoms in bipolar disorder identified mood subsyndromal symptoms (and cognitive dysfunction) as clinical outcome(s) associated with impaired functioning (Bonnin et al., 2010; Sanchez-Moreno et al., 2009b). We confirmed that subsyndromal depressive and manic symptoms have a negative effect on functioning, even in our sample of patients selected using “strict criteria” for euthymia (BDRS \leq 8; YMRS $<$ 8 over a period of at least 6 months). These results are clearly consistent with previous studies that use less strict criteria for euthymia (Bauer et al., 2001; Frye et al., 2006; Montoya et al., 2010; Rosa et al., 2009; Tohen et al., 2006). Our results also suggest that even very few or low levels of subsyndromal mood symptoms may be associated with impaired functioning. Consequently, total symptomatic remission is an important therapeutic target for functional recovery of euthymic bipolar patients.

A recent study identifies the residual depressive symptomatology (and not the residual manic symptomatology) as a main factor associated with lower adherence in bipolar patients without current mood episodes and without substance use disorder (Belzeaux et al., 2013). In our sample, we did not find a lower adherence (non-compliance or discontinuation/change treatment) in patients with low functioning. Our definition of euthymia based

on symptomatic remission criteria of a mood episode (and not syndromal remission) could explain this absence of difference.

The complex clinical presentation of bipolar disorder hampers the assessment of impaired functioning. In our study, cognitive deficits perceived by the patients, such as memory dysfunction or impaired concentration, were not significantly different between groups. Conversely, several other studies, using neuropsychological tests, found verbal memory and attention deficits in euthymic bipolar patients (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Martinez-Aran et al., 2007; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). A possible interpretation of this observation is that patients tend to underestimate their cognitive impairment and its functional impact due to a lack of information or because they have developed coping strategies to avoid situations associated with failure to complete a task. Psychoeducation and cognitive remediation programs should include sessions on residual symptoms and functioning to help patients to better identify their difficulties and to work on a personalized program.

A major finding of our study is the possible link between disrupted circadian rhythm and functioning. These further demonstrate that rhythm therapies are a major aspect of the treatment program of BD, not only for relapse prevention but also for functioning. In a recent review, Boland and Alloy (2013) highlighted that sleep disruption and neurocognitive impairment could be independent endophenotypes of BD. Sleep disruption and neurocognitive deficits are perhaps within a unique sleep and neurocognitive-specific endophenotype. Therefore, it is difficult to consider separately each variable susceptible to inducing function impairment.

4.4. Limitations

A main limitation of our study was to use an arbitrary GAF cut-off score (60) to separate bipolar patients in two groups (low and satisfactory functioning). This was the choice of previous studies (Martinez-Aran et al., 2007; Rosa et al., 2009) and we used the same cut-off, in order to facilitate comparisons. The other limitations were the small number of low functioning patients and the systematic test of every variables that may induce an inflation of type I error.

5. Conclusions

BD is not only a cycling but also a chronic disorder frequently associated with a major impact on functioning. The present observational study indicates that the prevalence of these functional impacts may vary according to the sampling procedure. Several aspects of the so-called “residual symptoms” (depressive or manic subsyndromal symptoms, disruption of circadian rhythms, perceived cognitive dysfunction, sexual dysfunction...) are associated with functional impairment and may represent specific treatment targets. In particular, the observed differences between self-evaluation and interview emphasize the need to help patients to be aware of their symptoms and their functioning. Here again a personalized approach through specific psychotherapeutic programs may lead to more efficient support by the clinician.

Role of funding source

This study was sponsored by Bristol-Myers Squibb, France, and Otsuka Pharmaceuticals France SAS. The funds had no influence on the study design, data analysis and collection, or publication of the report.

Conflict of interest

Ludovic Samalin has received honoraria for conferences and consulting from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck and Otsuka. Pierre-Michel Llorca declares grants, consulting, expertise and conferences from AstraZeneca, Eli Lilly, Lundbeck and Otsuka. Bruno Giordana has received honoraria for conferences

from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lundbeck and Medtronic. Vanessa Milhiet has received honoraria for consulting from Bristol-Myers Squibb. Liova Yon has received honoraria for conferences and consulting from Bristol-Myers Squibb and Euthérapie. Wissam El-Hage has received honoraria for conferences and consulting from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka and Servier. Philippe Courtet declares grants, consulting, expertise and conferences from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Euthérapie, Janssen-Cilag, Lundbeck and Otsuka. Franck Bellivier declares grants, consulting, expertise and conferences from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Euthérapie, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis and the European Space Agency.

Acknowledgments

We are greatly indebted to ICTA France (Fontaine-les-Dijon, France) for participation in the study follow-up and statistical analysis.

References

- Adams, K.M., Gilman, S., Koeppe, R.A., Kluijn, K.J., Brunberg, J.A., Dede, D., Berent, S., Kroll, P.D., 1993. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol: Clin. Exp. Res.* 17, 205–210.
- Altshuler, L.L., Post, R.M., Black, D.O., Keck, P.E.J., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Grunze, H., Kupka, R.W., Leverich, G.S., Mcelroy, S.L., Walden, J., Mintz, J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1551–1560.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., Van Os, J., 2008. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 38, 771–785.
- Azorin, J.M., Kaladjian, A., Besnier, N., Adida, M., Hantouche, E., Lancreon, S., Akiskal, H., 2010. Suicidal behaviour in a French Cohort of major depressive patients: characteristics of attempters and nonattempters. *J. Affect. Disord.* 123, 87–94.
- Bauer, M.S., Kirk, G.F., Gavin, C., Williford, W.O., 2001. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J. Affect. Disord.* 65, 231–241.
- Belzeaux, R., Correard, N., Boyer, L., Etain, B., Loftus, J., Bellivier, F., Bougerol, T., Courtet, P., Gard, S., Kahn, J.P., Passerieux, C., Leboyer, M., Henry, C., Azorin, J.M., 2013. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: results from the FACE-BD cohort. *J. Affect. Disord.* 151, 1009–1015.
- Berk, M., Malhi, G.S., Mitchell, P.B., Cahill, C.M., Carman, A.C., Hadzi-Pavlovic, D., Hawkins, M.T., Tohen, M., 2004. Scale matters: the need for a Bipolar Depression Rating Scale (BDRS). *Acta Psychiatr. Scand.* 422 (Suppl.), 39–45.
- Boland, E.M., Alloy, L.B., 2013. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin. Psychol. Rev.* 33, 33–44.
- Bonaiuti-Pellié, C., Arveux, P., Billette De Villemeur, A., Dantchev, N., Elbaz, A., Fabre-Guillemin, E., Fresson, J., Saura, C., Saurel-Cubizolles, M.-J., Serre, J.-L., Simon, D., Stucker, I., Thélot, B., Tubert-Bitter, P., Zureik, M., 2009. Traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé. *Med. Sci.* 25, 93–98.
- Bondolfi, G., Jermann, F., Rouget, B.W., Gex-Fabry, M., Mcquillan, A., Dupont-Willemin, A., Aubry, J.M., Nguyen, C., 2010. Self- and clinician-rated Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: evaluation in clinical practice. *J. Affect. Disord.* 121, 268–272.
- Bonnin, C.M., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J. Affect. Disord.* 113, 1–20.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J., 1989. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213.
- Caci, H., Nadalet, L., Staccini, P., Myquel, M., Boyer, P., 1999. Psychometric properties of the French version of the Composite Scale of Morningness in adults. *Eur. Psychiatry* 14, 284–290.
- Cardoso, B.M., Kauer Sant'anna, M., Dias, V.V., Andreazza, A.C., Ceresér, K.M., Kapczinski, F., 2008. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol* 42, 451–457.
- D.R.E.E.S., 2013. Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Les Soins de Psychiatrie. Les Bases Eco-santé en Ligne. (<http://www.ecosante.fr/>).
- Dias, V.V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-De-Souza, M.G., Moreno, R.A., Figueira, M.L., Machado-Vieira, R., Vieta, E., 2012. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr. Scand.* 126, 315–331.
- Dickerson, F.B., Boronow, J.J., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Cole, S., Yolken, R.H., 2004. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr. Serv.* 55, 54–58.
- Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemüller, F., Riedel, M., Emanuel Severus, W., Langosch, J., Engel, R.R., Möller, H.-J., Grunze, H.C., 2008. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord.* 10, 877–887.
- Elgie, R., Morselli, P.L., 2007. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. *Bipolar Disord.* 9, 144–157.
- Fagioli, A., Kupfer, D.J., Masalehdan, A., Scott, J.A., Houck, P.R., Frank, E., 2005. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 7, 281–285.
- Favre, S., Jm, Aubry, Gex-Fabry, M., Ragama-Pardos, E., Mcquillan, A., Bertschy, G., 2003. Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS). *Encephale* 29, 499–505.
- Frye, M.A., Yatham, L.N., Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Ketter, T.A., Suppes, T., Adams, B.E., Thompson, T.R., 2006. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1721–1728.
- Goldstein, T.R., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, B.I., Gill, M.K., Esposito-Smythers, C., Ryan, N.D., Strober, M.A., Hunt, J., Keller, M., 2009. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J. Affect. Disord.* 114, 174–183.
- Grant, S., Aitchison, T., Henderson, E., Christie, J., Zare, S., McMurray, J., Dargie, H., 1999. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analog scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest* 116, 1208–1217.
- Hajek, T., Slaney, C., Garnham, J., Ruzickova, M., Passmore, M., Alda, M., 2005. Clinical correlates of current level of functioning in primary care-treated bipolar patients. *Bipolar Disord.* 7, 286–291.
- Hall, R.C., 1995. Global assessment of functioning: a modified scale. *Psychosomatics* 36, 267–275.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hammen, C., Gitlin, M., Altshuler, L., 2000. Predictors of work adjustment in bipolar I patients: a naturalistic longitudinal follow-up. *J. Consult. Clin. Psychol.* 68, 220–225.
- Henry, C., M'baïlara, K., Mathieu, F., Poinot, R., Falissard, B., 2008. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry* 8, 82.
- Henry, C., M'baïlara, K., Poinot, R., Falissard, B., 2007. Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (MATHyS). *Encephale* 33, 768–774.
- Jamrozinski, K., Gruber, O., Kemmer, C., Falkai, P., Scherk, H., 2009. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 119, 365–374.
- Kaya, E., Aydemir, Ö., Selcuk, D., 2007. Residual symptoms in bipolar disorder: the effect of the last episode after remission. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 1387–1392.
- Keck, P.E., Mcelroy, S.L., Strakowski, S.M., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Bourne, M.L., Haggard, P., 1998. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am. J. Psychiatry* 155, 646–652.
- Kessing, L.V., 1998. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol. Med.* 28, 1027–1038.
- Levy, B., Medina, A.M., Weiss, R.D., 2013. Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: a comparative longitudinal study. *Compr. Psychiatry* 54, 618–626.
- Levy, B., Monzani, B.A., Stephansky, M.R., Weiss, R.D., 2008. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res.* 161, 28–35.
- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Vieta, E., 2010. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 12, 557–567.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113.
- Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E.D., Perinot, L., Strejilevich, S.A., 2009. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J. Affect. Disord.* 116, 37–42.
- McGahuey, C.A., Gelenberg, A.J., Laukes, C.A., Moreno, F.A., Delgado, P.L., Mcknight, K.M., Manber, R., 2000. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J. Sex Marital Ther.* 26, 25–40.
- Michalak, E., Livingston, J.D., Hole, R., Suto, M., Hale, S., Haddock, C., 2011. 'It's something that I manage but it is not who I am': reflections on internalized stigma in individuals with bipolar disorder. *Chronic Illn.* 7, 209–224.
- Miklowitz, D.J., 2008. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am. J. Psychiatry* 165, 1408–1419.
- Montoya, A., Tohen, M., Vieta, E., Casillas, M., Chacón, F., Polavieja, P., Gilaberte, I., 2010. Functioning and symptomatic outcomes in patients with bipolar I disorder in syndromal remission: a 1-year, prospective, observational cohort study. *J. Affect. Disord.* 127, 50–57.
- Nuss, P., De Carvalho, W., Blin, P., Arnaud, R., Filipovics, A., Loze, J.Y., Dillenschneider, A., 2012. Treatment practices in the management of patients with bipolar disorder in France. *The TEMPPPO study. Encephale* 38, 75–85.

- Perlis, R.H., Dennehy, E.B., Miklowitz, D.J., Delbello, M.P., Calabrese, J.R., Ametrano, R.M., Wisniewski, S., Bowden, C.L., Thase, M.E., Nierenberg, A.A., Sachs, G., 2009. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord.* 11, 391–400.
- Pollack, L.E., Cramer, R.D., Varner, R.V., 2000. Psychosocial functioning of people with substance abuse and bipolar disorders. *Subst. Abuse* 21, 193–203.
- Ramirez, A., Ekselius, L., Ramklint, M., 2008. Axis V – Global Assessment of Functioning Scale (GAF), further evaluation of the self-report version. *Eur. Psychiatry* 23, 575–579.
- Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 105–115.
- Rosa, A.R., Bonnin, C.M., Mazzarini, L., Amann, B., Kapczinski, F.P., Vieta, E., 2009. Clinical predictors of interpersonal functioning in patients with bipolar disorder. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 2, 83–88.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Salameo, M., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2008. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother. Psychosom.* 77, 390–392.
- Rush, A.J., Carmody, T.J., Ibrahim, H.M., Trivedi, M.H., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Crismon, M.L., Toprac, M.G., Kashner, T.M., 2006. Comparison of self-report and clinician ratings on two inventories of depressive symptomatology. *Psychiatr. Serv.* 57, 829–837.
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Colom, F., Scott, J., Tabares-Seisdedos, R., Sugranyes, G., Torrent, C., Daban, C., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Franco, C., González-Pinto, A., Ayuso-Mateos, J.L., Vieta, E., 2009a. Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J. Clin. Psychiatry* 70, 1120–1127.
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., Ayuso-Mateos, J.L., 2009b. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother. Psychosom.* 78, 285–297.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A.B., Engh, J.A., Faerden, A., Jónsdóttir, H., Ringen, P.A., Opjordsmoen, S., Melle, I., Friis, S., Andreassen, O.A., 2011. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr. Bull.* 37, 73–83.
- Singh, J., Mattoo, S.K., Sharan, P., Basu, D., 2005. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disord.* 7, 187–191.
- Smith, C.S., Reilly, C., Midkiff, K., 1989. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J. Appl. Psychol.* 74, 728–738.
- Spearing, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., Brandt, D., Nolen, W., 1997. Modification of the Clinical Global Impression (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.* 73 (3), 159–171.
- Strakowski, S.M., Keck, P.E., Mcelroy, S.L., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Kmetz, G.F., Upadhyaya, V.H., Tugrul, K.C., Bourne, M.L., 1998. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 49–55.
- Thomé, E.S., Dargél, A.A., Migliavacca, F.M., Potter, W.A., Jappur, D.M.C., Kapczinski, F., Ceresér, K.M., 2012. Stigma experiences in bipolar patients: the impact upon functioning. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* 19, 665–671.
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Nolen, W.A., Vieta, E., Kapczinski, F., Goodwin, G.M., Suppes, T., Sachs, G.S., Chengappa, K.R., Grunze, H., Mitchell, P.B., Kanba, S., Berk, M., 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 11, 453–473.
- Tohen, M., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Lin, D., Forrester, T.D., Sachs, G.S., Koukopoulos, A., Yatham, L., Grunze, H., 2006. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br. J. Psychiatry* 189, 515–519.
- Tohen, M., Greenfield, S.F., Weiss, R.D., Zarate, C.A.J., Vagge, L.M., 1998. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harv. Rev. Psychiatry* 6, 133–141.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Amann, B., Balanzá-Martínez, V., Del Mar Bonnin, C., Cruz, N., Franco, C., Tabarés-Seisdedos, R., Vieta, E., 2011. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr. Psychiatry* 52, 613–622.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 434, 17–26.
- Vázquez, G.H., Kapczinski, F., Magalhaes, P.V., Córdoba, R., Lopez Jaramillo, C., Rosa, A.R., Carmona, Sanchez De, Tohen, M., M., 2011. Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 130, 323–327.
- Weiss, R.D., Ostacher, M.J., Otto, M.W., Calabrese, J.R., Fossey, M., Wisniewski, S.R., Bowden, C.L., Nierenberg, A.A., Pollack, M.H., Salloum, I.M., Simon, N.M., Thase, M.E., Sachs, G.S., 2005. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J. Clin. Psychiatry* 66, 730–735.
- Wingo, A.P., Harvey, P.D., Baldessarini, R.J., 2009. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.* 11, 113–125.
- Winokur, G., Coryell, W., Akiskal, H.S., Maser, J.D., Keller, M.B., Endicott, J., Mueller, T., 1995. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am. J. Psychiatry* 152, 365–372.
- World Health Organization, 2008. The Global Burden of Disease: 2004 Update. WHO Press, Geneva, Switzerland p. 37.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Zarate, C.A.J., Tohen, M., Land, M., Cavanagh, S., 2000. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr. Quat.* 71, 309–329.
- Zimmerman, M., Martinez, J.H., Young, D., Chelminski, I., Dalrymple, K., 2012. Sustained unemployment in psychiatric outpatients with bipolar depression compared to major depressive disorder with comorbid borderline personality disorder. *Bipolar Disord.* 14, 856–862.
- Zubieta, J.-K., Huguelet, P., O'neil, R.L., Giordani, B.J., 2001. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res.* 102, 9–20.

Original Article

Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder

Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca P-M. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder.

Bipolar Disord 2016; 18: 164–173. © 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Objectives: The aims of the present study were to confirm the impact of residual symptoms on overall functioning in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder in real-life conditions and to explore the relationship between residual symptoms and specific areas of functional impairment.

Methods: This was a multicenter, cross-sectional, non-interventional study of euthymic outpatients with bipolar disorder. The Functioning Assessment Short Test was used to assess overall and specific domains of functioning (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure time). Various residual symptoms were assessed (residual mood symptoms, emotional dysregulation, sleep and sexual disorders, stigma, and perceived cognitive impairment). Logistic regression was used to determine the best model of association between functional domains and residual symptoms.

Results: Almost half of the 468 patients included (42%) had poor overall functioning. Residual depressive symptoms appeared to have an impact on overall functioning and in nearly all areas of functioning. In addition, specific residual symptoms had significantly more negative effects on some domains of functioning in euthymic patients with bipolar disorder (residual manic symptoms and occupational stigma on autonomy, emotional inhibition on occupational functioning, residual manic symptoms on financial issues, family stigma on interpersonal relationships, and sexual function and occupational stigma on leisure time).

Conclusions: Our findings highlight the importance of evaluating overall functioning in clinical practice as well as functional domains. They also indicate that some residuals symptoms in patients with bipolar disorder should be targeted in personalized treatment plans, in order to improve functioning in the domains in which the patient is most impaired.

Ludovic Samalin^a, Ingrid de Chazeron^a, Eduard Vieta^b, Frank Bellivier^c and Pierre-Michel Llorca^a

^aCHU Clermont-Ferrand, University of Auvergne, Clermont-Ferrand, France, ^bBipolar Disorder Unit, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ^cAP-HP, CHU Saint-Louis Lariboisière, Hôpital Fernand Widal, INSERM UMRS 1144, Paris, France

doi: 10.1111/bdi.12376

Key words: areas of functioning – bipolar disorder – domains of functioning – functioning – overall functioning – residual symptoms

Received 14 August 2015, revised 16 November 2015, revised and accepted for publication 30 December 2015

Corresponding author:
Ludovic Samalin
Centre Hospitalier et Universitaire
Service de Psychiatrie B
58 rue Montalembert
63000 Clermont-Ferrand
France
Fax: +33-473-752-126
E-mail: lsamalin@chu-clermontferrand.fr

According to the World Health Organization, bipolar disorder (BD) is among the leading causes of years lost due to disability (1). A number of studies have shown that a substantial proportion of patients with BD (30–60%) in clinical remission are living with significant functional impairment (2).

Most previous studies assessed factors associated with overall functional impairment without determining their relative importance to different domains of functioning. Identification of factors related to a specific domain of disability during the euthymic period is, however, of interest as it would

enable clinicians to define more specific treatment goals and target the domains where functioning is most impaired.

Several studies have demonstrated that residual and/or subsyndromal symptoms affect the overall psychosocial functioning of euthymic patients with BD. Cognitive impairment and depressive subsyndromal symptoms have been the most widely studied (3). Various reports have suggested that cognitive impairments during euthymic periods (especially attention/processing speed, verbal memory, and executive function) were associated with poor overall functioning and disability in patients with BD (3–15). There is also strong evidence that residual depressive symptoms have a negative impact on global psychosocial functioning (10, 16–21). Other residual symptoms, such as sleep disorders, disruption of the circadian rhythm, emotional dysregulation, sexual dysfunction, and stigma, have also been identified, to a lesser extent, as predictors of overall functional impairment in euthymic patients with BD (22–29).

There are important methodological differences among studies evaluating functional impairment, particularly in relation to patient selection criteria, sample size, and instruments used to assess functioning, which have explained some discrepancies in their findings. Most studies have assessed overall functioning and, because of the instruments used (e.g., the Global Assessment Functioning scale), failed to show factors related to the specific areas for optimal functioning.

It is nevertheless plausible to hypothesize that some residual symptoms could be better predictors of specific domains of functional impairment in euthymic patients with BD than others and may thus be interesting therapeutic targets in these patients.

The aims of the present study were: (i) to confirm the impact of residual symptoms on overall functioning and (ii) to explore the relationships between residual symptoms and specific functional impairments in a large sample of euthymic patients with BD in real-life conditions.

Materials and methods

Patients

The present study was based on a sample of 468 adult outpatients with BD from a large multicenter, cross-sectional, non-interventional study conducted in France (22). The procedures followed in the study were approved by an independent national ethics committee and were conducted in

accordance with the revised version of the Helsinki Declaration (1989).

Patients included were adults (≤ 18 years of age) with a diagnosis of bipolar I disorder (BD-I) or bipolar II disorder (BD-II) according to DSM-IV-TR criteria, in a euthymic period. The criteria for euthymia were based on the symptomatic remission criteria defined by the International Society for Bipolar Disorder (ISBD) Task Force (30). Euthymia was strictly defined as a Young Mania Rating Scale (YMRS) score < 8 (31) and a Bipolar Depression Rating Scale (BDRS) score ≤ 8 (32) at least six months after the last acute mood episode.

Exclusion criteria were an inability to understand or complete the self-administered questionnaires and participation in a clinical trial.

Measures

Clinical and sociodemographic characteristics. Clinical and sociodemographic data (age, gender, accommodation, socioeconomic status, age at onset, age at first prescription of a mood stabilizer, predominant polarity of BD, presence of rapid cycling, number of hospitalizations, and family history of BD) were collected through patient interview. Pharmacological treatment was also recorded.

Residual symptoms. Residual mood symptoms were measured using the YMRS and the BDRS. We used more stringent criteria for symptomatic remission than the inclusion criteria; the criterion for residual depressive symptoms was set as a BDRS score > 4 and the criterion for residual manic symptoms was set as a YMRS score ≥ 4 (30, 33–35).

Emotional dysregulation and sleep and sexual disorders were assessed using self-rated questionnaires:

(i) Emotional disturbances were assessed using the Multidimensional Assessment of Thymic States (MATHyS) scale (36). The MATHyS is a 20-item self-rated visual analogue scale used to assess the activation/inhibition level of mood state in five dimensions (emotional reactivity, thought processes, motivation, psychomotor agitation or retardation, and sensory perception) during the previous week. Overall scores range from 0 and 200, with lower scores (< 91) indicating global inhibition and higher scores (> 109) indicating global excitation (37).

(ii) Sleep quality and sleep disturbance were assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale (38). The PSQI assesses seven dimen-

sions of sleep over a one-month period: subjective quality, latency, duration, efficiency, disturbances, use of sleep medication, and daytime dysfunction. It consists of 19 self-rated items and the total score ranges between 0 and 21, with lower scores indicating worse sleep quality. A global PSQI score > 5 was found to yield a diagnostic sensitivity of 89.6% and a specificity of 86.5% in distinguishing good from poor sleepers (38).

(iii) Sexual disorders were assessed using the Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) (39). This rates sexual experience in several areas, including desire, excitement, vaginal lubrication or penile erection, orgasm, and satisfaction from orgasm on a six-point Likert scale. Total ASEX scores range from 5 to 30, and scores ≥ 18 indicate sexual dysfunction (40).

Other residual symptoms experienced by the patients over the previous month (family stigma, occupational stigma, emotional hyperreactivity, emotional inhibition, emotional lability, memory dysfunction, concentration impairment, psychomotor retardation, and impairment of planning ability) were self-assessed using a nine-point visual analogue scale (VAS) [see (22)]. The VAS evaluates the patient's perception of the degree of impairment for each variable (e.g., family and occupational stigma represents the patient's perception of the feeling/attitude of rejection by the family or in their professional relationships; memory dysfunction or concentration impairment represents the patient's perception of cognitive functioning). Subjects are asked to indicate their level of perceived trait impairment between two extreme conditions – an item score of 1 indicates no impairment, whereas a score of 9 indicates the worst impairment. The cutoff point for impairment for each variable was defined as a score ≥ 5 .

Functioning

The French version of the Functioning Assessment Short Test (FAST) was used to assess disability in patients with BD (41). The FAST was developed by the Bipolar Disorder Program in Barcelona and provides an objective evaluation of functioning in six specific areas: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure time (42). It comprises 24 items that assess disability over the previous 15 days. Total scores range from 0 to 72 points, and higher scores indicate greater disability. Overall functional impairment is defined as a FAST total score > 11 . Domain-specific functional impairments are defined with the following cutoff

points: autonomy > 1 , occupational functioning > 1 , cognitive functioning > 2 , financial issues > 1 , interpersonal relationships > 3 , and leisure time > 3 (42).

Statistical analysis

The sample was divided into two groups according to level of functioning (poor and satisfactory). The FAST cutoff points (see section above) were used for overall functioning and specific domains of functioning. Group differences were assessed using the Wilcoxon–Mann–Whitney test. Variables were selected for inclusion in logistic regression modeling when significant at $p < 0.25$ (43, 44), or when considered clinically relevant. A logistic regression was used to determine the best model of the associations between domain of functioning and residual symptoms. The results are presented as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Statistical analyses were performed using SAS 9.3[®] software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All statistical tests were two-tailed and the significance level was set at 5%.

Results

The sample consisted of 468 euthymic patients with BD. The demographic and clinical characteristics of the sample are presented in Table 1.

Impact of residual symptoms on overall functioning

Forty-two percent ($n = 197$) of the patients presented with poor overall functioning (total FAST score > 11). These patients had higher BDRS and YMRS scores, a lower total MATHyS score (reflecting more intense general inhibition), and higher PSQI and ASEX scores, indicating a greater number of sleep and sexual residual symptoms (Table 2).

Self-evaluations over the previous month, using the nine-point VAS, found that patients with poor overall functioning had significantly more family stigma and occupational stigma, emotional disturbance, and perceived cognitive impairment (Table 2).

Impact of residual symptoms on different areas of functioning

BDRS and PSQI scores were significantly higher in groups of patients with functional impairment in all domains of FAST. Mean scores for other residual symptoms were significantly different in groups

Table 1. . Demographic and clinical characteristics of patients (N = 468)

Demographic characteristics	
Age, years, mean \pm SD	47.7 \pm 12.5
Gender, male, n (%)	192 (41.0)
Accommodation, n (%)	
Living alone at home	179 (38.2)
Living at home in a partnership	247 (52.8)
Hosted by friends or family	42 (9.0)
Socioeconomic status, n (%)	
Paid employment	227 (48.5)
Other	241 (51.5)
Clinical characteristics	
Diagnostic type, n (%)	
Bipolar I disorder	268 (57.3)
Bipolar II disorder	200 (42.7)
Age at onset of BD, years, mean \pm SD	29.3 \pm 10.8
Age at first prescription of mood stabilizer, years, mean \pm SD	37.1 \pm 11.9
Predominant polarity of BD, n (%)	
Manic	149 (31.8)
Depressive	265 (56.6)
Not specified	54 (11.5)
Rapid cycling, n (%)	42 (9.0)
No. of hospitalizations, mean \pm SD	3.43 \pm 5.8
Family history of BD, n (%)	145 (31.0)
Current medications, n (%)	
Lithium	134 (28.7)
Anticonvulsant agents	235 (50.2)
Atypical antipsychotic agents	215 (46.2)
Neuroleptic agents	35 (7.5)
Antidepressants	183 (39.1)
Benzodiazepines	129 (27.6)

BD = bipolar disorder; SD = standard deviation.

of patients with functional impairment in certain domains of FAST (Table 3).

As a second step, we performed a logistic regression to assess the contribution of residual symptoms, previously found to be significant, in a model predicting domain-specific functional impairment (defined using FAST subscores) (Fig. 1):

- Residual depressive symptoms (OR = 1.9, 95% CI: 1.3–2.9, $p = 0.002$), manic symptoms (OR = 2.3, 95% CI: 1.4–3.7, $p < 0.001$), and occupational stigma (OR = 2.0, 95% CI: 1.2–3.3, $p = 0.011$) were significant predictors of poor autonomy.
- Residual depressive symptoms (OR = 2.1, 95% CI: 1.4–3.0, $p < 0.001$) and emotional inhibition (OR = 1.7, 95% CI: 1.1–2.5, $p = 0.015$) were significant predictors of poor occupational functioning.
- Residual depressive symptoms (OR = 2.0, 95% CI: 1.3–3.0, $p = 0.001$) and perceived impaired concentration (OR = 2.4, 95% CI: 1.6–3.7, $p < 0.001$) were significant predictors of poor cognitive functioning.
- Residual manic symptoms (OR = 2.7, 95% CI: 1.6–4.6, $p < 0.001$) were significant predictors of financial issues.
- Residual depressive symptoms (OR = 3.6, 95% CI: 2.4–5.4, $p < 0.001$) and family stigma (OR = 1.9, 95% CI: 1.2–3.0, $p = 0.008$) were significant predictors of poor interpersonal relationships.

Table 2. . Residual symptoms and Functioning Assessment Short Test (FAST) scores

	FAST Total (N = 468)	FAST \leq 11 (n = 271)	FAST > 11 (n = 197)	p-value
BDRS total score	4.4 \pm 2.4	3.9 \pm 2.3	5.1 \pm 2.2	<0.001
YMRS total score	1.8 \pm 1.9	1.6 \pm 1.8	2.1 \pm 2.0	0.046
MAThYS total score	95.6 \pm 13.5	96.8 \pm 12.2	93.9 \pm 15.0	0.003
PSQI total score	6.3 \pm 3.7	5.7 \pm 3.3	7.2 \pm 4.0	<0.001
ASEX total score	16.5 \pm 5.8	15.9 \pm 5.2	17.2 \pm 6.5	0.032
VAS scores				
Family stigma	2.8 \pm 2.2	2.4 \pm 2.0	3.2 \pm 2.4	<0.001
Occupational stigma	2.7 \pm 2.3	2.1 \pm 1.8	3.6 \pm 2.7	<0.001
Emotional hyperreactivity	3.6 \pm 2.3	3.3 \pm 2.2	4.1 \pm 2.3	<0.001
Emotional lability	3.4 \pm 2.2	3.1 \pm 2.1	3.7 \pm 2.3	0.007
Emotional inhibition	3.3 \pm 2.2	3.1 \pm 2.1	3.6 \pm 2.2	0.028
Memory dysfunction	3.9 \pm 2.6	3.6 \pm 2.5	4.4 \pm 2.6	0.002
Concentration impairment	3.6 \pm 2.3	3.2 \pm 2.2	4.2 \pm 2.4	<0.001
Psychomotor retardation	3.3 \pm 2.3	2.9 \pm 2.2	3.7 \pm 2.4	<0.001
Impairment in planning ability	3.4 \pm 2.4	3.0 \pm 2.2	3.9 \pm 2.5	<0.001

Cutoff for poor overall functioning: FAST total score > 11. Group comparisons performed using the Wilcoxon–Mann–Whitney test. Values are given as mean \pm standard deviation.

ASEX = Arizona Sexual Experiences Scale; BDRS = Bipolar Depression Rating Scale; MAThYS = Multidimensional Assessment of Thymic States scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS = nine-point visual analogue scale (1 = best condition to 9 = worst condition); YMRS = Young Mania Rating Scale.

Table 3. Residual symptoms and subscores on the Functioning Assessment Short Test (FAST) (N = 468)

	Autonomy		Occupational functioning		Cognitive functioning		Financial issues		Interpersonal relationships		Leisure time	
	≤1	>1	≤1	>1	≤2	>2	≤1	>1	≤3	>3	≤3	>3
BDRS total score	4.0 ± 2.3	5.2 ± 2.2 ^c	3.8 ± 2.3	4.8 ± 2.3 ^c	4.0 ± 2.4	5.2 ± 2.2 ^c	4.2 ± 2.4	5.0 ± 2.2 ^a	3.7 ± 2.3	5.5 ± 2.0 ^c	4.2 ± 2.3	5.8 ± 2.0 ^c
YMRS total score	1.5 ± 1.7	2.4 ± 2.2 ^c	1.6 ± 1.8	2.0 ± 1.9 ^a	1.8 ± 1.9	2.0 ± 2.0	1.7 ± 1.8	2.5 ± 2.1 ^c	1.6 ± 1.8	2.2 ± 2.1 ^b	1.8 ± 1.9	1.9 ± 2.0
MATHyS total score	96.4 ± 13.6	93.7 ± 13.3 ^a	97.4 ± 13.5	94.1 ± 13.4 ^b	95.6 ± 14.3	95.5 ± 11.5	95.5 ± 13.7	95.7 ± 12.9	96.3 ± 13.1	94.4 ± 14.3 ^a	95.8 ± 13.7	92.8 ± 11.5
PSQI total score	5.9 ± 3.5	7.3 ± 4.0 ^c	5.8 ± 3.5	6.8 ± 3.8 ^b	6.0 ± 3.5	7.1 ± 4.0 ^b	6.2 ± 3.7	7.2 ± 3.8 ^a	5.9 ± 3.5	7.2 ± 3.9 ^c	6.1 ± 3.5	8.9 ± 4.8 ^c
ASEX total score	16.4 ± 5.5	16.6 ± 6.5	15.8 ± 5.7	17.0 ± 5.8 ^a	16.1 ± 5.6	17.3 ± 6.2 ^a	16.5 ± 5.7	16.7 ± 6.4	15.8 ± 5.3	17.7 ± 6.4 ^c	16.2 ± 5.7	19.0 ± 5.6 ^b

Cutoffs for functional impairment according to the FAST subscores: autonomy > 1; occupational functioning > 1; Cognitive functioning > 2; financial issues > 1; interpersonal relationships > 3; and leisure time > 3.
 ASEX = Arizona Sexual Experiences Scale; BDRS = Bipolar Depression Rating Scale; MATHyS = Multidimensional Assessment of Thymic States scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; YMRS = Young Mania Rating Scale.
 Values are given as mean ± standard deviation. Statistical significance between groups using the Wilcoxon–Mann–Whitney test: ^ap < 0.05; ^bp < 0.01; ^cp < 0.001.

Residual symptoms and functioning

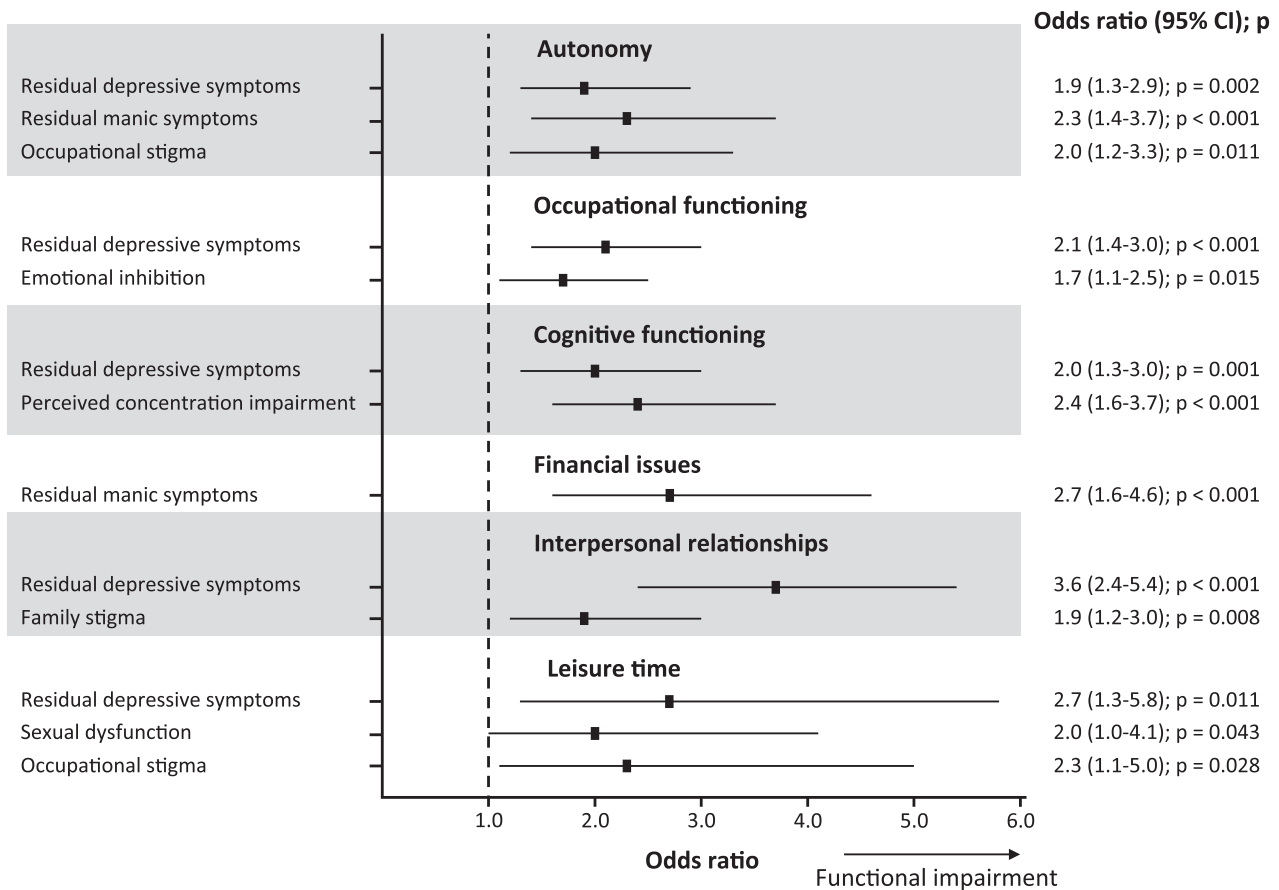


Fig. 1. Residual symptoms significantly associated with specific functional impairments in logistic regression analysis. CI = confidence interval.

- Residual depressive symptoms (OR = 2.7, 95% CI: 1.3–5.8, $p = 0.011$), sexual dysfunction (OR = 2.0, 95% CI: 1.0–4.1, $p = 0.043$), and occupational stigma (OR = 2.3, 95% CI: 1.1–5.0, $p = 0.028$) were significant predictors of poor leisure time.

Discussion

The present study, conducted on a large naturalistic sample of euthymic patients with BD, found that more than 40% experienced functional impairment in real-life conditions. This finding confirms that a substantial proportion of patients with BD have poor psychosocial functioning, even during periods of clinical remission.

Some of the residual symptoms (e.g., residual mood symptoms, emotional dysregulation, sleep disturbance, sexual dysfunction, perceived stigma, and perceived cognitive impairment) significantly contributed to explaining the overall functional impairment in patients with BD in clinical remission. Residual depressive symptoms appeared to have an impact on overall and domain-specific functioning, except for financial issues. In addition,

other residual symptoms had more specific negative effects on some domains of functioning in euthymic patients with BD:

- Residual manic symptoms and occupational stigma were associated with poor autonomy.
- Emotional inhibition was associated with occupational impairment.
- Perceived impaired concentration was associated with cognitive impairment.
- Residual manic symptoms were associated with financial issues.
- Family stigma was associated with poor interpersonal relationships.
- Sexual dysfunction and occupational stigma were associated with poor leisure time.

Most studies on residual symptoms in euthymic patients with BD have identified residual depressive symptoms as one of the main clinical outcomes associated with overall functional impairment (3). Although patients in the present study were selected on the basis of conservative criteria for euthymia (BDRS score ≤ 8 and YMRS score < 8 over a period of at least six months), the results suggest that even mild residual depressive

symptoms may be associated with overall functional impairment.

Our results are consistent with those of other studies that have shown the functional impact of emotional dysregulation (22), sleep disorder (23, 25, 27), sexual dysfunction (24), and stigma (26, 29) in euthymic patients with BD.

One of our most important findings is that some residual symptoms have an impact on specific functional domains, a finding only outlined for residual depressive symptoms, cognitive impairment, and stigma in previous studies. In particular, residual depressive symptoms were found to be strongly associated with impairments in interpersonal and occupational functioning (45, 46), cognitive dysfunction with impairments in cognitive and professional functioning (47), and stigma with impairments in interpersonal, cognitive, and leisure functioning (26, 48, 49). More generally, we found that some residual symptoms were associated with a characteristic pattern of functional impairment.

Unlike residual depressive symptoms, residual manic symptoms were strongly associated with only two impaired functional domains – autonomy and financial issues. Residual manic symptoms probably have a smaller impact on the overall functioning of euthymic patients compared with residual depressive symptoms. Current evidence suggests that poor overall functioning and cognitive impairment can be predicted by manic-predominant polarity and a greater number of manic episodes, and may also be due to a neurotoxic effect (22, 50).

Euthymic patients with BD display emotional dysregulation, and in particular emotional hyperactivity (51, 52), which is associated with overall functional impairment. However, logistic regression analysis in the present study showed a strong relationship between perceived emotional inhibition and impaired occupational functioning. This might have been due to the patients' perception of the impact of emotional inhibition on their functioning (particularly occupational functioning). This is probably more important than the perception of the effect of emotional hyperactivity on their functioning. Amygdala activation in response to emotional stimuli is one of the most replicated brain biomarkers of emotional hyperactivity in patients with BD, and preliminary functional neuroimaging data suggest that mood stabilizers may reduce the activation of the amygdala in response to emotional stimuli in BD (53–55). For this reason, adjusting the medication regime of patients presenting with emotional inhibition may offer an interesting way of reducing

emotional dysregulation and thus improving occupational functioning.

Sexual dysfunction is a well-known clinical symptom of depression (56). However, the assessment of sexual functioning in patients with BD during periods of clinical remission remains a neglected issue in routine practice and there is a lack of evidence concerning its impact on functioning. Interestingly, the present study showed that sexual dysfunction in euthymic patients with BD has a significant negative impact on their quality of leisure time. Hyperprolactinemia is a possible cause of sexual dysfunction in patients undergoing long-term treatment for BD. A recent systematic review concluded that there were differences in the risk of hyperprolactinemia associated with the various drug classes commonly used to manage BD (57). A routine reassessment of the risk–benefit ratio associated with long-term treatment with medications associated with a small rise in serum prolactin levels (e.g., lithium and valproate) is warranted, in order to reduce the prevalence of sexual dysfunction and the subsequent detrimental effect on functioning in patients with BD.

Our findings highlight the importance of evaluating overall functioning in clinical practice as well as in various specific areas of functioning. Certain residual symptoms should be regarded as specific targets of treatment in order to improve functioning in the domains in which the patient is most impaired. Considering this, our findings are in line with a personalized approach to treatment, which has been called *molecular psychopathology* (58), *stratified psychiatry* (59), or *precision psychiatry* (60).

Many scales for measuring functioning in patients with BD are available but most present several limitations (overlap with evaluation of symptoms, ambiguous terminology, assess only overall functioning). The Global Assessment of Functioning scale is the most commonly used and is easy to use, but it suffers from these limitations. By contrast, the routine use of the FAST in patients with BD in clinical remission might enable clinicians to select interventions which target specific functional impairments in order to maximize the improvement in overall functioning.

Functional remediation, a novel neurocognitive intervention designed specifically for patients with BD, has recently been shown to be more effective at improving psychosocial functioning as compared with treatment as usual (61). Similarly to cognitive remediation strategies for schizophrenia, functional remediation appears to be a useful clinical strategy for improving the overall functioning of patients with BD.

Moreover, the residual depressive symptoms of euthymic patients with BD should be targeted using medication or psychosocial interventions (62). In addition to the usual risk of relapse or poor adherence during euthymic periods (63, 64), residual depressive symptoms were strongly associated with impairment in nearly all domains of functioning. Aggressive treatment of residual depressive symptoms will be needed to achieve improvements in functional outcomes.

In addition, managing the residual symptoms most frequently associated with domains of functional impairments might prove to be a useful strategy for achieving functional recovery. For instance, interventions intended to reduce or prevent family and occupational stigma could improve autonomy and interpersonal relationships. Optimizing the treatment of residual manic symptoms might help patients with financial issues. The management of emotional inhibition or potential sexual dysfunction induced by mood stabilizers could improve occupational functioning and/or leisure time.

The results from the present study should be interpreted with caution in light of several limitations. The cross-sectional design of the study did not allow analysis of the causal relationships between residual symptoms and the different domains of functioning. Given the complex nature of the interactions between residual symptoms [e.g., emotional hyperactivity and sleep disorder (51); cognitive dysfunction and sleep disorder (23); cognitive dysfunction and depressive residual symptoms (65); and stigma and depressive residual symptoms (26)], consideration of the functional consequences of each residual symptom separately can possibly be a further limitation, partially corrected by the logistic regression model. The use of subjective measures of cognitive functioning, instead of using objective measures such as a neuropsychological battery, represents another limitation. Some studies have shown a possible lack of correspondence between perceived cognitive impairment and objective cognitive performance (66, 67). Prospective longitudinal studies with more accurate and repeated objective assessments might provide additional information about the effect of cognitive impairment on the functioning of euthymic patients with BD. Finally, the present study was designed to be representative of patients with BD in real-life conditions. Consequently, there were no controls for other confounding variables that could interfere in the functional outcome, such as neurological or psychiatric comorbidities and pharmacological treatment.

Conclusions

Even during periods of clinical remission, patients with BD show functional impairments. Although several factors have been found to play a role in functional impairment, residual symptoms are consistently identified as predictors of difficulties in functioning. Moreover, BD is a heterogeneous disease with broad and various clinical phenotypes. Consequently, the management of functioning in euthymic patients with BD should consider and implement the treatment of residual symptoms, based on a personal functional profile, in order to achieve the best functional outcome possible. While residual depressive symptoms will always require treatment, the management of other residual symptoms should be based on an individual and multidimensional functional assessment. Longitudinal studies are needed to specify the exact relationships between the various residual symptoms and the different domains of functioning.

Acknowledgements

This study was supported by grants from Bristol-Myers Squibb France and Otsuka Pharmaceuticals France SAS. We are greatly indebted to the many people who gave their time to participate in this study (Rosine Arnaud, Nabil Bedira, Anne Dillenschneider, Anne Filipovics, Pierre Vekoff, and the investigators).

Disclosures

LS has received grants, honoraria, or consulting fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis, and Takeda. EV has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute. FB has received grants, honoraria, or consulting fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Euthérapie, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis, and the European Space Agency. P-ML has received grants, honoraria, or consulting fees from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Ferrer, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis, Servier, and Takeda. IdC has no relevant potential conflicts of interest to report.

References

1. World Health Organisation. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: WHO press, 2008.
2. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 163–170.

3. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 285–297.
4. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38: 771–785.
5. Bas TO, Poyraz CA, Bas A, Poyraz BC, Tosun M. The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and subdepressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015; 174: 336–341.
6. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121: 156–160.
7. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* 2008; 10: 877–887.
8. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011; 13: 334–342.
9. Martinez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.
10. Martino DJ, Marengo E, Igoa A et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009; 116: 37–42.
11. Mora E, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychol Med* 2013; 43: 1187–1196.
12. Pattanayak RD, Sagar R, Mehta M. Neuropsychological performance in euthymic Indian patients with bipolar disorder type I: correlation between quality of life and global functioning. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 553–563.
13. Sole B, Bonnin CM, Torrent C et al. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 309–317.
14. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 116 (s434): 17–26.
15. Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord* 2009; 11: 113–125.
16. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord* 2001; 65: 231–241.
17. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *J Affect Disord* 2009; 114: 58–67.
18. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health* 2010; 13: 984–988.
19. Wingo AP, Baldessarini RJ, Compton MT, Harvey PD. Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* 2010; 177: 131–134.
20. Altshuler LL, Post RM, Black DO et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1551–1560.
21. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 281–285.
22. Samalin L, Llorca PM, Giordana B et al. Residual symptoms and functional performance in a large sample of euthymic bipolar patients in France (the OPTHYUM study). *J Affect Disord* 2014; 159: 94–102.
23. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev* 2013; 33: 33–44.
24. Grover S, Ghosh A, Sarkar S, Chakrabarti S, Avasthi A. Sexual dysfunction in clinically stable patients with bipolar disorder receiving lithium. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 475–482.
25. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 50–57.
26. Hawke LD, Parikh SV, Michalak EE. Stigma and bipolar disorder: a review of the literature. *J Affect Disord* 2013; 150: 181–191.
27. Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 133: 102–108.
28. Samalin L, Bellivier F, Giordana B et al. Patients' perspectives on residual symptoms in bipolar disorder: a focus group study. *J Nerv Ment Dis* 2014; 202: 550–555.
29. Vazquez GH, Kapczynski F, Magalhaes PV et al. Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 130: 323–327.
30. Tohen M, Frank E, Bowden CL et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11: 453–473.
31. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429–435.
32. Berk M, Malhi GS, Cahill C et al. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 2007; 9: 571–579.
33. Strejilevich SA, Martino DJ, Murru A et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 194–202.
34. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2099–2107.
35. Berk M, Ng F, Wang WV et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 106: 153–158.
36. Henry C, M'Bailara K, Poinot R, Falissard B [Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (MATHyS)]. *Encephale* 2007; 33: 768–774.
37. Atzeni T, Henry C, Minois I et al. From inhibition to activation, from emotional hyporeactivity to emotional hyperactivity: two pathways to discriminate mood in bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2013; 209: 50–54.
38. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new

- instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213.
39. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 25–40.
 40. Briki M, Haffen E, Monnin J. et al. [Sexual dysfunction and depression: validity of a French version of the ASEX scale]. *Encephale* 2014; 40: 114–122.
 41. Claire D, Raust A, Fouques D, Barbato A, Etain B, Henry C. Validation of the French version of the functioning assessment short test (FAST) in patients with bipolar disorder. A study from the french bipolar expert centers network. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 28: e62.
 42. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 5.
 43. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 125–137.
 44. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 907–916.
 45. Rosa AR, Bonnin CM, Mazzarini L, Amann B, Kapczynski FP, Vieta E. Clinical predictors of interpersonal functioning in patients with bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009; 2: 83–88.
 46. Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10: 718–725.
 47. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 2009; 42: 148–156.
 48. Elgie R, Morselli PL. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. *Bipolar Disord* 2007; 9: 144–157.
 49. Thome ES, Dargel AA, Migliavacca FM et al. Stigma experiences in bipolar patients: the impact upon functioning. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2012; 19: 665–671.
 50. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010; 12: 557–567.
 51. Boudebessé C, Henry C. Emotional hyper-reactivity and sleep disturbances in remitted patients with bipolar disorders. *Encephale* 2012; 38 (Suppl 4): S173–S178.
 52. M'Bailara K, Demotes-Mainard J, Swendsen J, Mathieu F, Leboyer M, Henry C. Emotional hyper-reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2009; 11: 63–69.
 53. Blumberg HP, Donegan NH, Sanislow CA et al. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology* 2005; 183: 308–313.
 54. Foland-Ross LC, Thompson PM, Sugar CA et al. Three-dimensional mapping of hippocampal and amygdalar structure in euthymic adults with bipolar disorder not treated with lithium. *Psychiatry Res* 2013; 211: 195–201.
 55. Savitz J, Nugent AC, Bogers W et al. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage* 2010; 49: 2966–2976.
 56. Bonierbale M, Lancon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 114–124.
 57. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD et al. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: Systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1045–1059.
 58. Vieta E. The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 323–327.
 59. Schumann G, Binder EB, Holte A et al. Stratified medicine for mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 5–50.
 60. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015; 8: 117–118.
 61. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multi-center randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 852–859.
 62. Parikh SV, Hawke LD, Velyvis V et al. Combined treatment: impact of optimal psychotherapy and medication in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015; 17: 86–96.
 63. Belzeaux R, Correard N, Boyer L et al. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord* 2013; 151: 1009–1015.
 64. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 386–394.
 65. Bonnin M, Gonzalez-Pinto A, Sole B et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014; 160: 50–54.
 66. Van der Werf-Eldering MJ, Burger H, Jabben N, Holthausen EA, Aleman A, Nolen WA. Is the lack of association between cognitive complaints and objective cognitive functioning in patients with bipolar disorder moderated by depressive symptoms? *J Affect Disord* 2011; 130: 306–311.
 67. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005; 74: 295–302.



Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians?

Ludovic Samalin^{a,*}, Sebastien Guillaume^b, Philippe Courtet^b, Mocrane Abbar^c,
Sylvie Lancrenon^d, Pierre-Michel Llorca^a

^aDepartment of Adult Psychiatry B, CHU Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

^bCHU Montpellier, Psychiatric Emergency and Post Emergency Department, University of Montpellier, Inserm U1061, France

^cCHU Caremeau, Department of Adult Psychiatry, Nîmes, France

^dSylia-Stat, Bourg-la-Reine, France

Abstract

Objective: Numerous guidelines for bipolar disorder have been published. The aim of this article is to underline the main differences between consensus-based guidelines (CBG) and evidence-based guidelines (EBG) currently available for the management of bipolar disorder.

Methods: A literature search for guidelines published since 2006 was performed. A qualitative analysis was then conducted to compare the methodologies and the guidelines contents.

Results: Comparison between CBG and EBG found more similarities than differences. However, discordances were found in the first-line choice of treatment (monotherapy or combination, use of lamotrigine or lithium in bipolar depression), time to reassessment and duration of maintenance treatment, introduction as from the acute phase a regimen compatible with long-term use and pharmacotherapy during pregnancy.

Conclusions: The choice of policy, whatever the methodology used, is up to the authors and can, therefore, depend on their interpretation of the available scientific evidence. Combining both methodologies (CBG and EBG) enables us to meet the complete definition of evidence-based medicine.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

In the last few decades an increasing number of drugs have been approved for the treatment of bipolar disorders. Making a relevant choice of medication represents a new challenge for clinicians. Guidelines have been established to help them make their choice of appropriate care, evidence-based in specific clinical circumstances. However, some authors have pointed out that the large number of guidelines available makes their use complex and may lead to conflicting conclusions [1].

Evidence, on which recommendations are based, is numerous and the interpretation of their significance can vary widely. For a given clinical situation, the therapeutic strategies suggested may sometimes be quite different.

There are two types of methodology used for recommendations. In evidence-based guidelines (EBG), a task

force draws up recommendations after critical analysis of available data, which are selected and ranked according to their level of evidence. First-line treatment is defined according to a higher level of evidence, such as that obtained from randomized controlled trials, and second- or third-line treatments, which are based on evidence from non-controlled or non-randomized studies or on expert advice. In consensus-based guidelines (CBG), recommendations are based on the advice issued from the knowledge of the literature and the practical experience of a panel of experts, who are asked to consider specific clinical questions or situations. This methodology enables the assessment of clinical situations for which evidence (from randomized controlled trials) are scarce or debated.

Each methodology has strengths and limitations.

EBGs are developed from scientific evidence and not from opinion or judgement. Their recommendations are ranked so that the clinician knows on what level of evidence they are based. However, EBG cannot establish recommendations if there is no evidence available on which to base them. In

* Corresponding author. Tel.: +33 4 73 75 21 24; fax: +33 4 73 75 21 26.
E-mail address: lsamalin@chu-clermontferrand.fr (L. Samalin).

most cases, if there is no recommendation for a given treatment it is not because the treatment is not effective but because there are no sufficiently reliable studies of its action.

CBGs allow the clinician to be led by recommendations that bear closer relation to the patient characteristics follow-up in clinical practice than the restrictive inclusion criteria of randomized controlled trials. Most guidelines for treatment of bipolar disorder are EBGs. However, two recent guidelines used CBG methodology: the International Consensus Group [2,3] and the Formalized Consensus Guidelines from the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (a.k.a. AFPBN: Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie) [4,5].

We argue that while there are differences between EBG and CBG for bipolar disorder, both methodologies are useful for clinicians in practice.

The aim of this article is to underline the main differences between EBG and CBG. We will discuss the respective interests and conditions of use of these recommendations.

2. Materials and methods

2.1. Choice of guidelines

We reviewed the recently published guidelines in English for the management of bipolar disorder. Electronic library and Web-based searches were performed using recognized tools (MEDLINE, PubMed and EMBASE) to identify guidelines that have been published since 2006. In addition, other sources of information known to us, such as national agency reports, were searched.

Because of recent developments in the management of bipolar disorder, we limited our search to guidelines published in the last 5 years. Searches were last updated on April 26, 2012.

2.2. Comparison of the different guidelines

The aim of this work is not to rank the methodologies as was done in the assessment of treatment guidelines for schizophrenia on the basis of criteria from the Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation (AGREE) project [6] but to carry out a qualitative comparison of the guidelines contents according to their methodologies. We focused our analysis on some specific features of the management of bipolar patients:

- Initial pharmacological treatment and electroconvulsive therapy (ECT) during manic, depressive episodes and mixed state,
- Clinical features or factors that influence first-line treatment choice during an acute episode,
- Decision to initiate a treatment in the acute phase compatible with maintenance treatment,
- Time to reassessment and duration of long-term treatment,
- Pharmacological treatment of bipolar disorder during pregnancy.

3. Results

3.1. Guidelines available

Since 2006, seven sets of guidelines have been established or updated by official scientific societies (Table 1). CBG methodology was used in Expert Consensus Guidelines from Sachs et al. [7] but was published in 2000. According to the methodology of the review, this publication was considered out of date and therefore no longer relevant.

3.2. Comparison between guidelines

3.2.1. First-line treatment choice during an acute episode

The recommendations for initial first-line treatment during an acute mania, bipolar depression and mixed states are summarized in Table 2.

3.2.1.1. Manic episode. The different guidelines are in agreement on discontinuing antidepressants (AD) and on the choice of drugs to be used as a first-line treatment for mania: lithium, valproate and the second-generation antipsychotics (SGA)—olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine and ziprasidone. Several recent randomized controlled studies have shown lithium or valproate in combination with an SGA to be more effective than when used alone [8–12]. Depending on whether these findings have been taken into account by the authors, the recommendations issued from the guidelines on the choice of monotherapy or immediate combination may differ.

EBG The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), the British Association for Psychopharmacology (BAP) and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) propose the use of a “first choice medication” and give different grades of recommendation for monotherapy and combination [13–15]. The authors recommend monotherapy as first-line treatment to minimize the risk of side effects. Combinations (lithium or valproate with SGA) are used only for severe mania or inadequate response to treatment.

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and the National Health and Medical Research Council (NHMRC) guidelines suggest the use of antimanic drugs alone or in combination possible in first-line [16,17].

CBG The expert panel from AFPBN guideline recommends indifferently monotherapy (with lithium or valproate) or combinations as first-line choice [4,5].

3.2.1.2. Bipolar depressive episode. Most guidelines focus on the use of mood stabilisers (MS) and not AD, which are not recommended in monotherapy in the management of bipolar depressive episodes.

EBG The only drug recommended in monotherapy as first-line treatment by all guidelines (except the

Table 1
Guidelines for biological treatment of bipolar disorder since 2006.

Authors and years of publication	Established by	Title	Methodology
Calabrese and Kasper, 2008/2004; Frye, 2011 [2,3]	International Consensus Group (ICG)	International Consensus Group: - on the evidence-base pharmacologic treatment of bipolar I and II depression - on depression prevention in bipolar disorder	CBG/EBG
Llorca et al., 2010 [4,5]	Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN)	Formalized Consensus Guidelines: screening and management of bipolar disorder	CBG
Grunze et al., 2009–2010/2004–2002 [14,18,19,21]	World Federation of Societies of biological Psychiatry (WFSBP)	World Federation of Societies of biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders part I, II, III update	EBG
Malhi et al., 2009 [17]	National Health and Medical Research Council (NHMRC)	Clinical practice recommendations for bipolar disorder	EBG
Goodwin, 2009/2003 [13]	British Association for Psychopharmacology (BAP)	Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder	EBG
Yatham et al., 2009/2007/2005 [16]	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)	Guidelines for the management of patients with bipolar disorder	EBG
NICE, 2006 [15]	National Institute for health and Clinical Excellence (NICE)	NICE new guidance to improve the treatment of bipolar disorder	EBG

Abbreviations: CBG, consensus-based guideline; EBG, evidence-based guideline.

NICE guidelines) is quetiapine. The others are lithium [16,17], lamotrigine [13,16,17] and olanzapine [17]. There are differences between authors, in the level of evidence for lithium as monotherapy, which is recommended as first-line treatment [16,17], second-line [13,18], or not at all [15].

Several EBGs recommend AD (serotonin selective reuptake inhibitors—SSRI—or bupropion) in combination with MS among their first-line strategies [13,15,16].

NHMRC and WFSBP guidelines are much more critical about the AD efficacy in bipolar depression [17,18]. One specific combination (olanzapine–fluoxetine) has a sufficiently high level of evidence (as second-line treatment). There is no evidence for all the other combinations with AD. They should be used only as last-choice strategies.

CBG The first-line pharmacological treatments recommended by the AFPBN guideline are lamotrigine in monotherapy and SSRI with MS or two MS in combination [4,5]. Quetiapine was approved by Health Authorities in bipolar depression in France in November 2011 and was not available in France when this guideline was drawn up.

The ICG guideline recommends three agents as first-line monotherapy: lithium, lamotrigine and quetiapine [2]. Olanzapine–fluoxetine is as second-line strategy and the other AD combinations with MS are recommended as last-choice strategies.

3.2.1.3. Mixed state.

EBG All guidelines recommend discontinuing AD. In contrast, authors disagree on the first-line treatment choice in mixed state (Table 2). The BAP and NICE guidelines [13,15] make no distinction between

treatments of classic mania and that of mixed state. The other guidelines consider lithium to be less efficacious [14,16,17].

CBG The AFPBN guideline does not recommend lithium monotherapy as first-line treatment [4,5].

3.2.2. Clinical features or factors that influence first-line treatment choice during an acute episode

Recommendations for clinical features, or factors that influence first-line treatment choice during an acute episode, are summarized in Table 3.

EBG The different EBGs agree on the use of SGA for mania or depression with psychotic symptoms [13,15–17]. The other clinical features influencing first-line treatment choice are predominant symptoms during the episode, severity, and risk of suicide. Some guidelines take into account the type of BD (with specific recommendations for BD II), the presence of rapid cycles, comorbidities, personality disorder and patient's history of manic and depressive episodes. Characteristics of treatment (current and previous treatment, safety profile), patients (preference, level of insight and adherence, women of childbearing potential) and family, may also influence the choice of first-line treatment.

CBG The expert panel from AFPBN recommends SGA for mania or depression with psychotic symptoms [4,5]. As EBG, AFPBN and ICG guidelines take into account other clinical features and factors in the first-line treatment choice during an acute episode (Table 3).

3.2.3. Choice of treatment in the acute phase consistent with long-term treatment

Whatever the guideline methodology, management of the acute phase is always considered separately from long-term

Table 2
Recommendations for initial first-line treatment during an acute mania, bipolar depression and mixed state.

	Evidence-based guidelines				Consensus-based guidelines		
	NICE	BAP	WFSBP	NHRMC	CANMAT	AFBPN	ICG
Categories/levels of evidence or method to obtain consensus for first-line treatment	Level I (+++, +, -): Meta-analysis, systematic reviews of RCTs or RCTs (with very low to high risk of bias)	Level I: Meta-analysis of RCTs, at least 1 large, good quality, RCT or replicated, smaller RCTs	Category A: 2 or more positive RCTs-DB with placebo and 1 or more positive RCT with active comparator negative studies must be outweighed by at least 2 more positive studies or meta-analysis with placebo or active comparator	Level I: Systematic review of all relevant RCTs Level II: 1 or more properly designed RCT	Level I: Meta-analysis or replicated RCTs with placebo Level 2: 1 or more RCTs with placebo or active comparator	A categorical of first-line was designed if at least 50% of the experts rated a treatment as 7-9 range on a 9-points scale. The range 7-9 was rated by expert when treatment was extremely or usually appropriate	Category I: Evidence of efficacy in RCTs with placebo in treatment of acute bipolar depression and long-term treatment for both poles of illness Method to obtain consensus from a group of international experts was not presented
Initial first-line treatment during a manic episode	Discontinue AD Monotherapy: - Severe: SGAs, ECT - Not severe: Li, VPA	Discontinue AD Monotherapy: - Severe: SGAs, VPA - Not severe: Li, AC (VPA, CBZ), SGAs	Discontinue AD Monotherapy: Li, AC (VPA, CBZ), SGAs (ARP, ASN, QTP, OLZ, RSP, ZPD), HAL	Discontinue AD Monotherapy: Li, VPA, SGAs (ARP, QTP, OLZ, RSP, ZPD) Combination: Li/VPA + SGAs	Discontinue AD Monotherapy: Li, VPA, SGAs (ARP, QTP, QTP xt, OLZ, RSP, ZPD) Combination: Li/VPA + SGAs (ARP, QTP, OLZ, RSP)	Discontinue AD Monotherapy: Li, AC (VPA, VPM), SGAs (ARP, OLZ, RSP)*, HAL, ECT Combination: Li/VPA + SGAs, Li + AC (VPA, VPM)	No RG (not the purpose of the guideline)
Initial first-line treatment during a bipolar depressive episode	Monotherapy Li, AC, SGAs « First choice medication » Monotherapy: - Severe: ECT Combination: - Severe/moderate: Li/AC/SGAs + SSRI, Li/AC + QTP, + LMT Discontinue AD	Monotherapy: - Severe: ECT - Moderate/mild: QTP, LMT Combination: - Moderate: Li/VPA/SGAs + SSRI Discontinue AD	Monotherapy: QTP Insufficient level of evidence to use combination MS + SSRI in first line Discontinue AD No RG (cited VPA, CBZ, OLZ, RSP, ARI, ZPD)	Combination Li/VPA + SGAs possible use as first line treatment Monotherapy: Li, LMT, SGAs (OLZ, QTP)	Monotherapy: Li, LMT, QTP Combination: Li/VPA + SSRI OLZ+ bupropion Li + VPA Discontinue AD No RG (cited VPA, CBZ, SGAs, ECT)	Monotherapy: LMT*, ECT Combination: Li/AC/SGAs + SSRI	Monotherapy: Li, LMT, QTP No RG (not the purpose of the guideline)
Initial first-line treatment during a mixed state	Discontinue AD Consider treating patients as if they had an acute manic episode	Discontinue AD No RG (cited VPA, CBZ, OLZ, RSP, ARI, ZPD)	Discontinue AD VPA, OLZ, OFC, VPA+OLZ	Discontinue AD VPA, OLZ, OFC, VPA+OLZ	Discontinue AD VPA, SGAs (ARP, OLZ, RSP), Li/VPA + SGAs	Discontinue AD VPA, SGAs (ARP, OLZ, RSP), Li/VPA + SGAs	No RG (not the purpose of the guideline)

Abbreviations: AC, anticonvulsants; AD, antidepressants; ARP, aripiprazole; ASN, asenapine; CBZ, carbamazepine; ECT, electroconvulsive therapy; HAL, haloperidol; Li, lithium; LMT, lamotrigine; OLZ, olanzapine; QTP, quetiapine; RCT, randomized controlled trial; RG, recommendation grade; RSP, risperidone; SGA, second-generation antipsychotic; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; VPA, valproate; VPM, valpromide; ZPD, ziprasidone. * QTP was not available in France when guideline was developed.

Table 3
Recommendations for clinical features or factors that influence first-line treatment choice during an acute episode.

	Evidence-based guidelines					Consensus-based guidelines	
	NICE	BAP	WFSBP	NHRMC	CANMAT	AFBPN	ICG
First-line treatment during a mood episode with psychotic features	<p><i>Mania:</i> no RG</p> <p><i>Depression:</i> add SGAs, ECT</p> <p>Symptoms of episode, severity, suicidality, presence of rapid cycles</p> <p>NB: Type of BD; recommendations for BD I should be cautiously applied to treating BD II</p>	<p><i>Mania:</i> (add) SGAs (if psychosis is not congruent with severe affective symptoms)</p> <p><i>Depression:</i> (add) SGAs</p> <p>Symptoms of episode, severity, suicidality (for depression), patient's history of manic and depressive episodes</p>	No RG	<p><i>Mania:</i> add SGAs</p> <p><i>Depression:</i> add SGAs</p> <p>Symptoms of episode, severity, suicidality, risk to others, presence of rapid cycles</p>	<p><i>Mania:</i> no distinction with mania without psychotic features</p> <p><i>Depression:</i> SGAs + SSRI, ECT</p> <p>Symptoms of episode, severity, suicidality, risk to others, type of BD I or II (with specific RG), presence of rapid cycles, multiple prior mood episodes, patient's history of manic and depressive episodes, presence of comorbidities and personality disorder</p>	<p><i>Mania:</i> SGAs (ARP, OLZ, RSP) Li/VPA + SGAs</p> <p><i>Depression:</i> SGAs + AD (SSRI)*</p> <p>Symptoms of episode, severity, suicidality, type of BD I or II, predominant polarity of illness, presence of rapid cycles, presence of comorbidities and personality disorders (with specific RG)</p>	No RG
Others clinical features influencing first-line treatment choice	<p>Current treatment, previous treatment</p> <p>Patients preference</p> <p>Women of child-bearing potential, individual risk of side effects</p>	<p>Current long-term treatment, previous treatment</p> <p>Patients and family preference/experience, Level of treatment adherence</p> <p>Women of child-bearing potential, safety profile</p>	<p>Previous treatment</p> <p>Patients preference</p> <p>Route and ease of administration</p> <p>Safety profile, modifying medical factors</p>	<p>Status (in/outpatient, voluntary or not)</p> <p>Previous treatment</p> <p>Patients and family preferences</p> <p>Level of treatment adherence</p> <p>Safety profile</p>	<p>Current treatment, previous treatment</p> <p>Degree of insight, ability to adhere to treatment</p> <p>Safety profile</p>	<p>Current long-term treatment</p> <p>Level of treatment adherence</p> <p>Safety profile</p>	<p>Patient and family history of response</p> <p>Safety profile</p>

Abbreviations: ARP, aripiprazole; BD, bipolar disorder; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium; OLZ, olanzapine; RG, recommendation grade; RSP, risperidone; SGA, second-generation antipsychotic; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; VPA, valproate. * QTP was not available in France when guideline was developed.

treatment. Recommendations for treatment in the acute phase consistent with long-term treatment are summarized in Table 4.

EBG Some guidelines [14,15,17,18], recommend starting treatment in the acute phase when possible with a drug that is effective in maintenance treatment (Table 4). The others guidelines [13,16,19] consider only essential points such as clinical features or predominant polarity of illness when choosing prophylaxis medication.

CBG For long-term management, the AFPBN and ICG guidelines [3–5] suggest continuing the treatment initiated in the acute phase (if it has an acknowledged preventive effect). The AFPBN guideline takes into consideration the predominant thymic polarity of the patient or the occurrence of rapid cycling as from the acute phase in the choice of treatment. The ICG guideline ranks medication for management of bipolar depression taking into account evidence of efficacy in acute bipolar depression and long-term treatment.

3.2.4. Time to reassessment and length of long-term treatment

Recommendations for the time to reassessment and the global duration of long-term treatment are summarized in Table 5.

EBG CANMAT, WFSBP and NHMRC guidelines suggest a time to reassessment depending on the type of episode [14,17,18]. WFSBP guideline takes into account the level of response. The continuation or discontinuation of initial medication will be decided on the basis the level of response (full, partial or no response).

Only NICE and WFSBP guidelines give recommendations for the duration of long-term treatment [15,19].

CBG The AFPBN guideline [4,5] proposes a time to reassessment depending on the type of MS used. The panel of experts also considers that the benefit-risk ratio is in favor of continuing maintenance therapy as long as possible, even for life if the patient presents factors of poor prognosis.

3.2.5. Specific populations: biological treatment of bipolar disorder during pregnancy

Recommendations for biological treatment of bipolar disorder during pregnancy are summarized in Table 6.

EBG Only some guidelines propose recommendations in this specific population [15,16]. Low dose of first-generation antipsychotic (FGA) or SGA is recommended. Anticonvulsants (valproate and carbamazepine) and lithium are not considered to be used. Use of lamotrigine is not consensual. If an AD is needed, SSRIs (excluding paroxetine) can be

Table 4
Recommendations for treatment in the acute phase consistent with long-term treatment.

	Evidence-based guidelines					Consensus-based guidelines		
	NICE	BAP	WFSBP	NHRMC	CANMAT	AFPBN	ICG	
<i>Mania and depression:</i> Choose medication taking into account side effect and future prophylaxis.	No recommendation. Differentiate short-term and long-term treatment strategies (Choose medication in the acute phase without taking into account future prophylaxis)	Choose medication considering evidence for efficacy as maintenance treatment if appropriate.	<i>Mania:</i> Consider medication efficacy and tolerability and also factor the likelihood of continuing acute treatment into maintenance phase. <i>Depression:</i> No recommendation.	<i>Mania:</i> Patients treated successfully with acute treatment can continue if appropriate into maintenance phase <i>Depression:</i> Taper antidepressants in the maintenance phase (if used), with the exception of those with highly recurrent bipolar I depressive episodes. <i>Maintenance treatment:</i> Continue the index medication used for the acute episode.	<i>Mania and depression:</i> Choose medication taking into account predominant polarity of illness and presence of rapid cycles. <i>Maintenance treatment:</i> Continuing the treatment initiated in the acute phase (if it has acknowledged preventive effect) and taking into account the predominant polarity of the patient.	<i>Depression:</i> Level of evidence for first-line treatment taking into account drugs' efficacy in acute bipolar depression and long-term treatment <i>Depression prophylaxis:</i> Continue successful medication from the acute phase. Taper antidepressants in the maintenance phase (if used), unless the patient has a history of relapse after discontinuing antidepressants.		

Table 5
Recommendations for the time to reassessment and duration of long-term treatment.

	Evidence-based guidelines				Consensus-based guidelines		
	NICE	BAP	WFSBP	NHRMC	CANMAT	AFBPN	ICG
Time to reassessment	No recommendation	No recommendation	<p>Mania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No response after 2 weeks, switch to another first choice medication. - Partial response after 2 weeks, continue treatment, optimize dosage and if no improvement over the next 3 weeks, consider add-on treatment. <p>Depression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No response after 4 weeks, consider switch or combination - Partial response after 4 weeks, continue treatment, optimize dosage and if no improvement over the next 4 weeks, consider add-on treatment 	<p>Mania and depression:</p> <p>If after a suitable period (7 days for mania, 4–6 weeks for depression) there is no significant improvement, consider alternative treatment options.</p>	<p>Acute mania:</p> <p>Treatment be tried at least 2 weeks at adequate doses before concluding that the patient is unlikely to respond.</p>	<p>Mania and depression:</p> <p>If partial or no response, the therapeutic strategy should be modified after a duration of treatment that will be defined according to the MS used:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 weeks for Li - 3 weeks for AC, SGA, ECT - 2 weeks for FGA 	No recommendation
Duration of long-term treatment	<p>- At least 2 years after an episode of bipolar disorder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Up to 5 years if the person has risk factors for relapse, such as a history of frequent relapses or severe psychotic episodes, comorbid substance misuse, ongoing stressful life events or poor social support 	<p>- Discontinuation of long-term treatment is not indicated when there is a good clinical control of the illness.</p> <ul style="list-style-type: none"> - When it is necessary, it should be tapered. 	<p>Long-term treatment should be continued life long whenever possible (WFSBP 2004).</p>	No recommendation	<p>- Long-term treatment is recommended for all patients with bipolar disorder.</p> <ul style="list-style-type: none"> - For patients who refuse it, the effective acute-phase dosages should be continued for at least 3–6 months. 	<p>- As long as possible in both BD II and I.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lifelong continuous treatment should be considered, according to the following factors: family history of BD, severity and high number of episode, suicidal behavior, comorbidities, residual symptoms, early age of onset, short time intervals between episodes. 	No recommendation

Abbreviations: AC, anticonvulsants; BD, bipolar disorder; ECT, electroconvulsive therapy; FGA, first-generation antipsychotic; Li, lithium; MS, mood stabilizer; SGA, second-generation antipsychotic.

Table 6
Recommendations for biological treatment of bipolar disorder during pregnancy.

NICE	Evidence-based guidelines				Consensus-based guidelines	
	BAP	WFSBP	NHRMC	CANMAT	AFBPN	ICG
Biological treatment of bipolar disorder during pregnancy	Risk of teratogenicity from medications: AC (VPA>CBZ>LMT)>Li>SGA Avoid VPA, CBZ <i>Severe mania</i> : ECT Discontinuation or switching medicines risks precipitating relapse Management decisions must be the results of an individualized assessment and considerations of the balance of risks and benefits.	No recommendation	Gives references of specific guidelines during the perinatal period (NICE antenatal and postnatal mental health or ACOG committee on practice bulletins obstetrics)	LMT, SGAs, ECT Avoid Li, VPA, CBZ Medications should be avoided or used as monotherapy in minimally effective doses, especially during the first trimester. Risks and benefits of continuing medication should be based on severity and past response to treatment.	Discontinue AC Continue Li (after to have informed patient about the benefit-risk ratio and provided closely-spaced and multidisciplinary monitoring) <i>Mania</i> : SGAs <i>Depression</i> : - <i>Severe</i> : SGAs+SSRI (not paroxetine), ECT - <i>Mild/moderate</i> : psychotherapy	Review available evidence Not VPA in first-line Experts recommend close clinical monitoring and to consider the risks and benefits associated with treatment continuation or discontinuation.

Abbreviations: AC, anticonvulsants; CBZ, carbamazepine; ECT, electroconvulsive therapy; FGA, first-generation antipsychotic; Li, lithium; LMT, lamotrigine; QTP, quetiapine; SGA, second-generation antipsychotic; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; VPA, valproate.

prescribed. ECT is an option if the episode is severe or without any response to treatment.

BAP guideline reviews available evidence and proposes recommendations with a grade of teratogenic risk related to the use of MS [13].

NHMRC and WFSBP guidelines do not cover this field.

CBG AFPBN guideline recommends using an SGA in first-line treatment during pregnancy [4,5]. If the patient presents a severe depressive episode, combined SGA and SSRI (avoiding paroxetine) or ECT may be considered. Anticonvulsant treatment must be discontinued; lithium can be maintained after the patient has been informed about the benefit-risk ratio and provided with closely-spaced and multidisciplinary monitoring.

The ICG guideline describes the available evidence during pregnancy [2]. Valproate is not considered as a first-line treatment option.

4. Discussion

Numerous sets of guidelines for the treatment of bipolar disorder have been developed in response to the widening variety of drugs now used and to the large number of studies published on the subject. Our discussion will focus on the differences between EBG and CBG issued since 2006 based on the aspects previously described.

4.1. Methodology

There are intra- and intergroup variations in methodology between EBG and CBG.

Recommendations from EBG may vary because of differences in the ranking of the level of evidence. The recent WFSBP guideline update modified the criteria of ranking by including studies with negative results. Thus, on the basis of the study by Young et al. [20], that demonstrates no significant difference in efficacy between lithium in monotherapy and placebo in the treatment of bipolar depression, lithium is relegated to level D of evidence on a scale of A–F [18,20,21]. In contrast, the CANMAT guideline, which does not take into consideration negative studies, ranked lithium at level 1 of evidence on a scale of 1–4 [16]. Inclusion criteria of scientific data may vary across the different guidelines depending also on their date of publication. The use of lamotrigine as an add-on treatment to lithium in bipolar depression has recently demonstrated its efficacy in a randomized placebo-controlled trial [22]. This combination is not yet recommended as a first-line treatment, because, the publication is more recent than the last published guidelines.

In CBG, the number of options and specific clinical situations, the assessment scale used and the data analyse may differ between guidelines. In the expert consensus guidelines: Treatment of bipolar disorder [7], the survey asked about 1276 options in 48 specific clinical situations

versus 3017 options and 238 clinical situations in AFPBN guideline [4,5].

The International Consensus Group on Bipolar depression used a mixed methodology to elaborate guidelines. It proposes a first part given pharmacologic treatments based on three categories of evidence and a second part on principles of treatment, special populations and future clinical research based on experts consensus [2]. However, the consensus part of this guideline does not describe specific methodology to obtain consensus.

From a methodological point of view, the combined use of EBG methodology to rank treatment and of CBG methodology to specify management of specific populations or other cases where evidence is not available would be the best. Combining both methodologies enables us to meet the complete definition of evidence-based medicine that “means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research” [23].

4.2. Therapeutic discrepancies on the management of bipolar disorder

4.2.1. Choice of initial pharmacological treatment during an acute episode

The efficacy of lithium or valproate in combination with SGA in the management of manic episodes has made these associations first-line choices in different guidelines. However, choosing a combination from the outset for the management of mania will depend on whether the Task Force that developed the guidelines gives priority to efficacy or tolerance and not on the guidelines methodology, which is used.

In contrast with unipolar depression, few studies have been conducted in the last 20 years about the specific interest of AD in the treatment of bipolar depression [24]. The current EBGs are not concordant about their use in combination with MS in bipolar depression (without rapid cycle) because available evidence is limited and divergent [25,26]. The WFSBP and NHRMC guidelines specify that not all SSRIs have been studied in bipolar depression and some (notably paroxetine) have multiple published RCTs with negative results [1]. This insufficient level of evidence and the risks of mood switching to mania and of induction of rapid cycling justify that all SSRIs in combination with MS in bipolar depression could not be recommended. However, these combinations are often prescribed in clinical practice in bipolar depression and their use seems to be correlated with depression severity [27].

Conversely, taper and discontinue any AD is a consensual therapeutic recommendation from all EBG and CBG during manic or mixed state.

If quetiapine in monotherapy is a consensual recommendation for first-line treatment in bipolar depression in all guidelines, the ranking of lamotrigine and lithium in monotherapy merits some commentary. Five and three of the seven reported EBG and CBG recommend respectively

lamotrigine and lithium monotherapy as first-line treatment in acute bipolar depression. However, if lamotrigine monotherapy demonstrated a prophylactic role in bipolar depression [28], it did not demonstrate an efficacy in acute bipolar depression in five placebo-controlled clinical studies [29]. The EBG recommendations for the use of lamotrigine monotherapy as first-line treatment outweigh the positive results of efficacy from a large placebo-controlled study [30], a small crossover trial (in refractory depression) [31] and a recent meta-analysis (overall pool effect of lamotrigine was modest and larger in more severely depressed patients) [32]. Only the WFSBP guideline specifies that this compound should have been, strictly speaking, ranked at the lowest level of evidence due to the five negative studies. However, according to the positive results previously described and taking into account clinical experience, the WFSBP Task Force decided that it was more appropriate to recommend lamotrigine as a second-line treatment.

As for lithium (and the consideration or not of the negative study from Young et al. [20]), the recommendation grade of lamotrigine depends on how the results of the studies are interpreted by the Task Force elaborating the EBG.

In mixed state, recommendations still differ about the use of lithium, owing to the lack of reliable scientific evidence, as indicated by the BAP [13]. In this type of situation, in which scientific evidence is weak, CBGs are able to propose recommendations according to clinical experience.

4.2.2. *Choice of treatment based on the clinical features or other factors during an acute episode*

The current classifications of bipolar disorder distinguish different clinical forms of mood episode and several dimensional features (psychotic symptoms, severity). In everyday practice, taking these dimensional aspects into account seems to be a criterion of choice for therapeutic strategy.

Despite a low level of evidence, there is wide agreement on the use of SGA in certain clinical forms such as mania or bipolar depression with psychotic features. Severity of mood episode prioritizes therapeutics considered to be quickly efficacious (SGA, valproate or ECT) or drug combinations. When risk of suicide is high, lithium is an option. The presence of rapid cycle imposes to avoid AD and to use a MS combination.

Some guidelines [2,4,5,16,18] propose a specific recommendation grade for bipolar disorder II. There are some recommendations (with less rigorous evidence) for the use of AD monotherapy in bipolar II depression. According to the meta-analysis by Bond et al. [33], the risk of treatment emergent affective switches during acute treatment with AD may be intermediate in patients with bipolar disorder II depression, between the risk of switch observed in patients with bipolar disorder I depression (which is the highest) and the risk in patients with unipolar depression.

Other factors that have to be taken into account, as previous and current treatment, patients' choice and families' advice are cited in most guidelines. Partial adherence can be an argument to use an SGA depot.

The assessment of safety profile is always recommended before treatment choice. Some guidelines recommend avoiding lithium and some anticonvulsants for women of child-bearing potential.

For all those specific clinical situations, there is no real discrepancy between EBG and CBG recommendations. Lack of evidence (i.e. lack of RCT) led to recommendations developed by the Task Force and most of the time close to clinical practice.

4.2.3. *Choice of treatment in the acute phase consistent with long-term treatment*

The current dual approach of most guidelines, which recommend therapeutic strategies for the acute phase and for maintenance, seems to be giving way to a single overall therapeutic model [34]. This artificial separation has been essential for therapeutic investigation but application in clinical practice is difficult.

Future guidelines would recommend “main” drug treatments of proven efficacy in the acute and preventive phases, and suggest “sequential” treatments in combination with the main treatment for recurrence.

4.2.4. *Time to reassessment and duration of long-term treatment*

There is no consensus on the duration of treatment. Differences between guidelines result from the methodology used. CBG propose a duration that can be considered as bearing a closer relation to clinical reality.

4.2.5. *Specific populations: biological treatment for bipolar disorder during pregnancy*

Available evidence in this field is lacking, to propose evidence-based recommendations. Most of the guidelines on treatment of bipolar disorder during pregnancy are elaborated with a consensus-based methodology. With AFBPN guideline, other specific CBG for biological treatment during pregnancy exist [35,36]. Guidelines elaborated from an expert panel of obstetrician-gynaecologists' [35] recommend treatment according to low risk of malformation. Guidelines issued from psychiatrist's consensus focus on the balance between the risk of recurrence after treatment discontinuation and the risk of malformations with treatment continuation [3,36]. Use of SGA and exclusion of valproate are the most frequent recommendations during pregnancy. Lamotrigine or lithium is discussed according to the clinical situation. However, lamotrigine due to controversial evidence is not differentiated from other anticonvulsants in NICE and AFBPN guidelines. In BAP guideline, the discrimination among anticonvulsants, with respect to their teratogenic risks during pregnancy, ranks lamotrigine as at lowest risk (valproate > carbamazepine > lamotrigine).

Guidelines advise to minimize the exposure risk to multiple medications to avoid combinations of drugs (especially during the first trimester of pregnancy) and recommend only psychotherapy in mild/moderate bipolar depression.

ECT is suggested as an alternative during pregnancy in cases of severe episode, suicidal ideation or no response to previous medication. This physical treatment is considered as a relatively safe procedure without indications of teratogenesis.

5. Conclusion

Comparison between guidelines for treatment of bipolar disorder found more similarities than differences. However, new available clinical evidence (like superior efficacy of MS in combination with SGA versus MS in monotherapy in mania) or lack of evidence in specific situations (like mixed state, duration of long-term treatment or women during pregnancy) generates inconsistent recommendations between guidelines.

Combining EBG and CBG methodologies may help clinicians to have a real evidence-based medicine practice, including both clinical expertise and scientific evidence. However, the choice of policy, whatever the methodology used, is up to the authors who establish the guidelines and can, therefore, depend on their interpretation of the available scientific evidence and on treatment traditions between Europe, Asia and America [37].

References

- [1] Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, Gonzalez-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2011;129(1–3):14–26.
- [2] Calabrese JR, Kasper S. International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. *J Clin Psychiatry* 2008;69(10):1632–46.
- [3] Frye MA. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1295–310.
- [4] Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, et al. French Association of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology. Formalized Recommendations of Experts for screening and management of bipolar disorder. *Encéphale* 2010;36(Suppl 4):S86–S102.
- [5] Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, et al. Formalizing Consensus Guidelines: screening and management of bipolar disorder. In: & Boutros N, editor. *Yearbook of international psychiatry and behavioral neurosciences*: Nova Biomedical Books; 2012 chapter 8.
- [6] AGREE. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18–23.
- [7] Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;(Spec No):1–104.
- [8] Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6(3):213–23.
- [9] Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1146–54.
- [10] Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate Jr CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(1):62–9.
- [11] Vieta E, T'Joen C, McQuade RD, Carson Jr WH, Marcus RN, Sanchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165(10):1316–25.
- [12] Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:141–7.
- [13] Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):346–88.
- [14] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):85–116.
- [15] NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. In: & Alden Press UK, editor. *The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2006. p. 1–32.
- [16] Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225–55.
- [17] Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;439:27–46.
- [18] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(2):81–109.
- [19] Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004;5(3):120–35.
- [20] Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2008;71(2):150–62.
- [21] Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(3):115–24.
- [22] Van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(2):223–31.
- [23] 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.
- [24] Moller HJ, Grunze H, Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(1):1–16.
- [25] Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1537–47.
- [26] Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72(2):156–67.

- [27] Goldberg JF, Brooks III JO, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2009;70(2):155-62.
- [28] Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9(4):394-412.
- [29] Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008;10(2):323-33.
- [30] Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60(2):79-88.
- [31] Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):607-14.
- [32] Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009;194(1):4-9.
- [33] Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69(10):1589-601.
- [34] Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety* 2009;26(1):73-82.
- [35] Practice ACOG. Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):1001-20.
- [36] Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):608-20.
- [37] Vestergaard P. Guidelines for maintenance treatment of bipolar disorder: are there discrepancies between European and North American recommendations? *Bipolar Disord* 2004;6(6):519-22.

Annexe 4. Recommandations Formalisées d'Experts sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire (2010 et mise à jour 2014)

L'Encéphale (2010) Supplément 4, S79-S85

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/encep

Recommandations Formalisées d'Experts (RFE)

Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Méthodologie

Pierre-Michel Llorca* (coordinateur), Philippe Courtet, Patrick Martin, Mocrane Abbar, Christian Gay, Jean-Albert Meynard, Franck Baylé, Michel Hamon, Christophe Lançon, Florence Thibaut, Pierre Thomas, Sylvie Lancrenon, Sébastien Guillaume, Ludovic Samalin

Préambule

Dans le cadre de la création de référentiels pouvant servir de base aux recommandations de pratiques professionnelles et/ou à une démarche d'amélioration de la qualité des soins, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologique (AFPBN) au travers de sa section de psychopharmacologie, propose l'élaboration de Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire.

Les RFE font partie des trois grands types de méthodes participatives permettant d'aboutir à un « référentiel » les deux autres étant les Conférences de consensus (CC) et les Recommandations pour la pratique clinique (RPC).

Cette démarche de constitution de Recommandations à l'origine s'est appliquée lorsque les données scientifiques étaient peu nombreuses, voire absentes, d'un niveau de preuve peu élevé ou conflictuel, ou lorsque les éléments de réponse sont indirects ou traités seulement partiellement dans les différents travaux disponibles.

Dans ce cas, le terme « accord professionnel fort » était utilisé sans réelle quantification du niveau ni du degré de convergence des avis. Or, les sujets concernés correspondent souvent à des domaines pour lesquels les pratiques s'avèrent peu ou mal codifiées, voire d'une grande variabilité.

En raison même de l'absence de données scientifiques indiscutables, une prise de position à un temps donné par un panel d'experts sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire apparaît donc nécessaire.

D'où l'intérêt de mettre en place des Recommandations Formalisées d'Experts élaborées dans une démarche méthodologique définie, s'appuyant sur la pratique quotidienne, comprenant des « experts » de modalités d'exercice variées et reconnus pour leur expertise sur le trouble bipolaire.

La démarche globale dans sa finalité s'organise en trois phases, la première concernant l'élaboration de la RFE, la deuxième son applicabilité et la troisième sa bonne diffusion.

Méthode de quantification

Il existe trois méthodologies principales pour quantifier l'avis des experts : la méthode Delphi (ou Delphes), la méthode « Groupe Nominal » (ou panel) et la méthode « Groupe Nominal adaptée de la RAND/UCLA ». La méthodologie retenue par le Comité scientifique du projet est cette dernière méthode dont une adaptation de certains points méthodologiques et de procédures a été faite spécifiquement par les membres du Comité scientifique (Label AFPBN).

Il s'agit d'une variante de la méthode « Groupe Nominal », développée principalement par la *Rand Corporation* et l'Université de Californie aux USA (« *RAND/UCLA appropriateness rating method* »).

Elle a l'avantage d'être bien codifiée, d'être utilisée en médecine et d'avoir été publiée. Le rôle des experts est par ailleurs renforcé puisque l'analyse, la synthèse de la littérature

* Auteur correspondant.

E-mail : pmlorca@chu-clermontferrand.fr

P.-M. Llorca a reçu des honoraires de BMS, Otsuka Pharmaceutical France, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Sanofi-aventis, et Servier.

ture et la rédaction des propositions de recommandations pour chaque champ d'application défini sont confiées aux experts et non plus en amont à l'organisateur.

Enfin, pour garantir l'objectivité et l'homogénéité du classement des propositions, le même score d'évaluation (cotation) est utilisé par tous les experts.

Comparé à la Méthode Delphi, l'objectif n'est donc pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent de tous les experts sur l'ensemble des propositions élaborées, mais de dégager clairement les points de concordance, base des futures recommandations, et les points de discordance ou d'indécision, base d'éventuels travaux de recherche ultérieurs.

Par ailleurs, la cotation individuelle des propositions de recommandations a l'avantage de permettre aux avis minoritaires de s'exprimer, de favoriser la communication et l'interactivité au sein du groupe, et d'éviter ainsi l'effet de dominance d'un expert.

Organisation de la RFE

1) Encadrement scientifique du projet

Initiation de la RFE Cadre :

- AFPBN Section NeuroPsychopharmacologie
- Initiateur et Chef de Projet (ICP) : Professeur Pierre-Michel Llorca

Comité d'Organisation (CO) de la RFE :

- Professeur Philippe Courtet
- Professeur Pierre-Michel Llorca
- Professeur Patrick Martin

Comité Scientifique du projet (CS)

- Docteur Mocrane Abbar
- Professeur Philippe Courtet
- Docteur Christian Gay
- Professeur Pierre-Michel Llorca
- Professeur Patrick Martin
- Docteur Jean-Albert Meynard

Constitution d'un Groupe d'Experts référents (GER)

- 12 experts référents

Comité d'interface (CI)

- Professeur Franck Baylé
- Professeur Michel Hamon
- Professeur Christophe Lançon
- Professeur Florence Thibaut
- Professeur Pierre Thomas

Analyse et synthèse de la littérature, rédacteurs

- Docteur Sébastien Guillaume
- Docteur Ludovic Samalin

2) Rôle de chacune des parties

Comité d'Organisation (CO) de la RFE

Il se réunit pour :

- définir la constitution d'un comité scientifique (CS) dans le cadre de la RFE proposé par son initiateur (ICP) ;

- définir la constitution d'un comité d'interface composé des membres du conseil d'administration de l'AFPBN (au moins trois) ;
- organiser la création et l'élaboration de la RFE, au cours des trois phases ;
- initier un appel d'offre et proposer une structure assurant la logistique et la « bonne application méthodologique » (BAM) de la création de la RFE ;
- s'assurer de la bonne avancée du projet ;
- proposer et contacter les partenaires permettant le déroulement de la création de la RFE lors des trois phases ;
- établir un budget financier prévisionnel ;
- rédiger un document administratif résumant les décisions prises à chaque réunion ;
- assurer la transmission « écrite » de la RFE auprès des pouvoirs publics, sociétés savantes et autres organismes professionnels.

Comité Scientifique du projet (CS)

Il se réunit pour :

- définir la répartition du travail entre chaque membre du CS ;
- délimiter le thème et les principaux champs d'application à traiter ;
- proposer les acteurs des différentes étapes de chacune des trois phases ;
- proposer les experts pressentis en leur attribuant un champ d'application selon leur domaine d'expertise ;
- organiser la coordination des experts et, éventuellement, proposer d'autres coordinateurs d'experts ;
- définir les principes de rédaction du travail ;
- s'assurer de la relecture et de la validation finale des documents produits par les coordinateurs d'experts avant diffusion et publication ;
- établir un calendrier de travail (rétro-planning) ;
- produire des éléments de synthèse ;
- élaborer un document publiable.

Groupe d'Experts référents (GER)

- Faire des commentaires éventuels sur les résultats pour lesquels les experts sont en accord ;
- Donner leur avis sur les questions restées sans réponse.

Comité d'interface (CI)

Le rôle du CI est de :

- désigner en son sein un ou plusieurs délégué(s) chargé(s) d'assurer le lien entre le conseil d'administration, les membres de l'AFPBN et le groupe de travail de la RFE au sein de la section Psychopharmacologie de l'AFPBN ;
- participer aux garanties de la rigueur de la méthodologie utilisée, auprès d'interlocuteur(s) externe(s) à l'AFPBN ;
- participer éventuellement aux modalités de diffusion du travail effectué (RFE).

3) Élaboration de la RFE : en pratique

Analyse et synthèse de la littérature

Les deux psychiatres mandatés, les docteurs Ludovic Samalin (Clermont-Ferrand) et Sébastien Guillaume (Montpellier) ont réalisé l'analyse et la synthèse de la littérature concernant la prise en charge des troubles bipolaires.

Pour la sélection des publications, des ouvrages ou tout autre document, la « table » des scores d'évaluation (ou niveau de preuve) des références proposées par la *Society of Critical Care Medicine* a été prise en compte. À partir de cette démarche, un questionnaire de 303 pages constitué de 239 grandes questions (les sous-questions allant de 1 à 34) destiné à être rempli par le panel d'experts a été élaboré. Ces 239 questions ont été regroupées en six domaines jugés comme étant primordiaux dans la prise en charge des troubles bipolaires :

- dépistage et diagnostic (Questions 1 à 8) ;
- thérapeutique à la phase aiguë (Questions 9 à 121) ;
- thérapeutique au long cours (Questions 122 à 153) ;
- traitements non médicamenteux (Questions 154 à 166) ;
- Comorbidités somatiques et psychiatriques (Questions 167 à 202) ;
- population spécifique : adolescent, sujet âgé, femme enceinte (Questions 203 à 239).

Ces six domaines ont été individuellement attribués et supervisés par les six membres du Comité scientifique. Chacun des six membres a été en charge d'analyser le domaine spécifique dont il était responsable, mais, bien entendu, a pu apporter sa contribution aux autres domaines.

Mise en forme du questionnaire

Le Comité scientifique a eu la charge de mettre en forme et de structurer le questionnaire.

L'expert pouvait exprimer son niveau d'accord et de désaccord pour chacune des questions.

Les règles qui définissent d'une part l'accord (ou le désaccord), et d'autre part le degré de convergence des avis des experts ont été prédéfinies. Chaque expert répond à chaque question à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 9 (0 signifie l'existence « d'un désaccord complet » ou d'une « absence totale de preuve » ou « d'une contre-indication formelle » et 9 celle « d'un accord complet » ou « d'une preuve formelle » ou « d'une indication formelle »).

Sélection des experts

Le Comité scientifique a eu la charge de solliciter les experts qui devaient répondre à un certain nombre de critères prédéfinis de sélection (création d'une chartre) afin de caractériser précisément le profil de l'expert (données sociodémographiques, niveaux d'activité, modalités d'exercice variées, etc.). Cette demande a été faite pour éviter à la fois la diversité de profil d'expert, tout en maintenant une dispersion suffisante pour être représentatif de la pratique quotidienne.

Cinquante experts ont été proposés pour l'élaboration de cette RFE. Un organisme choisi par le comité d'organisation (responsable Madame Sylvie Lancrenon/SYLIA-STAT), a

été en charge d'assurer le bon déroulement logistique et d'analyses de l'élaboration de la RFE.

Un rappel de la mission des experts a été effectué. L'engagement écrit de chacun des experts a été demandé. Chaque expert a été consulté individuellement pour son expertise à partir du questionnaire fourni. Un suivi a été mis en place pour assurer, notamment, l'envoi et le retour des documents et le respect des délais. Il a été également défini les relations et moyens de communication entre experts et la structure logistique.

Par ailleurs, un engagement de participation a été soumis aux experts pour préciser le fait de :

- avoir pris connaissance de la méthodologie de la RFE ;
- reconnaître n'avoir aucun conflit d'intérêts de quelque ordre que ce soit (financier, scientifique, intellectuel) pour le thème considéré ou au contraire reconnaître avoir un conflit d'intérêts (à préciser) ;
- confirmer l'accord de participation active à l'élaboration de ce référentiel ;
- accepter un accord de confidentialité.

In fine, le nombre total d'experts ayant effectivement participé est de 40, soit 80 % des experts proposés. Les motifs de non participation *a posteriori* des dix experts ont été :

- un travail d'expertise trop important ;
- des disponibilités insuffisantes pour répondre dans les délais impartis.

Sélection des experts référents

Des experts référents, différents des experts présents dans les comités du projet ou dans le premier panel d'experts, ont été sollicités pour participer à la validation des RFE. Pour chacune des six thématiques, trois experts référents ont été proposés par chacun des responsables des thématiques, puis validés par l'ensemble du comité scientifique.

4) Cotation et analyse des données

Toutes les questions et sous-questions pouvant figurer dans la proposition de la RFE ont fait l'objet d'une cotation individuelle, sauf cas particuliers, s'il y en a.

Les règles qui définissent d'une part l'accord (ou le désaccord), et d'autre part le degré de convergence des avis des experts, sont prédéfinies (*cf.* § *Mise en forme du questionnaire*).

Les réponses à chaque question ou proposition sont analysées en tenant compte dans un premier temps de l'analyse descriptive (médiane, moyenne et écart-type, minimum, maximum et effectif pour chacune des modalités de 0 à 9).

Pour l'interprétation, les valeurs possibles de 0 à 9 ont été regroupées en quatre zones ainsi définies :

- **la zone [0]** correspond à la zone de « contre-indication » ou de désaccord : le groupe d'experts considère que l'intervention n'est pas indiquée dans la situation définie par la question ;

Tableau 1 Réponse des experts à la question 10

Question	Effet anti-maniaque BP I avec cycle rapide – Pourcentages																				
	0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Lithium	38						3	7,9	4	10,5	6	15,8	6	15,8	8	21,1	6	15,8	5	13,2	
Valproate	40								1	2,5	1	2,5	4	10,0	10	25,0	14	35,0	10	25,0	
Oxcarbapazine	39	3	7,7			1	2,6	2	5,1	5	12,8	5	12,8	10	25,6	6	15,4	5	12,8	2	5,1
Topiramate	38	5	13,2	3	7,9	6	15,8	9	23,7	6	15,8	2	5,3	3	7,9	3	7,9	1	2,6		

- **la zone [1 à 3]** correspond à la zone où le groupe d'experts considère que la situation définie par la question est à utiliser seulement en troisième intention (3^e ligne) ;
- **la zone [4 à 6]** correspond à la zone où le groupe d'experts considère que la situation définie par la question est à utiliser seulement en deuxième intention (2^e ligne) ;
- **la zone [7 à 9]** correspond à la zone « d'indication » ou d'accord : le groupe considère que l'intervention est indiquée dans la situation définie par la question en première intention (1^{re} ligne).

Pour chaque question, le pourcentage d'experts dans chacune des quatre zones a été calculé selon la formule :

$$\frac{(\text{nombre d'experts dans la zone}) \times 100}{(\text{nombre d'experts ayant répondu à au moins une question du paragraphe analysé})}$$

La zone de première intention était retenue si au moins 50 % des experts ayant répondu à au moins une question du paragraphe étaient dans la zone [7 à 9].

La zone de seconde intention était retenue si moins de 50 % des experts étaient dans la zone [7 à 9] et au moins 50 % des experts dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6].

La zone de troisième intention était retenue si moins de 50 % des experts étaient dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6] et moins de 20 % dans la zone 0.

La zone de « contre-indication » ou de désaccord était retenue si au moins 50 % des experts ayant répondu à au moins une question du paragraphe étaient dans la zone 0.

De plus, si au moins 20 % des experts étaient dans la zone 0 et qu'une première intention ou une deuxième intention était retenue la question était laissée en attente.

Cas particuliers :

Si 50 % des experts étaient dans la zone [7 à 9] et 50 % des experts dans la zone [4 à 6], la question était laissée en attente.

Si 50 % des experts étaient dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6] et 50 % des experts dans la zone [1 à 3], la question était laissée en attente.

L'appartenance de la médiane à une zone est une aide pour retenir une zone mais il faut vérifier le nombre de données manquantes avant la décision finale.

D'une manière générale, le pourcentage d'experts n'ayant pas exprimé leur opinion a toujours été faible ($\leq 10\%$).

L'exemple qui suit est fait à partir de la question 10 : « Parmi les molécules suivantes, quelles sont celles qui, selon vous, ont un effet anti-maniaque à la phase aiguë dans le trouble bipolaire I avec cycle rapide ». Quatre molécules ont été sélectionnées dans cette question afin d'imager la méthode (Tableaux 1, 2 et 3).

Tableau 2 Moyennes et médianes des réponses des experts à la question 10

Question	Effet antimaniaque BP I avec cycle rapide					
	N	Mean	SD	Min	Max	Median
Lithium	38	6,3	1,8	3,0	9,0	6,5
Valproate	40	7,6	1,2	4,0	9,0	8,0
Oxcarbapazine	39	5,5	2,3	0,0	9,0	6,0
topiramate	38	3,2	2,2	0,0	8,0	3,0

Tableau 3 Pourcentage des experts dans chacune des zones définies à la question 10

	Donnée manquante	Non recommandée	3 ^e intention	2 ^e intention	1 ^{re} intention
Lithium	5 %	0 %	7,5 %	40 %	47,5 %
Valproate	0 %	0 %	0 %	15 %	85 %
Oxcarbapazine	2,5 %	7,5 %	7,5 %	50 %	32,5 %
Topiramate	5 %	12,5 %	45 %	27,5 %	10 %

En première approche, nous pouvons noter deux données manquantes avec le lithium et avec le topiramate et une donnée manquante avec l'oxcarbazépine.

Le valproate pour qui les 40 experts ont donné un score a une médiane à 8 avec 34 experts sur les 40 dans la zone [7 à 9]. Le valproate est en première intention.

Le lithium pour qui 38 experts ont donné un score a une médiane à 6,5 avec 19 experts sur les 38 dans la zone [7 à 9]. Le lithium n'est pas retenu en première intention car le % d'experts dans la zone [7 à 9] n'atteint pas 50 % de l'ensemble des 40 experts ayant répondu à la question 10.

Le tableau 3 présente les pourcentages dans chaque zone en prenant en compte les données manquantes.

Le lithium est retenu en seconde intention avec 47,5 % des experts (moins de 50 %) dans la zone [7 à 9] et 87,5 % des experts (au moins 50 %) dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6].

L'oxcarbazépine est clairement en 2^e intention également.

Le topiramate est en troisième intention avec 37,5 % (moins de 50 %) des experts dans les zones cumulées [7 à 9] et [4 à 6] et moins de 20 % dans la zone 0 « Non recommandée ».

La figure 1 image très bien les résultats obtenus sur les quatre molécules (Fig. 1).

L'interprétation des résultats a été faite par l'ensemble des membres du comité scientifique, chacun pour sa thématique dans un premier temps, suivie par une réunion de synthèse avec tous les membres et les deux rédacteurs, selon les modalités définies ci-dessus pour établir un premier rapport à ce niveau de l'analyse.

Le rapport reprenait chaque thématique avec, dans une première partie, les questions pour lesquelles un consensus avait été obtenu et dans une deuxième partie, les questions laissées sans réponse claire (absence de consensus ou aucune zone retenue ou bien problème de cohérence entre les résultats obtenus sur plusieurs questions). Dans les faits, pour l'exemple exposé ci-dessus la question de la place du lithium a été posée aux experts référents dans la mesure où les résultats obtenus dans les BP 1 sans cycle rapide et les BP II avec et sans cycle rapide le positionnaient en 1^{re} ligne.

À la fin de cette étape, ce rapport a été présenté au groupe des experts référents (GER) de chacune des thématiques. Chaque expert référent a travaillé individuellement sur le premier rapport. Ils devaient donner leur avis obligatoirement pour leur thématique sur les questions nécessi-

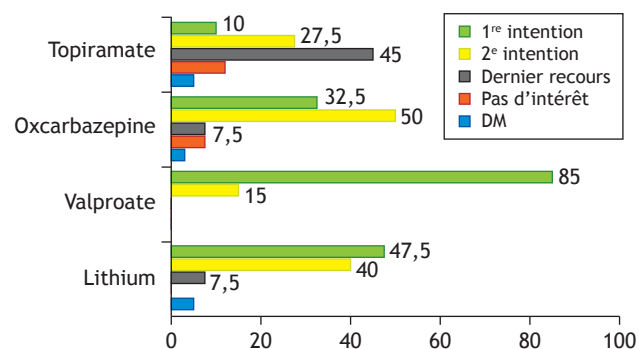


Figure 1 Réponse des experts à la question 10.

tant une discussion ou en absence de consensus mais également sur les autres thématiques s'ils le souhaitaient.

À partir des travaux du GER, chacun des membres du CS a rédigé un document concernant sa thématique.

Un document de synthèse a ensuite été rédigé laissant encore ouvertes certaines questions (commentaires libres des experts référents) nécessitant une dernière discussion. Ce document a été rediscuté et contrôlé au cours d'une réunion rassemblant tous les membres du CS et les deux rédacteurs pour aboutir au document final sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire. Dans l'exemple précédent la place du Li chez les BP I avec cycle rapide après consultation auprès du GER et validation par le CS a été repositionné en 1^{re} ligne.

Profils experts et experts référents

1) Profil des experts

Sur les 40 experts ayant participé, 37 d'entre eux ont renseigné le questionnaire les concernant. Ils sont âgés en moyenne de 52,9 ans ± 9,3 [34-69] et ont obtenu leur thèse en moyenne depuis 22,6 ans ± 9,8 [5-43].

Leur spécialité (Fig. 2) est la psychiatrie adulte pour 33 d'entre eux soit 89,2 %.

Le lieu d'exercice est rarement unique. Cabinet de ville et Hôpital sont les lieux d'exercice les plus fréquents (Fig. 3).

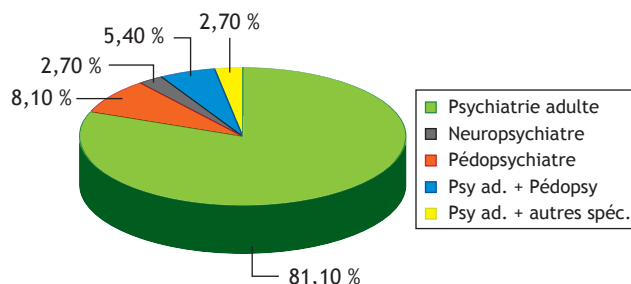


Figure 2 Spécialités des experts.

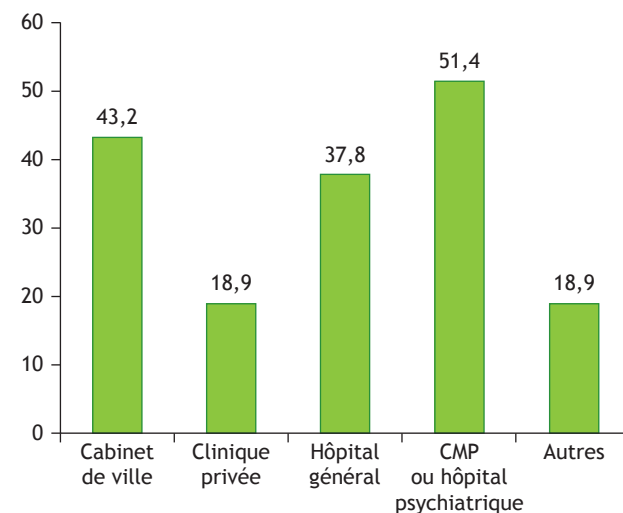


Figure 3 Lieux d'exercice.

Plus de 25 % de l'activité est consacrée à la recherche clinique pour 81 % des experts, à la formation et l'enseignement pour 94 % et à l'exercice clinique pour 100 % (Fig. 4).

Parmi nos experts, 78,4 % ont participé à des projets de recherche durant les cinq dernières années dont les trois quarts sur des projets concernant les troubles bipolaires (Fig. 5).

Parmi nos experts, 40,5 % ont participé à des publications portant sur les troubles bipolaires durant les cinq dernières années dont 40 % dans des revues internationales (Fig. 6).

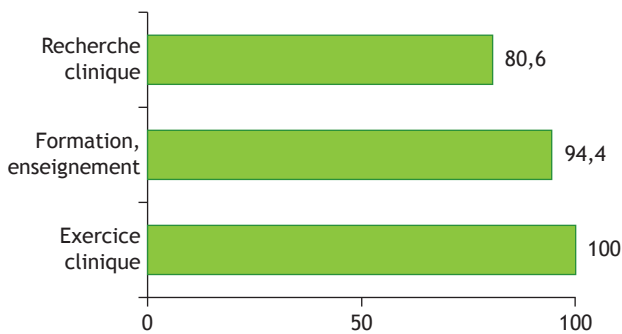


Figure 4 Répartition des activités des experts.

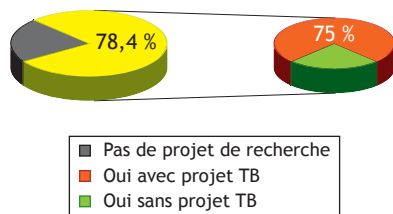


Figure 5 Pourcentage des experts ayant participé à des projets de recherche.

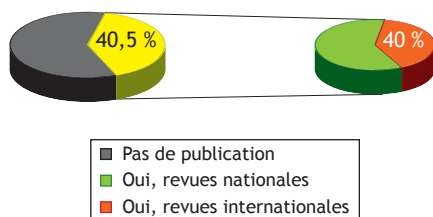


Figure 6 Pourcentage des experts ayant participé à des publications.

En moyenne sur les experts, la prise en charge des patients (Tableau 4) est :

- ambulatoire $65 \% \pm 27$ [5-100] ;
- hospitalière $35 \% \pm 27$ [0-95]

Tableau 4 Caractéristiques des experts

Nombre moyen de patients pris en charge par mois pour un trouble bipolaire	Pourcentage moyen de l'activité clinique en psychiatrie
$56,3 \pm 60,8$ [10-300]	$33,4 \% \pm 16,7$ [10-80]

2) Profil des experts référents

Sur les 18 experts référents ayant participé 14 d'entre eux ont renseigné le mini-questionnaire les concernant (12 psychiatres et 2 neuropsychiatres). Ils sont âgés en moyenne de $55,4 \text{ ans} \pm 8,6$ [45-71] et ont un nombre d'années dans leur spécialité en moyenne de $28 \text{ ans} \pm 11$ [14-50].

Au moins 25 % de l'activité est consacrée à la recherche clinique pour 93 % des experts référents, à la formation et l'enseignement pour 71 % et à l'exercice clinique pour 93 % (Fig. 7).

Le nombre de patients pris en charge pour un trouble bipolaire par les experts référents est de 18 en moyenne (Tableau 5).

Tableau 5 Pratique des experts

Nombre moyen de patients pris en charge par mois pour un trouble bipolaire
$18,3 \pm 11,4$ [2-40]

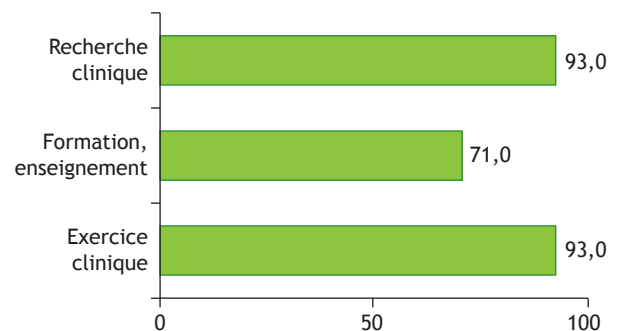


Figure 7 Répartition de l'activité des experts.

Remerciements

Nous tenons à remercier pour leur expertise, leur engagement et leur patience, les experts. Ils ont permis la réalisation de ce travail, permettant l'élaboration de références et le partage de leurs pratiques professionnelles.

Experts

Arnaud-Lavisse Valérie (66330 Cabestany), **Bazin** Nadine (78000 Versailles), **Bendimerad** Patrick (17741 Sainte Marie en Ré), **Bernadet** Renaud (17000 La Rochelle), **Bottai** Thierry (13698 Martigues cedex), **Capdeville** Claude (06000 Nice), **Chabannes** Jean-Paul (38521 St Egrève cedex), **Cialdella** Philippe (69006 Lyon), **Collin** Guillaume (34295 Montpellier cedex 5), **Conraux** François (88100 Saint Die des Vosges), **Crocq** Marc-Antoine (68250 Rouffach), **Cuche** Henry (92380 Garches), **Cullerre** Paris (56100 Lorient), **de Beaurepaire** Renaud (94806 Villejuif cedex), **Duchesne** Nicolas (34000 Montpellier), **Gelly** Françoise (34295 Montpellier cedex 5), **Girard** Marie-Bénédicte (86021 Poitiers cedex), **Guitton** Bernard (44000 Nantes), **Kahn** Jean-Pierre (54200 Dommartin les Toul), **Kochman** Frédéric (59037 Lille), **Lambolez** Véronique (54521 Laxou cedex), **Lansier** Cyrille (75015 Paris), **Lazareth** Sophie (30900 Nîmes), **Legoubey** Pierre (50100 Cherbourg), **Lesturgeon** Jean-Alexandre (63001 Clermont-Ferrand cedex 1), **Lombertie** Emile-Roger (87025 Limoges cedex 1), **Lusignan** Dominique (94160 Saint Mandé), **Maron** Michel (59037 Lille cedex), **Maurel** Muriel (13274 Marseille cedex 09), **Mialet** Jean-Paul (75007 Paris), **Monier** Jacques (30029 Nîmes cedex 9), **Mouchabac** Stéphane (75012 Paris),

Orth Jean-Paul (06046 Nice), **Papeta** Didier (29200 Brest), **Perol** Jean-Yves (63830 Durtol), **Pointud-Bresson** Brigitte (34000 Montpellier), **Polosan** Mircea (38434 Echirrolles cedex), **Pon** Joël (31140 Aucamville), **Robert** Laëtitia (30029 Nîmes cedex 9), **Sontag** Harald (67000 Strasbourg).

Nous tenons à remercier pour leur expertise et leur engagement les experts référents. Ils ont validé les différentes propositions issues du travail des experts, nous permettant de proposer des recommandations pour la plupart des situations cliniques proposées.

Experts référents

Allilaire Jean-François (Paris), **Azorin** Jean Michel (Marseille), **Baylé** Franck (Paris), **Bellivier** Franck (Créteil), **Bourgeois** Marc-Louis (Bordeaux), **Bouvard** Manuel (Bordeaux), **Consoli** Silla (Paris), **Corruble** Emmanuelle (Le Kremlin-Bicêtre), **Guelfi** Julien-Daniel (Paris), **Henry** Chantal (Créteil), **Laçon** Christophe (Marseille), **Leboyer** Marion (Créteil), **Lépine** Jean-Pierre (Paris), **Peretti** Charles-Siegfried (Paris), **Robert** Philippe (Nice), **Rouillon** Frédéric (Paris), **Schmitt** Laurent (Toulouse), **Thibaut** Florence (Rouen).

Remerciements à Sylvie Lancrenon (sylvia-stat) pour sa patience et son efficacité.

Recommandations Formalisées d'Experts (RFE)

Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats

Pierre-Michel Llorca* (coordinateur), Philippe Courtet, Patrick Martin, Mocrane Abbar, Christian Gay, Jean-Albert Meynard, Franck Baylé, Michel Hamon, Christophe Lançon, Florence Thibaut, Pierre Thomas, Sylvie Lancrenon, Sébastien Guillaume, Ludovic Samalin

Mode d'emploi

1) Objectif

L'objectif de cette recommandation est d'aider le praticien à proposer des soins appropriés dans de multiples situations cliniques.

2) Domaines explorés

Les recommandations sont regroupées en six thématiques :

- dépistage et diagnostic ;
- thérapeutiques à la phase aiguë ;
- thérapeutiques au long cours ;
- traitements non médicamenteux ;
- comorbidités somatiques et psychiatriques ;
- populations spécifiques (adolescent, sujet âgé, femme enceinte).

Les deux domaines concernant les traitements médicamenteux proposent en début de chapitre une liste des molécules considérées par les experts comme ayant une efficacité dans le traitement de l'épisode aigu ou de façon prophylactique. Elles sont présentées par classe médicamenteuse et par ordre alphabétique.

Par exemple : Pour un épisode aigu de manie

Les molécules recommandées parmi les anticonvulsivants (AC) sont :

- en 1^{re} ligne : valproate, valpromide ;
- en 2^e ligne : carbamazépine et oxcarbazépine.

Lorsqu'il est recommandé par les experts un AC chez un patient présentant un épisode aigu de manie vous avez le choix parmi ces 4 molécules.

* Auteur correspondant.

E-mail : pmlorca@chu-clermontferrand.fr

P.-M. Llorca a reçu des honoraires de BMS, Otsuka Pharmaceutical France, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Sanofi-aventis, et Servier.

Les différentes recommandations feront alors référence à la classe médicamenteuse.

3) Type de stratégies

Les recommandations concernant la prise en charge d'un épisode thymique (manie ou dépression bipolaire) suivent un plan comprenant :

- une première série de stratégies thérapeutiques (tenant compte de l'existence ou non d'un traitement préalable) ;
- des attitudes proposées en cas d'inefficacité ou de réponse partielle de la première ligne de traitement ;
- la proposition des experts après résolution de l'épisode aigu.

Par exemple : Prise en charge d'un 1^{er} épisode maniaque avec symptômes psychotiques

La première stratégie thérapeutique recommandée est soit l'initiation en monothérapie d'un antipsychotique de seconde génération (AP2G) soit l'association d'un AP2G avec le lithium (Li) ou un anticonvulsivant (AC).

Si vous décidez l'utilisation d'une monothérapie par AP2G :

- un délai avant réévaluation de 3 semaines vous est conseillé ;
- en cas d'absence d'efficacité, on vous recommande de vérifier l'observance, d'optimiser la posologie, et enfin d'associer un second SH.

Le traitement prophylactique correspond aux stratégies thérapeutiques suivant la résolution de l'épisode. Comme pour la prise en charge en phase aiguë, les recommandations suivent un plan comprenant :

- en premier lieu les indications d'initiation ;

- les premières stratégies thérapeutiques (tenant compte de l'existence ou non d'un traitement préalable) ;
- une durée de poursuite du traitement.

Abréviations (par ordre d'apparition)

EDM : Épisode Dépressif Majeur
 MDQ : Mood Disorder Questionnaire
 TB : Trouble Bipolaire
 CR : Cycle rapide
 AC : Anticonvulsivant
 AP1G : Antipsychotique de première génération
 AP2G : Antipsychotique de seconde génération
 ECT : Electro convulsivothérapie
 SH : Stabilisateur de l'Humeur
 Li : Lithium
 AD : Antidépresseur
 IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
 IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine de la Noradrénaline
 TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
 PEC : Prise En Charge
 TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

Thématique 1 : Dépistage & diagnostic

1) Population à risque

Le dépistage du trouble bipolaire doit être systématique dans des sous-populations à risque comme :

- les patients présentant un épisode dépressif majeur (EDM) ;
- les patients à risque suicidaire ;
- les patients présentant une addiction.

Dans ces groupes à risque il est recommandé d'utiliser des questionnaires de dépistage comme le MDQ (Mood Disorder Questionnaire).

2) Diagnostic du trouble

Le diagnostic de trouble bipolaire est clinique. Il repose sur la présence d'épisodes maniaque, hypomaniaque ou mixte, dans l'histoire du patient.

Bien que leur présence isolée, ne permette pas de poser le diagnostic, certaines caractéristiques doivent alerter le clinicien sur la présence éventuelle d'un trouble bipolaire (Graphique 1 en annexe) :

- Doivent faire évoquer un trouble bipolaire chez tout patient :

- des antécédents familiaux de trouble bipolaire ;
- des antécédents d'épisodes dépressifs multiples ;
- une psychose du post-partum ;
- des antécédents familiaux de suicide.

- Doivent faire évoquer un trouble bipolaire chez un sujet déprimé :

- un âge de début précoce ;
- des caractéristiques mélancoliques ;
- une dépression agitée ;
- une histoire de conduite suicidaire grave ;
- un EDM du post-partum.

Pour aider à poser le diagnostic, il est recommandé d'utiliser un entretien structuré comme le *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), et un agenda de l'humeur.

Un diagnostic de trouble bipolaire doit être confirmé par un psychiatre. Le diagnostic de trouble bipolaire nécessite :

- d'être confirmé par l'interrogatoire de la famille ;
- de pratiquer un examen clinique somatique.

Aucun examen biologique ou d'imagerie en l'absence de point d'appel clinique, n'est, à l'heure actuelle, utile pour porter un diagnostic.

Thématique 2 : Thérapeutique à la phase aiguë

1) Critères de choix des stratégies thérapeutiques

Le choix d'une molécule dès la phase aiguë va dépendre :

- des caractéristiques cliniques de l'épisode en cours ;
- du type de trouble bipolaire : I ou II (TBP I ou TBP II) ;
- de l'histoire thymique du patient sur la vie entière (prédominance d'épisodes maniaques, hypomaniaques, mixtes ou d'épisodes dépressifs) ;
- de la présence ou non de cycles rapides (CR) (patients ayant au moins 4 épisodes thymiques par an selon les critères du DSM IV-TR).

Les modalités de prescription à la phase aiguë vont dépendre :

- initialement : de la présence ou non d'un traitement prophylactique en cours ;
- lors de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique : de la durée de traitement et de la molécule utilisée ;
- après résolution de l'épisode : de la présence ou non d'une association de thérapeutiques.

L'indication d'hospitalisation à la phase aiguë doit être considérée dans les situations suivantes :

- un épisode maniaque ou mixte ;
- un épisode dépressif sévère ;
- un épisode dépressif avec des caractéristiques psychotiques ;
- un risque de passage à l'acte suicidaire ;
- une majoration récente des conduites addictives ;
- un état somatique préoccupant.

Une hospitalisation peut également être proposée en cas de résistance ou d'inefficacité du traitement.

2) Traitement des épisodes maniaques, hypomaniaques et mixtes

Molécules ou thérapeutiques recommandées

Les molécules ou thérapeutiques recommandées dans le traitement de la manie ou l'hypomanie sont présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- lithium (Li) ;
- anticonvulsivants (AC) : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;

Tableau 1 Molécules ou thérapeutiques « recommandées » dans le traitement de la manie ou de l'hypomanie

		Sans cycle rapide		Avec cycle rapide	
		TB I	TB II	TB I	TB II
1 ^{re} ligne	Li AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, rispéridone AP1G : halopéridol ECT	Li AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, rispéridone	Li AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : olanzapine, rispéridone ECT	Li AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : olanzapine, rispéridone ECT	Li AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : olanzapine, rispéridone
2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride clozapine	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride	AP2G : amisulpride, aripiprazole, clozapine	AP2G : amisulpride, aripiprazole, clozapine	

- antipsychotiques de Seconde génération (AP2G) : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, rispéridone ;
- antipsychotiques de Première génération (AP1G) : halopéridol ;
- électroconvulsivothérapie (ECT).

Les molécules ou thérapeutiques dans le tableau 1 sont recommandées dans le traitement de la manie ou l'hypomanie en fonction du type de trouble bipolaire et de l'existence de cycle rapide :

Les experts recommandent l'halopéridol en 1^{re} ligne dans la manie sans cycle rapide. Son rapport bénéfice risque est considéré comme défavorable (traitement de 2^e ou 3^e ligne) dans les recommandations internationales [1-4].

Premier épisode ou patients non traités par Stabilisateur de l'Humeur (SH)

Choix en fonction des formes cliniques

Selon les formes cliniques, les experts recommandent :

- **manie simple** : envisager une monothérapie par Li, AC ou AP2G ou une bithérapie d'emblée de 2 SH anti-maniaques (Li+AP2G, AC+AP2G, Li+AC) ;
- **manie avec symptômes psychotiques** : envisager un AP2G en monothérapie ou en bithérapie d'emblée à un autre SH anti-maniaque (AP2G+AC ou AP2G+Li) ;
- **manie irritable (def en annexe 1)** : envisager une monothérapie par AC ou AP2G, ou une bithérapie d'emblée de 2 SH anti-maniaques dont un AP2G (AP2G+AC ou AP2G+Li) ;
- **état mixte ou manie dysphorique (def en annexe 2)** : envisager une monothérapie par AC ou AP2G, ou une bithérapie d'emblée par AC+AP2G (Graphique 2) ;
- **hypomanie** : envisager une monothérapie par AC ou AP2G.

Pour la manie avec symptômes psychotiques les AP2G sont toujours recommandés en monothérapie ou bithérapie.

La monothérapie par Li n'est pas recommandée dans l'hypomanie et n'est recommandée qu'en 2^e ligne dans la manie irritable et l'état mixte.

Délai avant réévaluation

Le délai avant réévaluation est variable. En cas d'inefficacité ou de réponse partielle, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique après une durée de traitement qui dépend du SH utilisé.

On attendra :

- 4 semaines pour le Li ;
- 3 semaines pour les AC, les AP2G, et l'ECT ;
- 2 semaines pour les AP1G (incisif ou sédatif).

En cas d'association de SH, le délai avant réévaluation sera ajusté à la durée de traitement préconisée du dernier SH instauré.

Attitude en cas d'inefficacité ou de réponse partielle

Lorsque le traitement a une efficacité insuffisante lors d'un épisode maniaque il est recommandé successivement de :

- vérifier l'observance ;
- optimiser la posologie du SH ;
- associer un second stabilisateur de l'humeur ;
- maintenir un AP2G dans l'association de 2 SH lorsqu'il y a présence de symptômes psychotiques.

Récidive maniaque, hypomaniaque ou mixte chez un patient traité par Stabilisateur de l'Humeur (SH)

Séquences thérapeutiques

Dans le cadre d'un trouble bipolaire type I ou II avec ou sans cycle rapide, il est recommandé successivement de :

- arrêter un éventuel traitement antidépresseur (AD) en cours ;
- vérifier l'observance du patient ;
- optimiser la posologie du SH en cours ;
- associer au SH en cours, un SH anti-maniaque ;
- envisager de changer l'un des 2 SH par un autre SH « anti-maniaque » si le patient était traité par 2 SH au long cours ;
- maintenir un AP2G dans l'association de 2 SH lorsqu'il y a présence de symptômes psychotiques.

IMPORTANT

La présence de symptômes maniaques impose l'arrêt de tout traitement AD.

La poursuite d'un SH ayant un effet antidépresseur est possible.

Il est recommandé d'éviter les associations d'AP (AP1G+AP1G et AP1G+AP2G).

Délai avant réévaluation

En cas d'inefficacité ou de réponse partielle, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique après une durée de traitement qui dépend du SH utilisé.

On attendra :

- 4 semaines pour le Li ;
- 3 semaines pour les AC, les AP2G, et l'ECT ;
- 2 semaines pour les AP1G (incisifs ou sédatif).

En cas d'association de SH, le délai avant réévaluation sera ajusté à la durée de traitement préconisée du dernier SH instauré.

En cas de résistance au traitement, une association de 3 SH peut être envisagée.

Clozapine et ECT doivent être considérés dans les formes les plus résistantes.

En cas d'agressivité ou d'agitation

Il est recommandé :

- de préférer la voie per os à la voie injectable ;
- d'envisager en association au traitement anti-maniaque instauré un AP2G, un AP1G sédatif ou une benzodiazépine.

Après résolution de l'épisode maniaque

En cas d'association de SH il est recommandé :

- en 1^{re} intention, d'arrêter les AP (1G ou 2G) ;
- de poursuivre si possible le traitement en monothérapie 3 mois après la résolution de l'épisode maniaque.

3) Traitement des épisodes dépressifs dans le cadre d'un trouble bipolaire**Molécules ou thérapeutiques recommandées**

Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur à la phase aiguë sont présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- ECT ;
- Li ;
- AC : Lamotrigine, Valproate, Valpromide ;
- AP2G : Aripiprazole, olanzapine ;
- AD associé à un SH antimaniaque.

Ont été prises en compte, les molécules disponibles en France lors de la réalisation de ces recommandations (2009-2010). Ceci ne prend donc pas en compte toutes les molécules (et formes galéniques) disponibles sur le marché européen et à venir en France.

Les experts considèrent que l'association SH « antimaniaque » + AD a un effet antidépresseur à la phase aiguë.

Dans ces conditions :

- SH « antimaniaque » : Li, AC ou AP2G ;
- AD :
 - 1^{re} ligne : Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine (IRS), Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine Noradrénergique (IRSNa) ;
 - 2^e ligne : mirtazapine, miansérine, tianeptine.

Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur à la phase aiguë dans le tableau 2 sont indiquées en fonction de leur grade de recommandation (Graphique 3 en annexe).

Tableau 2 Molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur à la phase aiguë

1 ^{re} ligne	AC : lamotrigine ECT
2 ^e ligne	Li AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine

Les recommandations des experts quant aux molécules ou thérapeutiques ne diffèrent pas pour TB I et II, ni en fonction de la présence ou non des cycles rapides.

IMPORTANT

Les AP1G (incisifs ou sédatifs) sont à éviter. La monothérapie d'AP2G n'est pas recommandée dans la dépression bipolaire.

Patients non traités**Choix en fonction des formes cliniques**

Selon les formes cliniques, les experts recommandent :

- **épisode dépressif léger à modéré** : envisager une monothérapie par Li ou AC ;
- **EDM sévère sans symptôme psychotique** :
 - absence de cycle rapide : envisager en première intention une bithérapie AD + SH (Li, AC ou AP2G),
 - existence de cycle rapide : envisager une monothérapie par Li ou AC ;

- **EDM avec symptômes psychotiques :**
 - absence de cycles rapides : envisager une bithérapie en 1^{re} intention AP2G + AD et en 2^e intention AD + (Li ou AC) et AP2G + Li,
 - existence de cycles rapides : envisager une bithérapie AP2G + AC ou AP2G + Li ;
- **épisode dépressif mixte (def en annexe 3) :**
 - absence de cycle rapide : envisager en 1^{re} ligne une monothérapie par AC ou une bithérapie par AC + AP2G et en 2^e ligne une monothérapie par Li ou une bithérapie par Li + AP2G,
 - existence de cycle rapide : envisager d'emblée une bithérapie en 1^{re} ligne AC + AP2G et en 2^e ligne Li + AP2G.

Les experts considèrent que la présence d'un épisode mixte et/ou de cycle rapide est un facteur de moins bonne réponse au Li.

EDM chez un patient ayant dans le passé reçu un traitement AD ayant induit un virage de l'humeur : pas de consensus retrouvé.

L'attitude thérapeutique dans cette situation clinique n'est consensuelle ni dans la littérature scientifique ni auprès des experts.

ECT en première intention : l'ECT reste recommandé en 1^{re} intention lorsque le pronostic vital est engagé.

Délai avant réévaluation

Le délai avant réévaluation est variable. En cas d'inefficacité ou de réponse partielle, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique après une durée de traitement qui dépend du SH utilisé.

On attendra :

- au minimum, 4 semaines pour le Li ;
- au minimum, 3 semaines pour les AC, les AP2G, et l'ECT ;
- 2 semaines pour les AP1G (incisif ou sédatif).

En cas d'association de SH, le délai avant réévaluation sera ajusté à la durée de traitement préconisée du dernier SH instauré.

Attitudes en cas d'inefficacité ou de réponse partielle

Lorsque le traitement a une efficacité insuffisante lors d'un EDM bipolaire, il est recommandé successivement de :

- vérifier l'observance ;
- optimiser la posologie du SH et/ou de l'AD ;
- associer un second SH ;
- considérer l'ECT ;
- envisager d'associer un AD dans le TB sans cycle rapide ;
- associer un SH ayant un effet antidépresseur avec un SH anti-maniaque lorsqu'il s'agit d'un épisode dépressif mixte ;
- maintenir un AP2G dans l'association de 2 SH lorsqu'il y a présence de symptômes psychotiques.

Récidive dépressive chez un patient en traitement à long terme (présence d'un SH)

Séquences thérapeutiques

Les séquences thérapeutiques dans le cadre d'un trouble bipolaire type I ou II recommandées sont :

- vérifier l'observance du patient ;
- optimiser la posologie du SH en cours ;
- associer au SH en cours :
 - absence de CR : envisager d'associer un AD,
 - existence de CR : envisager d'associer un SH ayant un effet antidépresseur ;
- considérer l'ECT ;
- maintenir un AP2G dans l'association de 2 SH lorsqu'il y a présence de symptômes psychotiques.

Les stratégies prenant en compte la polarité prédominante du trouble s'appliquent en l'absence de cycle rapide et concernent le choix entre AD et SH ayant un effet antidépresseur.

Si le patient est à polarité dépressive et déjà traité par SH anti-maniaque + AD : il est recommandé d'envisager un SH ayant un effet antidépresseur.

Si le patient est à polarité maniaque et déjà traité par SH anti-maniaque + AD : il est recommandé de reconsidérer la stratégie thérapeutique AD.

Après résolution de l'épisode dépressif

En cas d'association médicamenteuse d'un SH avec un AD, il est recommandé d'arrêter l'AD en moyenne 6 mois après la résolution de l'épisode.

Thématique 3 : Thérapeutique au long cours

1) Critères de choix des stratégies thérapeutiques

Le choix de la stratégie prophylactique dépend de :

- la polarité prédominante du trouble ;
- la présence de conduites suicidaires ou de conduites à risque ;
- le traitement efficace de la phase aiguë ;
- la sévérité des épisodes ;
- la présence de cycles rapides ;
- l'éventualité d'un virage de l'humeur induit ;
- l'existence de comorbidités ;
- le profil de tolérance du médicament choisi ;
- la préférence du patient ;
- les capacités d'observance du patient.

Indication du traitement prophylactique : il est recommandé d'envisager un traitement prophylactique :

- systématiquement dès le 1^{er} épisode maniaque ;
- dès que le diagnostic de TB II est posé ;
- après 2 épisodes hypomaniaques ;
- dès le 1^{er} épisode hypomaniaque en fonction de la présence des facteurs suivants :

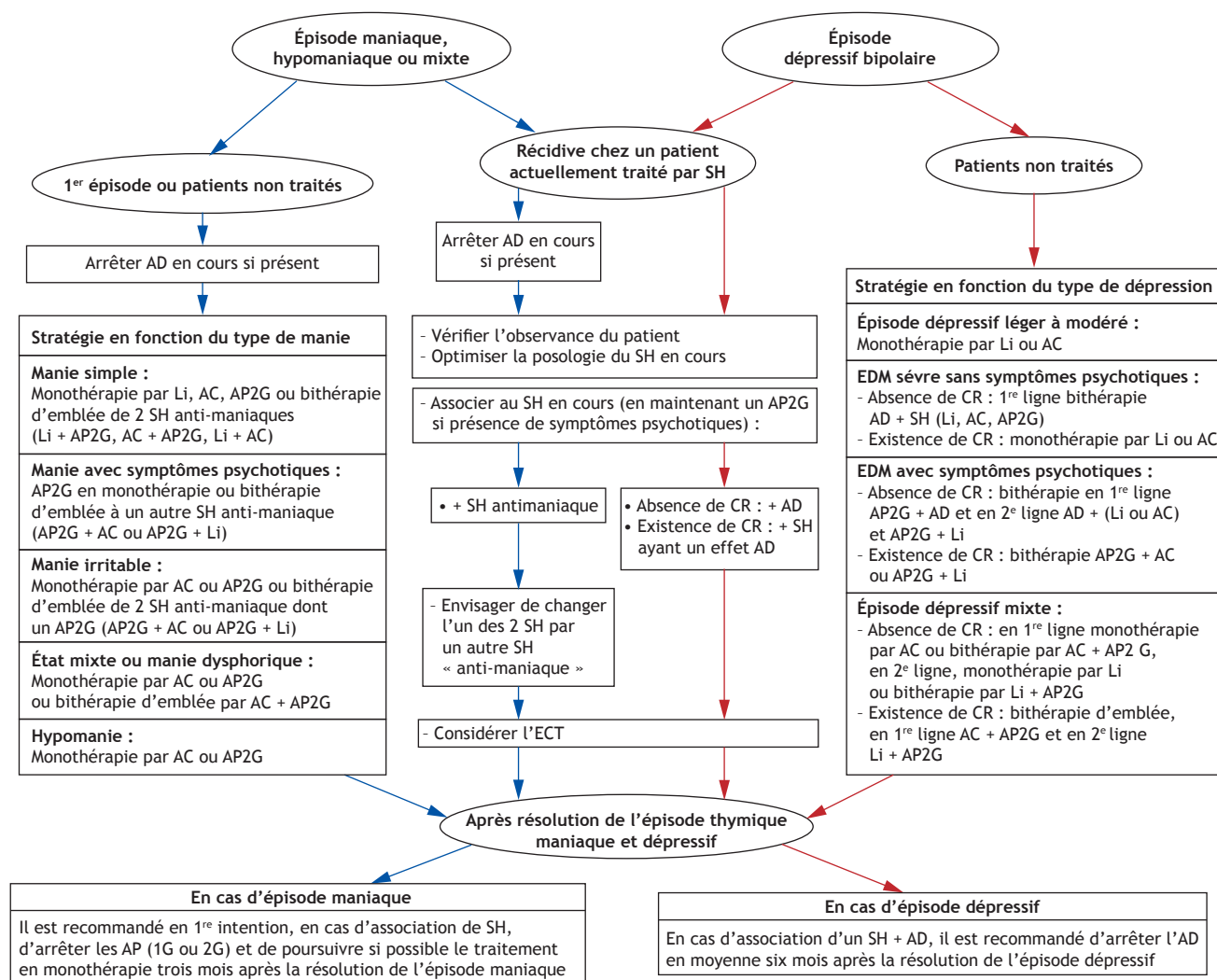


Figure 1 Stratégies thérapeutiques à la phase aiguë.

- un âge de début précoce,
- des antécédents familiaux au premier degré de trouble bipolaire,
- la présence d'éléments psychotiques lors de l'épisode index,
- la présence de symptômes résiduels,
- une histoire de conduites suicidaires observée dès l'épisode index,
- l'existence de comorbidités psychiatriques.

2) Traitement prophylactique

Molécules ou thérapeutiques recommandées

Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet préventif des récurrences maniaques ou dépressives dans le TB sont présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse.

- Effet préventif des récurrences maniaques :
 - Li ;
 - AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;

- AP2G : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, risperidone ;
- ECT de maintenance ;
- Effet préventif des récurrences dépressives :
 - Li ;
 - AC : carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;
 - AP2G : olanzapine ;
 - ECT de maintenance.

Les molécules ayant un effet préventif des récurrences maniaques ou dépressives dans le trouble bipolaire I et II avec et sans CR sont décrites dans le tableau 3.

Les classes d'AD recommandées en association avec un SH dans le traitement prophylactique d'un patient BP sont :

- 1^{re} ligne : IRS ;
- 2^e ligne : IRSNa, mirtazapine, miansérine.

IMPORTANT

Les AP1G sont à éviter.

Tableau 3 Molécules ou thérapeutiques ayant un effet préventif des récurrences maniaques ou dépressives

		TB I		TB II	
		SANS CR	AVEC CR	SANS CR	AVEC CR
Effet préventif des récurrences maniaques	1 ^{re} ligne	Li AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine			
	2 ^e ligne	clozapine rispéridone,	clozapine	rispéridone	
Effet préventif des récurrences dépressives	1 ^{re} ligne	Li AC : lamotrigine AP2G : olanzapine	AC : lamotrigine, valproate, valpromide AP2G : olanzapine	Li AC : lamotrigine	Li AC : lamotrigine, valproate, valpromide
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : amisulpride aripiprazole, clozapine ECT	Li AC : carbamazépine- oxcarbazépine AP2G : aripiprazole, clozapine ECT	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : amisulpride aripiprazole, clozapine, olanzapine	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride aripiprazole, clozapine, olanzapine

Stratégies thérapeutiques prophylactiques

Dans les suites d'un épisode thymique s'inscrivant dans un TB, il est recommandé :

- soit de poursuivre le traitement de la phase aiguë ayant été efficace (si les molécules en cours présentent un effet préventif) ;
- soit de proposer une thérapeutique médicamenteuse ayant un effet préventif spécifique de la polarité prédominante du trouble.

En cas de récurrence sous traitement prophylactique, il est recommandé de :

- optimiser la posologie du traitement prophylactique ;
- envisager une bithérapie après l'essai de 2 SH en monothérapie ;
- envisager une bithérapie d'emblée en fonction de la présence :
 - ATCD familiaux au 1^{er} degré de TB,
 - sévérité de l'épisode,
 - conduites suicidaires lors de l'épisode index,
 - comorbidités psychiatriques.

Les experts n'ont pas retenu l'âge de début précoce, les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, la présence de symptômes psychotiques, l'isolement social :

- privilégier l'association de SH de classe médicamenteuse différente ;
- proscrire les AD chez les patients avec cycle rapide.

Durée de poursuite du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement prophylactique aussi longtemps que possible dans le TB I et TB II. Une réévaluation régulière doit être pratiquée.

La présence des facteurs suivants est en faveur d'une poursuite du traitement pour la vie entière (Graphique 4) :

- antécédents familiaux au premier degré de trouble bipolaire ;
- sévérité de l'épisode ;
- conduites suicidaires lors de l'épisode index ;
- comorbidités psychiatriques ;
- persistance de symptômes résiduels ;
- nombre d'épisodes thymiques du patient ;
- âge de début précoce ;
- intervalle de courte durée entre les épisodes.

Thématique 4 : Traitements non médicamenteux

1) Psychothérapies

Les buts de prise en charge psychothérapeutiques sont :

- d'informer sur la maladie et sa prise en charge ;
- de permettre une évaluation régulière de l'humeur de façon à dépister les signes précoces de rechute ;
- d'augmenter l'alliance thérapeutique et l'observance médicamenteuse ;
- de permettre au patient de développer des capacités d'adaptation notamment vis-à-vis des facteurs de stress.

L'objectif est d'améliorer le pronostic global du trouble, le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie du patient.

La mise en œuvre et choix d'une psychothérapie :

- Durant une hospitalisation ou lors d'un accès maniaque, mixte ou dépressif majeur d'intensité sévère l'information du patient et de la famille et la thérapie de soutien sont les prises en charge non médicamenteuses de première ligne.
- Durant un épisode dépressif d'intensité légère à modérée ou en phase de rémission sont systématiquement recommandés :
 - l'information du patient et de la famille,
 - la thérapie de soutien,
 - la tenue au quotidien d'un agenda de l'humeur et du sommeil,
 - des conseils de lecture,
 - l'orientation vers des groupes d'entraide mutuelle ou des associations de patients,
 - la communication de numéros d'urgence,
 - la participation à des groupes de psycho-éducation.
- Les experts conseillent d'avoir recours à :
 - une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ;
 - la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux.

Afin d'améliorer l'observance, il est recommandé de :

- aborder la question régulièrement lors des consultations ;
- rechercher et considérer systématiquement les effets secondaires ;
- sensibiliser et associer l'entourage ;
- proposer des groupes de psychoéducation aux patients peu observants.

2) Prise en charge à temps partiel

Une hospitalisation de jour **doit être systématiquement** considérée devant :

- la présence de cycles rapides ;
- des comorbidités addictives importantes ;
- un isolement social et une altération significative du fonctionnement.

Une hospitalisation de jour **peut être** proposée devant

- une mauvaise observance ;
- une symptomatologie résiduelle.

Thématique 5 : Comorbidités somatiques et psychiatriques

1) Comorbidités somatiques

Bilan initial préthérapeutique

Un bilan initial préthérapeutique est nécessaire quel que soit le SH :

- NFS ;
- Bilan ionique standard ;
- Glycémie à jeun ;
- Urée et créatinine, protéinurie ;
- TSH ;
- Bilan lipidique ;
- Bilan hépatique ;
- βHCG ;
- ECG.

Rythme de surveillance de la tolérance au traitement

Le rythme de surveillance de la tolérance au traitement est détaillé dans le tableau 4.

Un **diabète préexistant** est à prendre en compte en cas de prescription d'AP2G lors de l'épisode aigu comme au long cours. La prescription d'un autre SH est à privilégier.

Une **dysthyroïdie préexistante** est à prendre en compte en cas de prescription de lithium lors de l'épisode aigu comme au long cours. La prescription d'un autre SH est à privilégier.

Gestion des effets indésirables sous SH

Chez un patient sous stabilisateur de l'humeur, l'arrêt du traitement est à considérer devant l'apparition des effets secondaires suivants :

- un syndrome métabolique ;
- une HTA ;
- un diabète ;
- interaction médicamenteuse cliniquement significative.

Tableau 4 Rythme de surveillance de la tolérance thérapeutique

	Tous les 2 mois	Tous les 3 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois	Tous les ans
IMC	AP2G	Li	AC		
Périmètre ombilical		AP2G, Li		AC	
Pression Artérielle		AP2G, Li	AC		
NFS				AP2G, AC	Li
Glycémie à jeun			AP2G		AC, Li
Bilan lipidique			AP2G	AC	Li
Bilan hépatique				AC, AP2G	Li
THSus				Li, AC	AP2G
Bilan rénal				Li	AC, AP2G

Devant l'apparition d'une dysthyroïdie sous SH la démarche doit être :

- Si non cliniquement significative :
 - le traitement ne doit pas être arrêté ;
 - une surveillance clinique doit être réalisée avec confirmation à un mois d'intervalle du bilan thyroïdien ;
 - si persistance, un avis spécialisé doit être proposé et une supplémentation en hormones thyroïdiennes (en cas d'hypothyroïdie) discutée.
- Si cliniquement significative :
 - Une demande d'avis spécialisé ;
 - une discussion du rapport bénéfice risque (il n'est généralement pas recommandé d'interrompre le traitement) ;
 - une supplémentation en hormones thyroïdiennes systématique.

En cas d'une prise de poids induite par un SH, il est recommandé de (Graphique 5) :

- donner des conseils alimentaires simples (repas à heure fixe, quantité et type d'aliment à privilégier...) ;
- motiver pour une activité physique ;
- proposer une prise en charge diététique spécialisée en cas de prise de poids significative (> 7 %) ;
- discuter l'arrêt du traitement en cas de prise de poids significative (> 7 %) ;
- ne pas interrompre le traitement en cas de prise de poids modérée (< 7 %).

L'adjonction de topiramate n'a pas fait l'objet d'un consensus parmi les experts.

2) Comorbidités psychiatriques (Tableau 6)

Trouble bipolaire et addiction

La présence d'une comorbidité addictive demande une prise en charge spécifique.

Stratégies de prise en charge

Les prises en charge du trouble bipolaire et du trouble addictif doivent être concomitantes.

La seule exception est l'association d'une dépression légère à modérée à une addiction alcoolique, où l'état thyroïdique sera réévalué après le sevrage (Graphique 6).

En cas de dépendance, la prise en charge **doit** impliquer une équipe d'addictologie, une psychothérapie centrée sur la prévention de la rechute addictive, et inclure des groupes de psychoéducation.

En cas d'abus, la prise en charge **peut** impliquer une équipe d'addictologie et une prise en charge psychothérapique spécifique.

Traitement médicamenteux

Les AP2G et les AC en monothérapie devraient être le traitement de première ligne lors d'un accès maniaque comme en prophylaxie.

Dans la dépression, l'existence de l'addiction ne conduit pas à une stratégie médicamenteuse spécifique.

En cas d'agitation non liée au sevrage

Si l'adjonction d'un traitement sédatif est nécessaire, les AP1G sédatifs doivent être préférés aux benzodiazépines en raison du risque de dépendance.

Traitement de substitution aux opiacés

La présence d'un accès maniaque ou dépressif ne doit pas conduire à interrompre un traitement de substitution aux opiacés.

Trouble bipolaire et trouble de la personnalité

Personnalité de type borderline ou antisociale

L'existence d'un trouble de la personnalité de type borderline ou antisociale :

- modifie la prise en charge du trouble bipolaire lors des phases maniaques et en prophylaxie avec une utilisation préférentielle d'un AP2G en monothérapie ou en association ;
- nécessite systématiquement une prise en charge psychothérapique spécifique.

Il n'a pas été possible d'obtenir un consensus des experts sur l'intérêt ou pas d'une prise en charge médicamenteuse spécifique lors d'un épisode dépressif majeur survenant chez un sujet présentant un TB et une Personnalité de type borderline ou antisociale.

Autres troubles de la Personnalité

L'existence d'un autre type de troubles de la personnalité ne modifie pas la prise en charge du trouble bipolaire.

Trouble bipolaire et conduites suicidaires

Le risque de conduites suicidaires est élevé chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire.

Évaluation du risque suicidaire

Une évaluation **régulière et précise** du risque suicidaire doit être systématique dans les situations suivantes :

- en début d'évolution du trouble ;
- lors de la présence d'un épisode dépressif ;
- lors de la présence d'un épisode mixte ;
- au décours d'une hospitalisation ;
- au décours d'un épisode (qu'il soit maniaque ou dépressif) ;
- lors d'événements de vie négatifs ;
- à l'arrêt ou à l'initiation d'un traitement ;
- en cas de rupture thérapeutique.

Les facteurs de risque suicidaire à identifier sont décrits dans le tableau 5 :

Facteur de risque très spécifiques	Facteur de risque spécifiques
Idéation suicidaire	Accès à des moyens létaux
Dépression actuelle (et plus particulièrement dépression agitée/anxieuse)	Mauvaise qualité de l'entourage
Symptômes psychotiques	Épisode mixte actuel
Traits de personnalité impulsifs agressifs	Présence de cycles rapides
Antécédent de conduite suicidaire	Histoire familiale de suicide
	Comorbidités addictives
	Histoire d'automutilations
	Événements de vie négatifs
	Trouble bipolaire de type II

La coexistence de ces facteurs accroît d'autant plus le risque suicidaire.

Stratégie spécifique

Chez des patients présentant un risque suicidaire au long cours, un traitement SH par lithium doit être privilégié et une prise en charge psychothérapique plus intensive devrait être proposée.

Trouble bipolaire et trouble anxieux

En cas de présence d'un trouble anxieux associé au trouble bipolaire, le traitement de 1^{re} ligne du trouble anxieux doit être une TCC.

Thématique 6 : Populations spécifiques (Tableau 7)

1) Trouble bipolaire et adolescence

Avant de poser un diagnostic de trouble bipolaire chez un adolescent il est nécessaire de **systematiquement** :

- réaliser un entretien avec la famille ;
- rechercher un Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) ;
- demander un avis pédiatrique pour éliminer un trouble organique.

Il est recommandé dans la **plupart des cas de** :

- procéder à l'évaluation détaillée du développement (histoire prénatale développement psychomoteur...) ;
- prendre contact avec les enseignants.

La prescription médicamenteuse doit obéir à certaines règles :

- elle sera faite uniquement par un spécialiste ;
- la posologie sera adaptée en fonction du poids ;
- l'initiation sera plus progressive que chez l'adulte ;
- le suivi médical sera plus rapproché que chez l'adulte.

Chez les jeunes filles en âge de procréer, une méthode de contraception efficace doit être envisagée.

En cas d'épisode maniaque le traitement doit être :

- En 1^{re} intention une monothérapie par AC ou AP2G, ou l'association des deux ;
- En 2^{de} intention, du Lithium en monothérapie, ou en association avec un anticonvulsivant ou un antipsychotique.

Situation clinique	Épisode maniaque	Épisode dépressif	Phase de prophylaxie
Diabète associé	Li, AC ou Li+AC	Li, AC, AD+Li, AD+AC	Li, AC
Dysthyroïdie associé	AC, AP2G ou AC+AP2G	AC, AD+AC, AD+AP2G	AC, AP2G
Comorbidité addictive	1 ^{re} ligne : AC ou AP2G 2 ^e ligne : AC+AP2G ; AC+Li ; AP2G+li	Pas de modification de la Prise en charge (PEC)	Monothérapie AP2G ou AC
Personnalité cluster B comorbide	1 ^{re} ligne : AP2G ou AP2G+AC ou AP2G+Li*	Pas de consensus	1 ^{re} ligne : AP2G ou AP2G+AC ou AP2G+Li* 2 ^e ligne : AC Association systématique d'une prise en charge psychothérapique spécifique
Personnalité du cluster A ou C comorbide	Pas de modification de la PEC	Pas de modification de la PEC	Pas de modification de la PEC

* Si histoire de conduite suicidaire sévère ou si antécédents familiaux de réponse au lithium.

En cas d'épisode dépressif, le traitement :

- Ne doit pas se limiter à la seule prise en charge psychothérapique.
- Doit être :
 - en 1^{re} intention un AC en monothérapie,
 - en 2^e intention : monothérapie Li ou AP2G ou association AD + SH (Li, AC ou AP2G).

En cas de traitement prophylactique, le traitement :

- ne doit pas se limiter à une prise en charge psychothérapique seule ;
- doit être une monothérapie en 1^{re} intention par AC ou la poursuite du traitement efficace lors de la phase aiguë et en 2^e intention une monothérapie par Li ou AP2G.

2) Trouble bipolaire et sujet âgé

Dans les formes à début tardif, avant de poser un diagnostic il est nécessaire **systématiquement** (Graphique 7) :

- d'évaluer la présence d'une pathologie somatique par un avis spécialisé ;
- d'éliminer un processus démentiel ;
- de faire une évaluation détaillée des traitements médicamenteux et de leurs interactions éventuelles ;
- de réaliser un entretien avec la famille ;
- de faire une évaluation neuropsychologique.

La prescription médicamenteuse doit obéir à certaines règles :

- une prescription uniquement par un spécialiste ;
- une initiation progressive ;
- une posologie adaptée à la fonction rénale et hépatique ;

- un suivi médical et une surveillance de la tolérance régulière ;
- une évaluation précise d'éventuelles interactions médicamenteuses.

En cas d'épisode maniaque :

- le traitement de 1^{re} ligne doit être AC ou lithium ;
- en 2^e ligne peut être proposé un AP2G seul ou en association avec un AC ;
- la prescription de l'AP2G doit obéir à l'évaluation du rapport bénéfice risque ;
- en 3^e intention, l'ECT peut être discutée.

En cas d'épisode dépressif :

- la prise en charge de 1^{re} ligne doit être une monothérapie par AC ou une association par AC + AD ou l'ECT ;
- en 2^e ligne peut être prescrit une monothérapie par Li ou une association par Li + AD ;
- En 3^e intention, un AP2G seul ou en association avec un AD peut être proposé.

Traitement prophylactique : le traitement médicamenteux doit être une monothérapie par Li ou AC ou bien la poursuite du traitement efficace en aigu.

3) Trouble bipolaire et femme enceinte

Le désir ou la présence d'une grossesse modifie la prise en charge du trouble bipolaire.

En cas de grossesse programmée :

- Si traitement par AC ou lithium :
 - arrêt progressif avant la grossesse,
 - suivant la situation clinique, la prise en charge peut consister en une prescription d'AP2G ou peut se limiter à

Tableau 7 Stratégies thérapeutiques pour des populations spécifiques bipolaires

Situation clinique	Épisode maniaque	Épisode dépressif	Phase de prophylaxie
Adolescent	1 ^{re} ligne : AC ou AP2G ou AC+AP2G 2 ^e ligne : Li ou association Li+ (AP2G ou AC)	1 ^{re} ligne : AC 2 ^e ligne : Li ou AP2G Association AD+SH (Li, AC AP2G)	1 ^{re} ligne : AC ou poursuite traitement efficace en phase aiguë 2 ^e ligne : Li ou AP2G
Sujet âgé	1 ^{re} ligne : Li ou AC 2 ^e ligne : AP2G ou AC+AP2G 3 ^e ligne : ECT	1 ^{re} ligne : AC ou AC+AD ou ECT 2 ^e ligne : Li ou Li+AD 3 ^e ligne : AP2G ou AP2G+AD	1 ^{re} ligne : Li ou AC ou poursuite traitement efficace phases aiguë
Femme enceinte	AP2G 2 ^e ligne : AP1G 3 ^e ligne : ECT	Si dépression légère : psychothérapie Si dépression sévère ECT ou AP2G+AD	Si patiente sous AP2G : maintien AP2G Si patiente sous AC : arrêt AC et AP2G ou surveillance (spécialement chez TBPII) Si patiente sous Li et grossesse programmée : arrêt Li et reprise au deuxième trimestre ou à la naissance (spécialement chez TBPII) ou AP2G Si patiente sous Li et grossesse non programmée : Maintien et surveillance spécialisée

une surveillance et la reprise du traitement au deuxième trimestre en cas de traitement par lithium ou après la naissance si AC ;

- Si traitement par AP2G :
 - en cas de trouble bipolaire I, le traitement doit être maintenu ;
 - en cas de trouble bipolaire II, l'évaluation bénéfique risque doit guider la décision de maintien ou d'arrêt de l'AP2G.

En cas de découverte fortuite d'une grossesse :

- le traitement par AC doit être interrompu ;
- le lithium peut être maintenu après une explication à la patiente du rapport bénéfice/risque et sous réserve d'une surveillance spécialisée (échographie notamment) et rapprochée ;
- une prescription d'AP2G peut être maintenue.

En cas d'épisode maniaque pendant la grossesse :

- le traitement de 1^{re} ligne doit être un AP2G ;
- le traitement de 2^e ligne peut être un AP1G classique ;
- le traitement de 3^e ligne peut être l'ECT.

En cas d'épisode dépressif d'intensité légère à modérée pendant la grossesse, le traitement doit être psychothérapeutique. En cas d'épisode sévère peuvent être proposé :

- une association d'AP2G et AD (en évitant la paroxétine), ou un traitement par ECT ;
- le sous type du trouble (type I ou II) n'influe pas sur la prise en charge.

Annexes

Annexe 1 : Manie irritable

Manie dont l'humeur prévalente est caractérisée par la présence d'une irritabilité

Annexe 2 : manie dysphorique

La manie dysphorique, décrite par Bauer *et al.* [5], est une forme d'état maniaque combinant des symptômes dépressifs et une humeur dysphorique.

La manie dysphorique se développe souvent chez les femmes et les personnes ayant un tempérament dépressif.

Elle serait caractérisée par une mauvaise réponse au lithium, une réponse plus favorable aux anticonvulsivants ainsi qu'une possible induction par les antidépresseurs.

Pour McElroy, elle se définit par la présence simultanée d'un état maniaque selon les critères du DSM III-R et d'au moins trois symptômes dépressifs inclus dans les critères de l'épisode dépressif majeur selon le DSM III-R [6].

Annexe 3 : État mixte dépressif

Les états mixtes dépressifs, qui ne sont pas une catégorie du DSM-IV, sont caractérisés par un certain nombre d'auteurs par la présence de symptômes maniaques lors d'un épisode dépressif majeur bipolaire. Bien entendu le patient ne correspond pas aux critères d'un état mixte.

Pour ces mêmes auteurs, les antidépresseurs pourraient déclencher ou aggraver ces états.

Pour exemple de tableau clinique : irritabilité, besoin de parler sur fond de ralentissement, extrême fatigue, ruminations de culpabilités, anxiété diffuse, accès de panique, insomnie non traitable, augmentation de la libido, apparence histrionique mais avec expression de souffrance dépressive et impulsions suicidaires.

Références

- [1] Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009 ; 23 (4) : 346-88.
- [2] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders : update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009 ; 10 (2) : 85-116.
- [3] Malhi GS, Adams D, Lampe L *et al.* Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009 ; 439 : 27-46.
- [4] Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder : update 2009. *Bipolar Disord* 2009 ; 11 (3) : 225-55.
- [5] Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L *et al.* Testing definitions of dysphoric mania and hypomania : prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability. *J Affect Disord* 1994 ; 32 (3) : 201-11.
- [6] McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr *et al.* Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 (12) : 1633-44.

Annexes graphiques

Nous vous présentons dans cette annexe sept graphiques représentatifs de la méthodologie utilisée et recouvrant l'ensemble des thématiques abordées. L'intégralité des graphiques est disponible sur le site de l'AFPBN : <http://www.afpb.asso.fr>.

Thématique 1 - Dépistage et diagnostic

Question 2

Thématique 2 - Thérapeutiques à la phase aiguë

Questions 13 et 47

Thématique 3 - Thérapeutique au long cours

Question 137

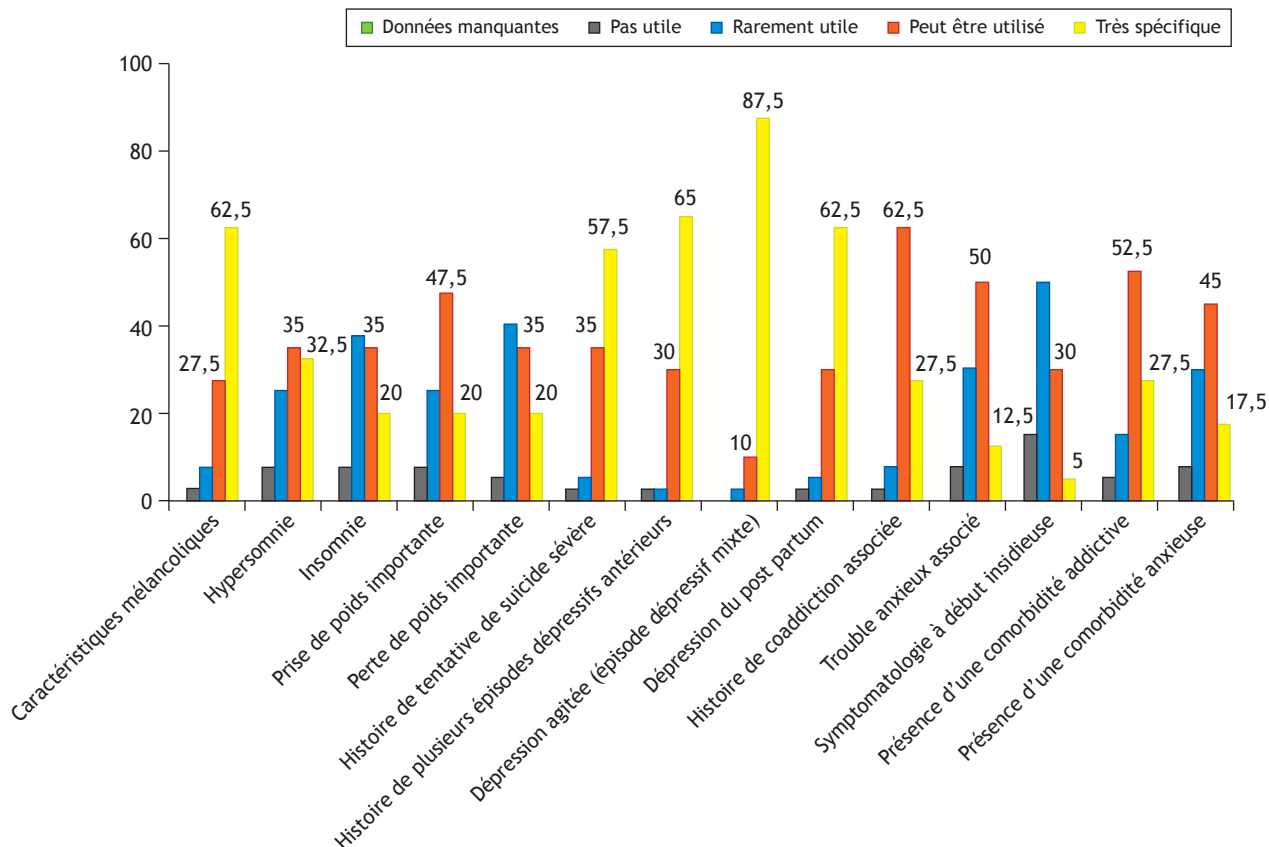
Thématique 4 - Traitements non médicamenteux

Thématique 5 - Comorbidités somatiques et psychiatriques

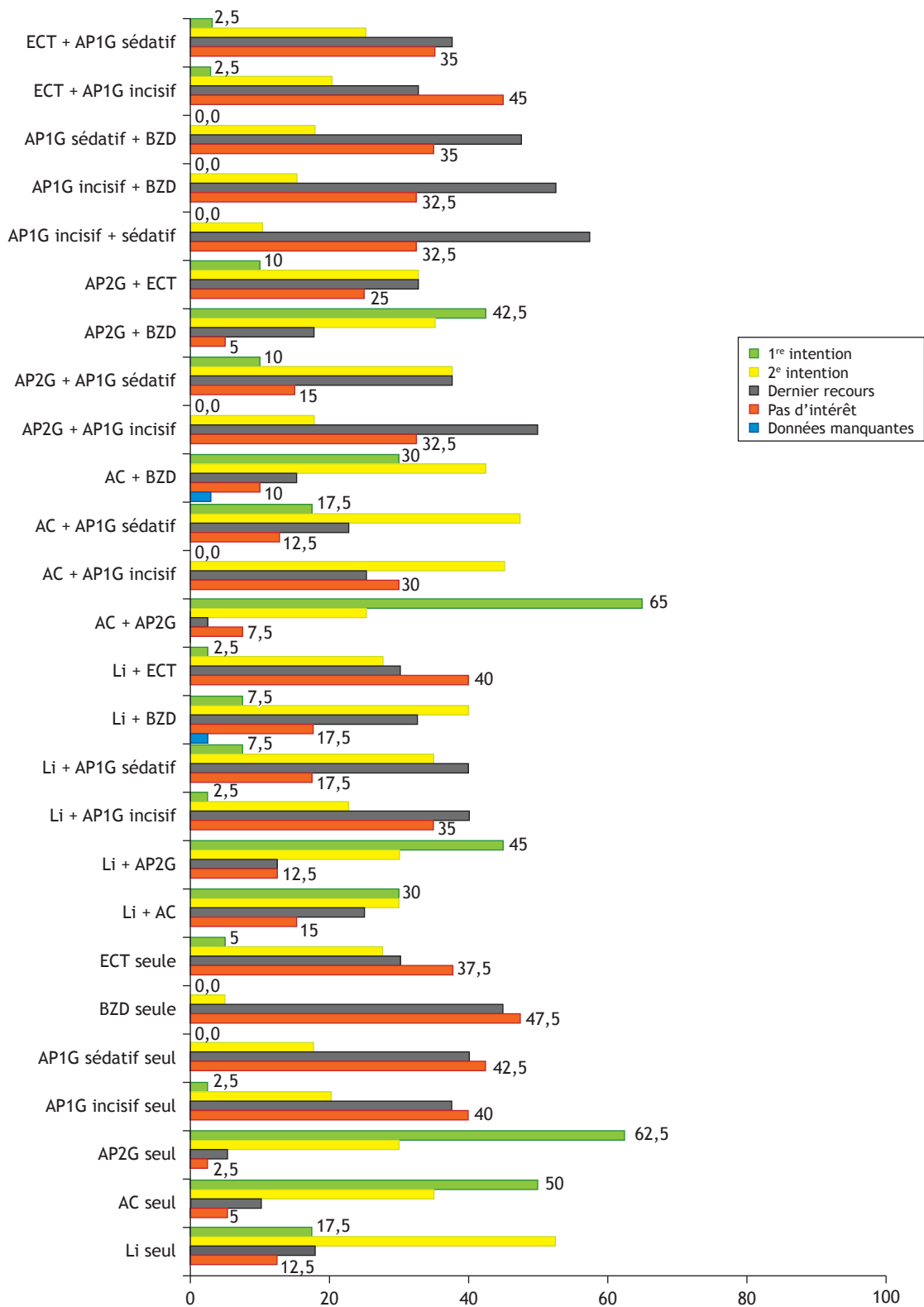
Questions 181 et 188

Thématique 6 - Populations spécifiques : adolescent, sujet âgé, femme enceinte

Question 209

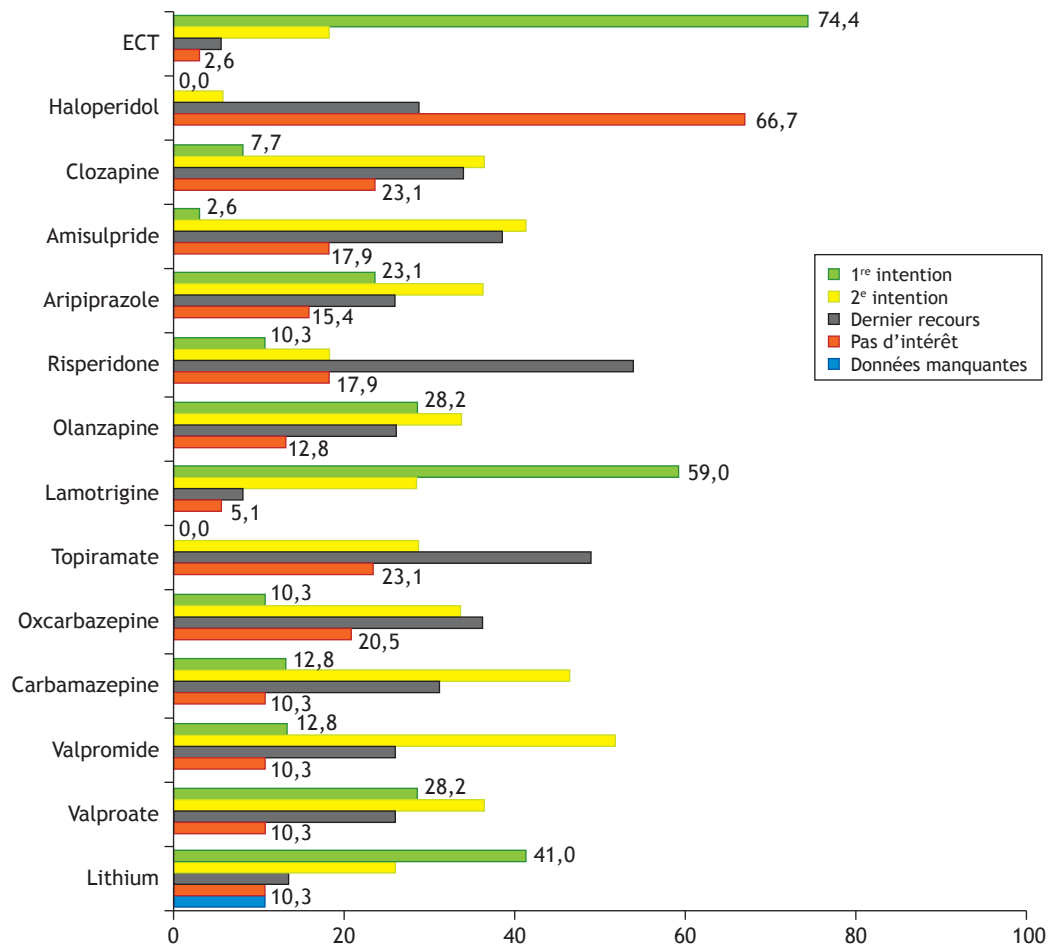


Graphique 1 Q2 : Face à un patient présentant un épisode dépressif majeur, quelle est l'utilité des caractéristiques suivante pour orienter vers un diagnostic de trouble bipolaire ?



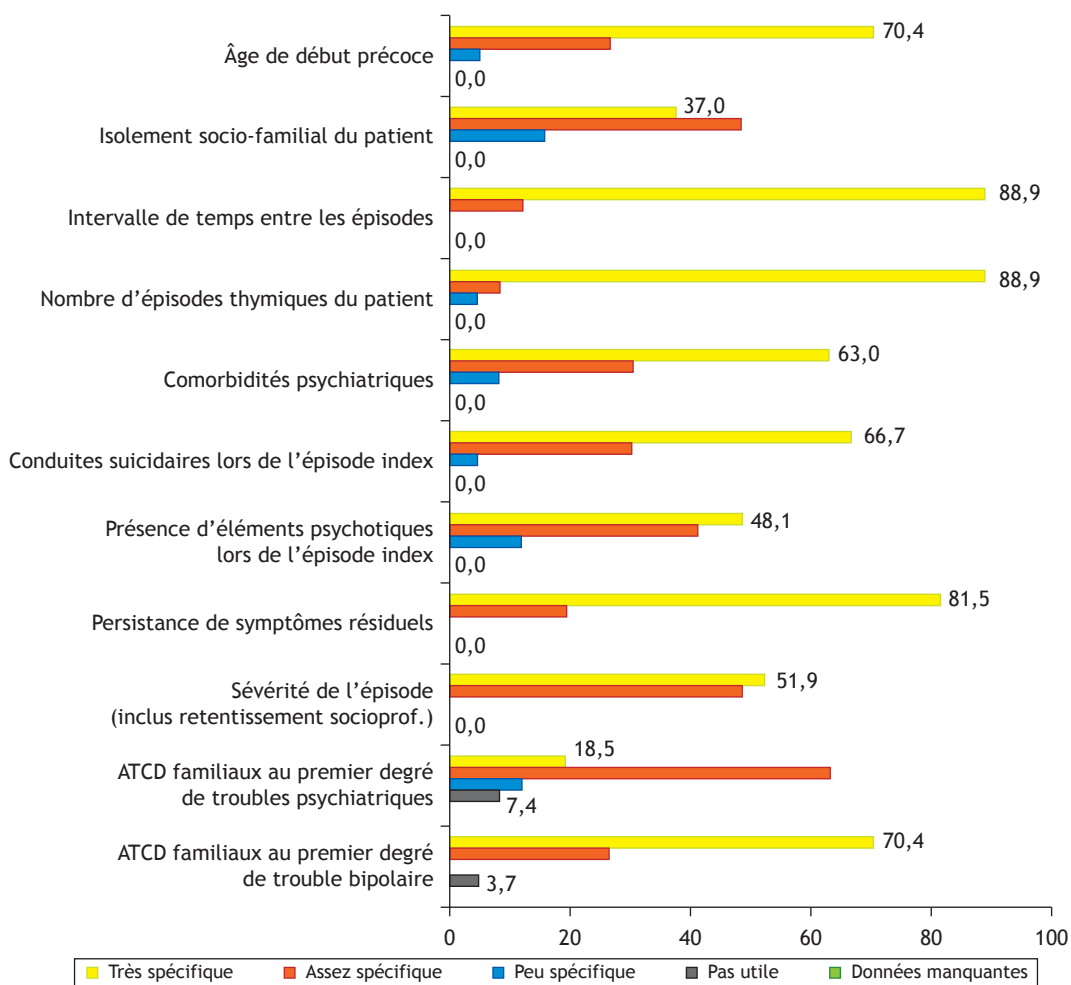
Graphique 2 Q13 : Épisodes maniaques, trouble bipolaire de type I

Une personne en bonne santé physique, d'âge adulte (mais < 65 ans) présente un premier épisode mixte, un premier épisode de manie dysphorique ou de manie avec humeur subdépressive : score stratégie thérapeutique.

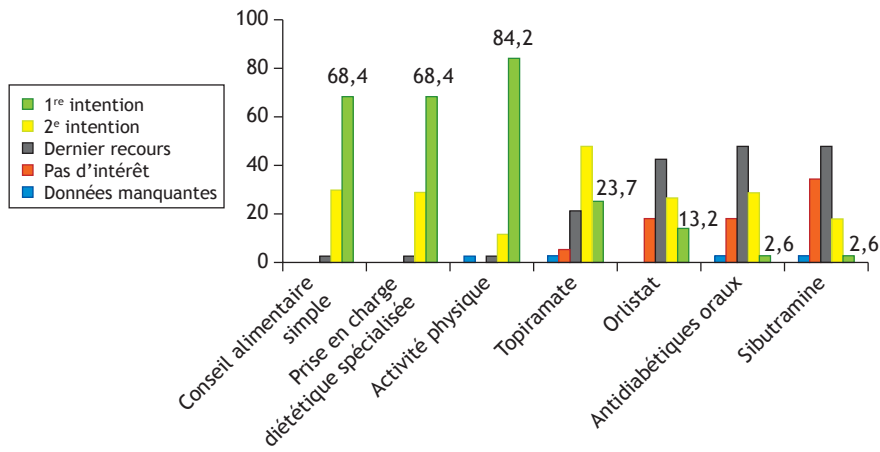


Graphique 3 Q47 : Dépression bipolaire, trouble bipolaire de type I

Parmi les molécules suivantes, quelles sont celles qui ont un effet anti-dépressif à la phase aiguë dans le trouble bipolaire I sans cycle rapide ?

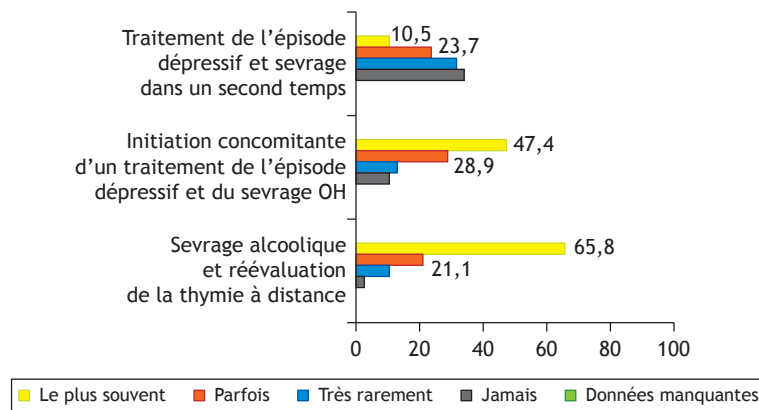


Graphique 4 Q137 : Trouble bipolaire de type I
Facteurs en faveur d'une poursuite à vie du traitement prophylactique.



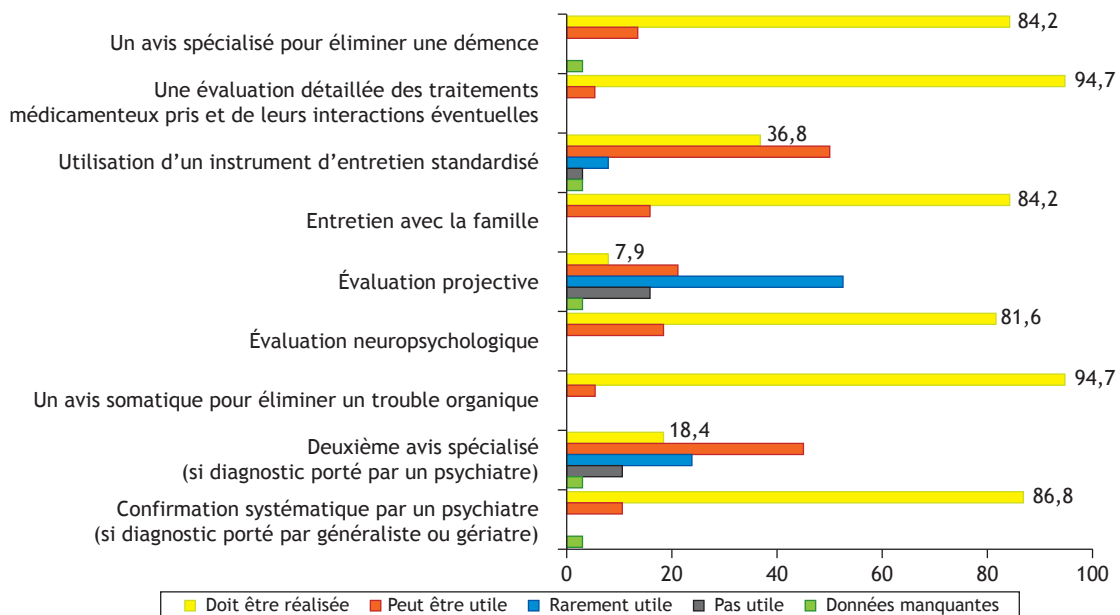
Graphique 5 Q181 : Comorbidités somatiques

Lors des prises de poids induites par le traitement, quel est l'intérêt de ces prises en charge ?



Graphique 6 Q188 : Prise en charge des comorbidités psychiatriques

Chez un patient bipolaire présentant une dépendance actuelle à l'alcool et présentant un épisode dépressif que préconisez-vous ?



Graphique 7 Q209 : Sujet âgé

Intérêt des procédures suivantes pour dépister un trouble bipolaire chez un sujet âgé (notion de trouble bipolaire inconnu) ?

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

RECOMMANDATIONS AFPBN

Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014

French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal Consensus for the treatment of Bipolar disorder: An update (2014)

L. Samalin^{a,*}, S. Guillaume^{b,c}, P. Courtet^{b,c}, M. Abbar^{b,d}, S. Lancrenon^e, P.-M. Llorca^{a,b}

^a EA 7280, Psychiatrie d'adulte B, CHU de Clermont-Ferrand, université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie (AFPBN), centre hospitalier Sainte-Anne, 75674 Paris, France

^c Inserm U1061, CHU de Montpellier, université de Montpellier, 34000 Montpellier, France

^d CHRU Carémeau, 30029 Nîmes, France

^e Sylia-Stat, 92340 Bourg-la-Reine, France

Reçu le 10 juin 2014 ; accepté le 13 novembre 2014

MOTS CLÉS

Troubles bipolaires ;
Recommandations ;
Psychopharmacologie

Résumé L'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN), au travers de sa section de psychopharmacologie, a élaboré en 2010 des recommandations formalisées d'experts (RFE) sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire. L'évolution des possibilités thérapeutiques disponibles en France pour le traitement du trouble bipolaire a justifié la mise à jour de ces recommandations. Le but de ce travail était de fournir un document actualisé et ergonomique visant à favoriser son emploi par les cliniciens. Cette mise à jour porte sur 2 des 6 thématiques précédemment publiées (thérapeutiques à la phase aiguë et thérapeutique au long cours). Des aspects de la prise en charge des patients bipolaires suscitant le débat et les interrogations des cliniciens (utilisation des antidépresseurs, place de la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : isamalin@chu-clermontferrand.fr (L. Samalin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

0013-7006/© L'Encéphale, Paris, 2014.

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. Encéphale (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

bithérapie, intérêt des antipsychotiques d'action prolongée...) ont également été abordés. Enfin, nous avons proposé des recommandations gradées prenant en compte de manière spécifique la balance bénéfice-risque de chaque molécule.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

KEYWORDS

Guidelines;
Bipolar disorder;
Pharmacotherapy

Summary As part of a process to improve the quality of care, the French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology developed in 2010 formal consensus guidelines for the treatment of bipolar disorder. The evolution of therapeutic options available in France for the treatment of bipolar disorder has justified the update of this guideline. The purpose of this work was to provide an updated and ergonomic document to promote its use by clinicians. This update focuses on two of the six thematic previously published (acute treatment and long-term treatment). Aspects of the treatment of bipolar patients sparking debate and questions of clinicians (use of antidepressant, place of the bithérapie, interest of long-acting antipsychotics...) were also covered. Finally, we proposed graded recommendations taking into account specifically the risk-benefit balance of each molecule.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Introduction

Au cours de ces dernières décennies, un nombre croissant de stratégies thérapeutiques (médicamenteuses ou non) ont été développées et validées dans le traitement des troubles bipolaires. La multiplication de ces avancées thérapeutiques constitue un nouvel enjeu pour les praticiens dans le choix thérapeutique pour le patient bipolaire. Dans le cadre d'une démarche de type *evidence-based medicine* (médecine basée sur les preuves), des recommandations professionnelles ont été élaborées dans le traitement du trouble bipolaire afin d'aider le médecin à décider des soins appropriés à des circonstances cliniques spécifiques.

L'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologique (AFPBN), au travers de sa section de psychopharmacologie, a élaboré en 2010 des recommandations formalisées d'experts (RFE) sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire [1]. Les RFE font partie des trois grands types de méthodes permettant d'aboutir à un « référentiel », les deux autres étant les Conférences de consensus et les Recommandations pour la pratique clinique [2].

L'évolution des possibilités thérapeutiques disponibles en France pour le traitement du trouble bipolaire justifie la mise à jour de ces recommandations. Le but de ce travail est de fournir un document actualisé et ergonomique visant à favoriser son emploi par les cliniciens.

Cette mise à jour porte sur 2 des 6 thématiques précédemment publiées [1] :

- Thérapeutiques à la phase aiguë ;
- Thérapeutiques au long cours.

Nous avons proposé à l'évaluation des aspects de la prise en charge des patients bipolaires suscitant le débat et les interrogations des cliniciens (utilisation des antidépresseurs, place de la bithérapie, intérêt des antipsychotiques d'action prolongée...). La prise en compte spécifique de la balance bénéfice-risque de chaque molécule nous a également conduit à proposer des recommandations gradées.

Nous avons simplifié la présentation des recommandations, et les nouvelles préconisations apparaissent **en gras** dans le texte.

Matériels et méthodes

La méthode utilisée pour cette mise à jour est la même que celle utilisée en 2010 pour élaborer les RFE sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire (voir [1]). Quatre thématiques (dépistage et diagnostic, traitements non médicamenteux, comorbidités somatiques et psychiatriques, populations spécifiques) restent inchangées. Les recommandations de ces thématiques sont disponibles dans la version précédente [1].

Encadrement scientifique du projet

Initiation de la RFE Cadre :

- AFPBN Section NeuroPsychopharmacologie ;
- Initiateur et Chef de Projet : Professeur Pierre-Michel Llorca.

Comité d'Organisation de la RFE :

- Professeur Pierre-Michel Llorca ;
- Docteur Ludovic Samalin.

Comité Scientifique du projet

- Docteur Mocrane Abbar ;
- Professeur Philippe Courtet ;
- Professeur Sébastien Guillaume ;
- Sylvie Lancrenon ;
- Professeur Pierre-Michel Llorca ;
- Docteur Ludovic Samalin.

Analyse et synthèse de la littérature, rédacteur

- Docteur Ludovic Samalin.

Profil des experts

Sur les 30 experts ayant participé, 29 d'entre eux ont renseigné le questionnaire les concernant. Ils sont âgés en

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. Encéphale (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

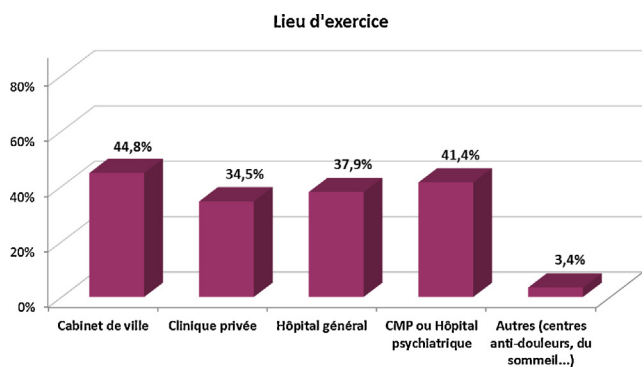


Figure 1 Lieu d'exercice des experts.

moyenne de 44,9 ans \pm 11,0 et ont obtenu leur thèse en moyenne depuis 15,3 ans \pm 10,9. Leur spécialité est la psychiatrie adulte (100%), le lieu d'exercice est rarement unique et la répartition entre les experts est assez homogène entre cabinet de ville, clinique privée, hôpital général, CMP ou hôpital psychiatrique (Fig. 1). Le nombre moyen de patients pris en charge en moyenne par mois pour un trouble bipolaire est de 41,4 \pm 28,1.

L'ensemble des experts (100%) a une activité clinique et 75% d'entre eux ont participé à des projets de recherche au cours des 5 dernières années.

Cotation et analyse des données

Méthode de définition des recommandations

La méthode est la même que celle utilisée dans la version précédente (pour description complète, voir [1]).

Méthode de caractérisation de la balance bénéfico-risque

Nous avons introduit la notion de balance bénéfico-risque (appelée également **index thérapeutique**) qui permet de prendre en compte à la fois les effets thérapeutiques et les effets secondaires de chaque molécule lors de la prise en charge des épisodes maniaques, dépressifs caractérisés et pour le traitement de maintenance du trouble bipolaire (Fig. 2).

La méthode de calcul de l'index thérapeutique est adaptée à la méthode utilisée pour le calcul de l'index thérapeutique de l'Impression Clinique Globale [3].

Une catégorisation de l'effet thérapeutique et de la tolérance a été définie.

Les catégories d'efficacité seront :

- Note donnée ≥ 7 pour la catégorie « **Effet thérapeutique important** » ;
- Note donnée 4, 5 ou 6 pour la catégorie « **Effet thérapeutique modéré** » ;
- Note donnée 1, 2 ou 3 pour la catégorie « **Effet thérapeutique minime** » ;
- Note donnée 0 pour la catégorie « **Effet thérapeutique nul ou aggravation** ».

Les catégories de tolérance seront :

- Note donnée ≥ 7 pour la catégorie « **Aucun effet secondaire** » ;

Tableau 1 Catégories de l'index thérapeutique.

Note Efficacité	Note Tolérance			
	≥ 7	4, 5 ou 6	1, 2 ou 3	0
≥ 7	4	2	1,33	1
4, 5 ou 6	3	1,5	1	0,75
1, 2 ou 3	2	1	0,67	0,5
0	1	0,5	0,33	0,25

- Note donnée 4, 5 ou 6 pour la catégorie « **Effets secondaires n'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient** » ;
- Note donnée 1, 2 ou 3 pour la catégorie « **Effets secondaires interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient** » ;
- Note donnée 0 pour la catégorie « **Effets secondaires dépassent l'effet thérapeutique** ».

Ces catégories sont résumées dans le Tableau 1 avec la note donnée en fonction du classement dans le tableau croisé. Les résultats pour chaque molécule vont de 0,25 (molécule contre-indiquée et présentant des effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique) à 4 (molécule ayant un effet thérapeutique important sans effet secondaire).

Résultats

Dans cette partie, nous présenterons les principales recommandations actualisées. Les nouvelles propositions sont présentées en **gras** dans le texte. L'ensemble des données brutes est disponible sur le site de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (<http://www.afpb.org>).

Thérapeutique à la phase aiguë

Critère de choix des stratégies thérapeutiques

Le choix d'une molécule dès la phase aiguë va dépendre :

- des caractéristiques cliniques de l'épisode en cours ;
- du type de trouble bipolaire (I ou II) ;
- de l'histoire thymique du patient sur la vie entière (prédominance d'épisodes maniaques, hypomaniaques, mixtes ou d'épisodes dépressifs) ;
- de la présence ou non de cycles rapides (patients ayant au moins 4 épisodes thymiques au cours des 12 derniers mois selon les critères du DSM 5) ;
- de la préférence du patient.

Les modalités de prescription à la phase aiguë vont dépendre :

- initialement : de la présence ou non d'un traitement prophylactique en cours ;
- lors de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique : de la durée de traitement et de la molécule utilisée ;
- après résolution de l'épisode : de la présence ou non d'une association de thérapeutiques.

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. Encéphale (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

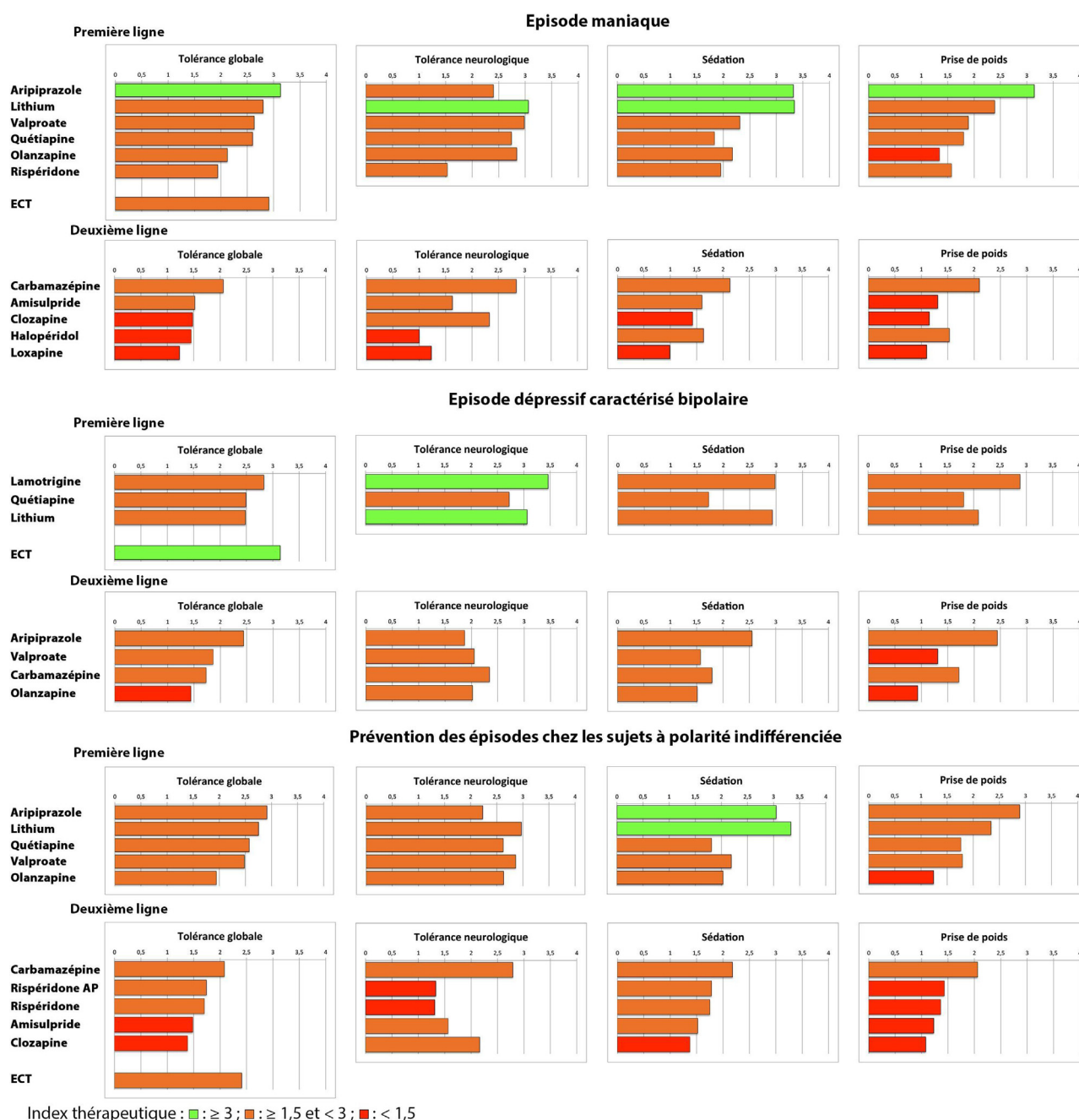


Figure 2 Gradation des molécules en fonction d'un index thérapeutique (balance efficacité–tolérance).

L'indication d'hospitalisation à la phase aiguë doit être considérée dans les situations suivantes :

- un épisode maniaque ;
- un épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère ;
- un épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques ;
- un risque de passage à l'acte suicidaire ;
- une majoration récente des conduites addictives ;
- un état somatique préoccupant.

Une hospitalisation peut également être proposée en cas de résistance ou d'inefficacité du traitement.

Traitement des épisodes maniaques et hypomaniaques

Molécules ou thérapeutiques recommandées. Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet anti-maniaque à la phase aiguë sont présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- Lithium (Li) ;
- Anticonvulsivants (AC) : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;
- Antipsychotiques de seconde génération (AP2G) : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone ;

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *Encéphale* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

Tableau 2 Molécules ou thérapeutiques recommandées dans le traitement de la manie et de l'hypomanie.

	Manie	Hypomanie
1^{re} ligne	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine , rispéridone ECT	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine , rispéridone
2^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride, clozapine AP1G : halopéridol , loxapine	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride AP1G : halopéridol

- Antipsychotiques de première génération (AP1G) : halopéridol, **loxapine** ;
- Électroconvulsivothérapie (ECT).

Les molécules ou thérapeutiques recommandées dans le traitement de la manie ou l'hypomanie sont présentées dans le [Tableau 2](#). Elles sont positionnées en fonction de leur effet anti-maniaque.

La [Fig. 2](#) propose une **gradation des molécules en fonction d'un index thérapeutique (balance efficacité–tolérance)**.

Premier épisode ou patients non traités par Stabilisateur de l'Humeur (SH).

Choix en fonction des formes cliniques. Selon les formes cliniques, après l'arrêt d'un éventuel traitement antidépresseur (AD) en cours, les experts recommandent :

- **Manie** : envisager une monothérapie par Li, AC ou AP2G ou une bithérapie d'emblée de 2 SH anti-maniaques (Li + AP2G, AC + AP2G, Li + AC) ;
- **Manie avec caractéristiques psychotiques** : envisager un AP2G en monothérapie ou en bithérapie d'emblée à un autre SH anti-maniaque (AP2G + AC ou AP2G + Li) ;
- **Manie avec caractéristique mixte** : envisager une monothérapie par AC ou AP2G, ou une bithérapie d'emblée par AC + AP2G ;
- **Hypomanie** : envisager une monothérapie par SH (Li, AC ou AP2G).

Délai avant réévaluation. En cas d'inefficacité ou de réponse partielle, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique après une durée de traitement (à dose adéquate) qui dépend du SH utilisé.

On attendra :

- 4 semaines pour le Li ;
- 3 semaines pour les AC et l'ECT ;

- 2 semaines pour les AP2G et AP1G (incisif ou sédatif).

En cas d'association de SH, le délai avant réévaluation sera ajusté à la durée de traitement préconisé du dernier SH instauré.

Séquence thérapeutique en cas de réponse inadéquate. En cas d'absence de réponse, de réponse partielle ou de mauvaise tolérance au SH instauré lors d'un épisode maniaque, il est recommandé successivement de :

- Vérifier l'observance ;
- Optimiser la posologie du SH ;
- **Associer un second SH anti-maniaque de 1^{re} ligne ou changer pour un autre SH anti-maniaque de 1^{re} ligne** en maintenant un AP2G si présence de caractéristiques psychotiques ;
- **Associer en cas de monothérapie de SH un 2^e SH anti-maniaque de 1^{re}/2^e ligne ou si bithérapie changer pour un autre SH anti-maniaque de 1^{re}/2^e ligne** en maintenant un AP2G si présence de caractéristiques psychotiques ;
- Considérer l'ECT.

Récidive maniaque ou hypomaniaque chez un patient traité par Stabilisateur de l'Humeur (SH).

Séquence thérapeutique. Dans le cadre d'un trouble bipolaire (I ou II), il est recommandé successivement de :

- Arrêter un éventuel traitement antidépresseur (AD) en cours ;
- Vérifier l'observance du patient ;
- Optimiser la posologie du SH en cours ;
- **Associer en cas de monothérapie de SH un 2^e SH anti-maniaque de 1^{re}/2^e ligne ou si bithérapie changer pour un autre SH anti-maniaque de 1^{re}/2^e ligne** en maintenant un AP2G si présence de caractéristiques psychotiques ;
- Considérer l'ECT.

Délai avant réévaluation. En cas d'inefficacité ou de réponse partielle, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique après une durée de traitement (à dose adéquate) qui dépend du/des SH utilisés(s) (voir ci-dessus).

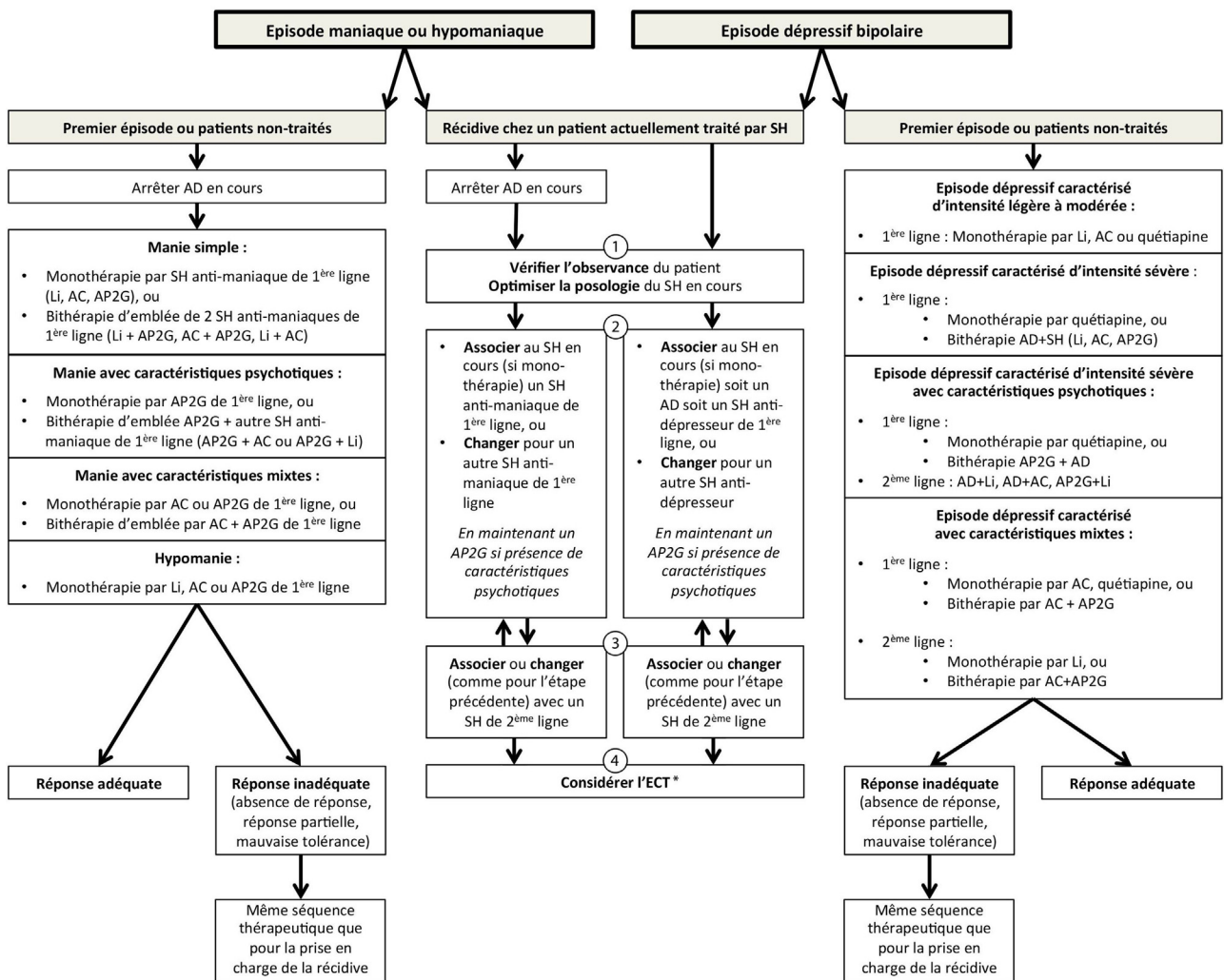
En cas d'agressivité ou d'agitation au cours de l'épisode. Il est recommandé :

- de préférer la voie per os à la voie injectable ;
- d'envisager en association au traitement anti-maniaque instauré un AP2G, un AP1G sédatif ou une benzodiazépine.

Place de la bithérapie en stratégie de 1^{re} ligne

Certaines recommandations professionnelles préconisent dans la prise en charge d'un épisode maniaque une bithérapie d'emblée dans les formes les plus sévères.

Les experts de notre panel considèrent comme licite l'emploi d'une bithérapie d'emblée dans les formes les plus sévères.



* : ECT en 1^{ère} intention si pronostic vital engagé (ex : manie furieuse, mélancolie délirante...) ou si antécédent de réponse. Si présence de cycles rapides ou si caractéristiques mixtes : AD contre-indiqués (même en association avec un SH).

AC : anti-convulsivant ; AD : anti-dépresseur ; AP2G : anti-psychotique de deuxième génération ; ECT : électro-convulsivo-thérapie ; Li : lithium ; SH : stabilisateur de l'humeur

Figure 3 Algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques lors d'un épisode thymique.

La Fig. 3 présente un algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies et séquences thérapeutiques recommandées lors d'un épisode maniaque ou hypomaniaque.

Traitement des épisodes dépressifs caractérisés dans le cadre d'un trouble bipolaire

Molécules ou thérapeutiques recommandées. Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur à la phase aiguë sont présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- ECT ;
- Lithium ;
- AC : carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;
- AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine ;
- AD associé à un SH anti-maniaque.

Les experts considèrent que l'association SH anti-maniaque + AD a un effet antidépresseur dans la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé au cours d'un trouble bipolaire.

Dans ces conditions :

SH anti-maniaque : Li, AC ou AP2G + AD :

- 1^{ère} ligne : Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine (IRS) ;
- 2^e ligne : Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine Noradrénergique (IRSNA), agomélatine, mirtazapine, miansérine, tianeptine.

Les IMAO sont contre-indiqués et les Tricycliques sont déconseillés.

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. Encéphale (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

Tableau 3 Molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur à la phase aiguë.

1 ^{re} ligne	Lithium AC : lamotrigine AP2G : quétiapine ECT
2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine

Les molécules ou thérapeutiques ayant un effet antidépresseur, recommandées à la phase aiguë sont présentées dans le **Tableau 3**. Elles sont positionnées en fonction de leur effet antidépresseur.

La **Fig. 1** propose une **gradation des molécules en fonction d'un index thérapeutique (balance efficacité–tolérance)**.

Patients non traités.

Choix en fonction des formes cliniques. Selon les formes cliniques, les experts recommandent :

- **Épisode dépressif caractérisé d'intensité légère à modérée** : envisager une monothérapie par Li, AC ou quétiapine ;
- **Épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère** : envisager une bithérapie AD+SH (Li, AC ou AP2G) ou une monothérapie par quétiapine ;
- **Épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques** : envisager :
 - en 1^{re} ligne une bithérapie AP2G + AD ou une monothérapie par quétiapine,
 - en 2^e ligne une bithérapie AD + (Li ou AC) ou AP2G + Li ;
- **Épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes**, envisager :
 - en 1^{re} ligne une monothérapie par AC ou quétiapine ou une bithérapie par AC + AP2G,
 - en 2^e ligne une monothérapie par Li ou une bithérapie par Li + AP2G.

L'ECT reste recommandé en 1^{re} ligne dans toutes les situations où le pronostic vital est engagé ou en cas d'antécédents de réponse à une série d'ECT.

Délai avant réévaluation. En cas d'inefficacité ou de réponse partielle, il est recommandé de modifier la stratégie thérapeutique après une durée de traitement (à dose adéquate) qui dépend du/des SH utilisés(s) (voir ci-dessus).

Séquence thérapeutique en cas de réponse inadéquate. En cas d'absence de réponse, de réponse partielle ou de mauvaise tolérance au traitement instauré lors d'un épisode dépressif caractérisé bipolaire, il est recommandé successivement de :

- Vérifier l'observance ;
- Optimiser la posologie du SH et/ou de l'AD ;
- **Associer en cas de monothérapie de SH soit un AD soit un 2^e SH antidépresseur de 1^{re} ligne ou changer pour**

un autre SH antidépresseur de 1^{re} ligne en maintenant un AP2G si présence de caractéristiques psychotiques ;

- **Associer en cas de monothérapie de SH soit un AD soit un 2^e SH antidépresseur de 1^{re}/2^e ligne ou changer pour un autre SH antidépresseur de 1^{re}/2^e ligne en maintenant un AP2G si présence de caractéristiques psychotiques ;**
- Considérer l'ECT.

Si trouble bipolaire avec cycle rapide ou si épisode avec caractéristiques mixtes : les AD sont à éviter même en association avec un SH.

Récidive chez un patient traité par SH.

Séquence thérapeutique. Dans le cadre d'un trouble bipolaire (I ou II), il est recommandé successivement de :

- Vérifier l'observance ;
- Optimiser la posologie du SH et/ou de l'AD ;
- **Associer en cas de monothérapie de SH soit un AD soit un 2^e SH antidépresseur de 1^{re}/2^e ligne ou changer pour un autre SH antidépresseur de 1^{re}/2^e ligne en maintenant un AP2G si présence de caractéristiques psychotiques ;**
- Considérer l'ECT.

Si trouble bipolaire avec cycle rapide ou si épisode avec caractéristiques mixtes : les AD sont à éviter même en association avec un SH.

Utilisation des AD dans la dépression bipolaire Les experts contre-indiquent l'utilisation des AD :

- en monothérapie ;
- en association avec un SH, dans l'épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques mixtes ou en cas de trouble bipolaire avec cycle rapide.

Il est déconseillé d'utiliser un AD chez les patients ayant des antécédents de virage de l'humeur sous traitement AD.

La **Fig. 3** présente un algorithme décisionnel résumant les différentes stratégies et séquences thérapeutiques recommandées lors d'un épisode dépressif caractérisé bipolaire.

Thérapeutique au long cours

Critères de choix des stratégies thérapeutiques

Le choix de la stratégie prophylactique dépend de :

- la polarité prédominante du trouble ;
- la présence de conduites suicidaires ou de conduites à risque ;
- le traitement efficace de la phase aiguë ;
- la sévérité des épisodes ;

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. Encéphale (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

- la présence de cycles rapides ;
- l'éventualité d'un virage de l'humeur induit ;
- l'existence de comorbidités ;
- le profil de tolérance du médicament choisi ;
- la préférence du patient ;
- les capacités d'observance du patient.

L'instauration d'un traitement prophylactique est recommandée dès que le diagnostic de trouble bipolaire I ou II est posé.

Traitement prophylactique

Molécules ou thérapeutiques recommandées. Les molécules ayant un effet préventif des récurrences maniaques et/ou dépressives dans le trouble bipolaire sont présentées par ordre alphabétique dans chaque classe médicamenteuse :

- Lithium ;
- AC : carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, valproate, valpromide ;
- AP2G : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, **quétiapine**, rispéridone, **rispéridone microsphère (forme d'action prolongée)** ;
- ECT de maintenance.

Les molécules ayant un effet préventif des récurrences chez les patients à polarité maniaque, dépressive ou indéterminée sont présentées dans le [Tableau 4](#). Elles sont positionnées en fonction de leur effet prophylactique.

La [Fig. 2](#) propose une **gradation des molécules en fonction d'un index thérapeutique (balance efficacité-tolérance)**.

Dans les suites d'un épisode thymique s'inscrivant dans un trouble bipolaire. Il est recommandé :

- soit de poursuivre le traitement de la phase aiguë ayant été efficace (si les molécules en cours présentent un effet préventif) ;
- soit de proposer une thérapeutique médicamenteuse ayant un effet préventif spécifique de la polarité prédominante du trouble.

Durée de poursuite du traitement prophylactique. Il est recommandé de poursuivre le traitement prophylactique aussi longtemps que possible dans le trouble bipolaire I et II. Une réévaluation régulière doit être pratiquée.

La présence des facteurs suivants est en faveur d'une poursuite du traitement pour la vie entière :

- Antécédents familiaux au premier degré de trouble bipolaire ;
- Sévérité de l'épisode ;
- Conduites suicidaires lors de l'épisode index ;
- Comorbidités psychiatriques ;
- Persistance de symptômes résiduels ;
- **Nombre élevé d'épisodes dépressifs caractérisés (> 3) ;**

Tableau 4 Molécules ou thérapeutiques ayant un effet préventif des récurrences chez les patients à polarité maniaque, dépressive ou indéterminée.

Effet préventif des récurrences chez des sujets à polarité maniaque	1 ^{re} ligne	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine , rispéridone
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine AP2G : amisulpride, clozapine, rispéridone ECT de maintenance
Effet préventif des récurrences chez des sujets à polarité dépressive	1 ^{re} ligne	Lithium AC : lamotrigine AP2G : quétiapine
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, clozapine, olanzapine ECT de maintenance
Effet préventif des récurrences chez des sujets à polarité indifférenciée	1 ^{re} ligne	Lithium AC : valproate, valpromide AP2G : aripiprazole, olanzapine, quétiapine
	2 ^e ligne	AC : carbamazépine, oxcarbazépine, AP2G : amisulpride, clozapine, rispéridone, rispéridone microsphère ECT de maintenance

- **Présence de caractéristiques psychotiques lors de l'épisode index ;**
- **Âge de début précoce ;**
- **Intervalle de courte durée entre les épisodes.**

Place des antipsychotiques d'action prolongée (APAP) dans le trouble bipolaire

Les experts recommandent d'utiliser de manière préférentielle un APAP pour les patients :

- **peu observant ou ayant des rechutes fréquentes ;**
- **à polarité prédominante maniaque et indifférenciée ou ayant des comorbidités psychiatriques (addiction, trouble anxieux).**

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *Encéphale* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

Utilisation des AD dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire

Les experts contre-indiquent l'utilisation des AD :

- en monothérapie ;
- en association avec un SH, chez les patients à cycle rapide.

Il est déconseillé d'utiliser un AD chez les patients ayant des antécédents de virage de l'humeur sous traitement AD.

Place de la bithérapie de SH dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire

Les experts préconisent en 1^{re} ligne :

- une monothérapie d'un SH ;
- si critère de sévérité (rechute fréquente, symptômes résiduels) une bithérapie de 2 SH.

Conclusion

La mise à jour de ces recommandations confirme l'évolution de la place des antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge des patients bipolaires.

Ainsi, la quétiapine intègre les stratégies de 1^{re} ligne dans le traitement de l'épisode maniaque, dépressif caractérisé et en tant que traitement de maintenance. La quétiapine est le premier antipsychotique ayant démontré son efficacité en monothérapie dans la dépression bipolaire [4]. L'olanzapine et la lurasidone (en cours de commercialisation en France) ont également montré leur intérêt dans cette indication [5,6].

La méthodologie choisie pour élaborer ces recommandations (consensus formalisé) nous a permis de répondre à des aspects de la prise en charge qui suscitent débat et interrogations parmi les cliniciens.

La monothérapie apparaît être toujours la stratégie à prioriser afin de ne pas augmenter le risque d'effet indésirable et favoriser l'alliance et l'observance thérapeutique. Cette proposition est cohérente avec les recommandations internationales, notamment celles de la *World Federation of Society of Biological Psychiatry* (WFSBP), de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) ou du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [7]. La bithérapie est systématiquement indiquée en présence de critères de sévérité, soit de l'épisode thymique en phase aiguë soit du trouble bipolaire (rechutes fréquentes, persistance de symptômes résiduels...) lors du traitement de maintenance.

L'utilisation des antidépresseurs dans le trouble bipolaire reste controversée dans les recommandations actuelles. Certains auteurs (WFSBP, NHRMC) ne préconisent que

certaines associations antidépresseur/stabilisateur de l'humeur (comme fluoxétine-olanzapine) du fait d'un manque de données scientifiques méthodologiquement satisfaisantes pour les autres associations [7]. Notre panel préconise l'utilisation des antidépresseurs (IRS en 1^{re} ligne) toujours en association avec un stabilisateur de l'humeur en l'absence de contre-indications telles que la présence de caractéristiques mixtes de l'épisode ou lors d'épisodes passés ou d'un trouble bipolaire avec cycle rapide (plus de 4 épisodes thymiques par an).

La place des formulations d'action prolongée apparaît comme une stratégie d'intérêt notamment chez les patients qui rechutent fréquemment ou ayant une observance inadéquate. Du fait du niveau de preuve des molécules actuellement disponibles [8], nos recommandations limitent leur emploi à la 2^e ligne pour les patients à polarité prédominante maniaque ou indifférenciée.

La prise en compte de la balance bénéfice-risque de chaque stratégie thérapeutique en fonction du profil de tolérance que peut présenter un patient bipolaire (tolérance neurologique, sédation, prise de poids) devrait faciliter le choix du clinicien vers un traitement individualisé, adapté à chaque sujet.

Déclaration d'intérêts

Le Dr Samalin déclare avoir participé à des réunions d'experts ou des conférences pour les laboratoires Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Takeda.

Le Pr Guillaume déclare :

- avoir participé à des réunions d'experts ou des conférences pour les laboratoires Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Otsuka, Servier ;
- avoir reçu des financements de recherche, des honoraires, des financements de déplacement pour le laboratoire Servier ;

Le Pr Courtet déclare :

- avoir participé à des réunions d'experts ou des conférences pour les laboratoires Astra-Zeneca, Lundbeck, Servier ;
- être impliqué dans des études cliniques dont les promoteurs sont les laboratoires Bristol-Myers Squibb, Lundbeck ;
- avoir reçu des financements de recherche, des honoraires, des financements de déplacement pour les laboratoires Astra-Zeneca, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier.

Le Dr Abbar déclare :

- avoir participer à des réunions d'experts ou des conférences pour les laboratoires Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Lundbeck et Servier ;
- être impliqué dans des études cliniques dont les promoteurs sont les laboratoires Janssen Cilag, Lundbeck, Pierre Fabre, Otsuka et Sunovion.

Pour citer cet article : Samalin L, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *Encéphale* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.11.002>

Le Pr Llorca déclare :

- avoir participé à des réunions d'experts ou des conférences pour les laboratoires Astra-Zeneca, Lundbeck, Otsuka, Roche, Servier, Takeda ;
- être impliqué dans des études cliniques dont les promoteurs sont les laboratoires Janssen Cilag, Lundbeck, Roche, Sunovion ;
- avoir reçu des financements de recherche, des honoraires, des financements de déplacement et avoir des activités de consultant pour les laboratoires Astra-Zeneca, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Roche, Sanofi, Servier, Takeda.

Remerciements

À l'ensemble des experts ayant participé à cette mise à jour (Abbar Mocrane, Aubert Emmanuelle, Billet Jacques, Brousse Georges, Carre Alexandra, Castelnau Christian, Charbonnier Jean-François, Charpeaud Thomas, Chazal Jean-Louis, Collin Guillaume, Cyprien Fabienne, Denizot Hélène, Dionet Leo, Dublanquet Olivier, Duchesne Nicolas, Dufumier Emmanuel, Durand-Roger Jordane, Garnier Marion, Gelly Françoise, Lacambre Mathieu, Lazareth Sophie, Lesturgeon Jean, Luneau Sylvain, Moliere Fanny, Perol Jean-Yves, Petit Marion, Rimlinger Brigitte, Saintenac Anouck, Sultan Jocelyne, Torres Stéphane) et au Dr Ben Gharbia pour la réalisation des graphiques.

Références

- [1] Llorca PM, Courtet P, Martin P, et al. Screening and management of bipolar disorders: results. *Encéphale* 2010;Suppl. 4: S86–102.
- [2] Samalin L, Llorca PM. Methodological approach to inter « guideline » variability in the management of bipolar disorders. *Encéphale* 2012;38(2):126–32.
- [3] Guelfi JD. L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Tome I. Castres: Éditions médicales Pierre Fabre; 1993.
- [4] Samalin L, Tremey A, Llorca PM. Quetiapine extended release for the treatment of bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2014;6:1–19.
- [5] Wang M, Tong JH, Huang DS, et al. Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(14):2811–8.
- [6] Citrome L, Ketter TA, Cucchiari J, et al. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord* 2014;155:20–7.
- [7] Samalin L, Guillaume S, Courtet P, et al. Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians? *Compr Psychiatry* 2013;54(4):309–20.
- [8] Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, et al. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry* 2014;68(4):227–35.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness

Pierre Michel Llorca¹, Mocrane Abbar², Philippe Courtet³, Sebastien Guillaume³, Sylvie Lancrenon⁴ and Ludovic Samalin^{1*}

Abstract

Background: Long-acting injectable (LAI) formulations are not widely used in routine practice even though they offer advantages in terms of relapse prevention. As part of a process to improve the quality of care, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFPBN) elaborated guidelines for the use and management of antipsychotic depots in clinical practice.

Methods: Based on a literature review, a written survey was prepared that asked about 539 options in 32 specific clinical situations concerning 3 fields: target-population, prescription and use, and specific populations. We contacted 53 national experts, 42 of whom (79%) completed the survey. The options were scored using a 9-point scale derived from the Rand Corporation and the University of California in the USA. According to the answers, a categorical rank (first-line/preferred choice, second-line/alternate choice, third-line/usually inappropriate) was assigned to each option. The first-line option was defined as a strategy rated as 7–9 (extremely appropriate) by at least 50% of the experts. The following results summarize the key recommendations from the guidelines after data analysis and interpretation of the results of the survey by the scientific committee.

Results: LAI antipsychotics are indicated in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder and bipolar disorder. LAI second-generation antipsychotics are recommended as maintenance treatment after the first episode of schizophrenia. LAI first-generation antipsychotics are not recommended in the early course of schizophrenia and are not usually appropriate in bipolar disorder. LAI antipsychotics have long been viewed as a treatment that should only be used for a small subgroup of patients with non-compliance, frequent relapses or who pose a risk to others. The panel considers that LAI antipsychotics should be considered and systematically proposed to any patients for whom maintenance antipsychotic treatment is indicated. Recommendations for medication management when switching oral antipsychotics to LAI antipsychotics are proposed. Recommendations are also given for the use of LAI in specific populations.

Conclusion: In an evidence-based clinical approach, psychiatrists, through shared decision-making, should be systematically offering to most patients that require long-term antipsychotic treatment an LAI antipsychotic as a first-line treatment.

Keywords: Guidelines, Long-acting injectable, Depot formulation, Antipsychotic, Schizophrenia, Bipolar disorder, Treatment

* Correspondence: lsamalin@chu-clermontferrand.fr

¹CHU Clermont-Ferrand, EA 7280, Clermont-Ferrand University, Clermont-Ferrand, France

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Schizophrenia and bipolar disorder are examples of some chronic illnesses for which there exists a high risk of relapse associated with major functional consequences. The pharmacologic strategy can be considered as the cornerstone of the treatment for these patients. Compliance is often mediocre with deleterious consequences [1]. For example, the majority of patients with schizophrenia (84%) discontinue their index antipsychotic during the follow-up period [2] and in the long-term perspective, 40 to 50% seem to be non-compliant [3], with no real difference in terms of adherence between first-generation antipsychotics (FGA) and second-generation antipsychotics (SGA) [4].

Long-acting injectable (LAI) antipsychotics have been part of the pharmacopoeia for over 40 years. Various meta-analyses highlight their interest as a relapse prevention strategy in schizophrenia [5-7]. With regards to non-adherence, most of the guidelines and algorithms (except PORT 2009) state that depot antipsychotics are an effective approach [8-10], with some guidelines actually recommending that switching the antipsychotic formulation from oral to depot should be considered in maintenance treatment [11].

Nevertheless, depot formulations are still poorly used overall in routine practice, with prescription rates in different countries generally no more than 25% [12,13]. However, use of the depot forms varies between countries. Prescription rates are higher in France (23.5%) [14] and the United Kingdom (29%) [12] compared to other European countries. Several factors that deter psychiatrists from using depot forms have been identified, stemming from mistaken beliefs about good adherence, patient refusal, perceived coercion or a presumed risk of lower tolerance [13,15]. At a practical level, psychiatrists need to be confident and competent in presenting patients with sufficient information to enable them to make an informed choice about whether to accept oral or LAI medication or neither. We state that the development and diffusion of specific guidelines, addressing all the aspects of the use of LAI antipsychotics, will increase clinicians' perceived competence. It will also help to increase the percentage of patients to whom LAI antipsychotics will be offered by psychiatrists as a therapeutic option.

The objective of these guidelines is to propose a prescription framework to clinicians for the use of a specific formulation of antipsychotics (LAI) in diverse therapeutic indications and specific clinical situations. The aim is to allow clinicians to offer the most appropriate pharmaceutical strategies to the patients and to facilitate the use of LAI antipsychotics in clinical practice. The recommendations presented here from a consensus-based guidelines methodology (Formal Consensus Guidelines) are

based on scientific data and the consensus of a panel of experts.

Methods

Questionnaire development

Initially, we performed an analysis and a literature review concerning the indications and the use of LAI antipsychotics. A literature search using the keywords "antipsychotic", "neuroleptic", "first-generation antipsychotic", "atypical antipsychotic", "second-generation antipsychotic", "long-acting injectable", "depot", "depot neuroleptic" was performed in PubMed and EMBASE to find all the relevant studies published. Additional references were identified from <http://www.fda.gov> and <http://www.ema.europa.eu>.

Data from all of these sources was discussed and an overview of the current evidence has been graded and summarized using the French National Authority for Health (HAS) "levels of evidence" criteria [16].

Following this first step, the scientific committee (PML, LS, MA, PC, SG, SL) created a questionnaire consisting of 32 questions that covered 539 therapeutic options. The 32 questions were regrouped into 3 areas that were judged as essential:

- Target-population: Description of the different indications of the LAI antipsychotics and of the most appropriate period of the illness to introduce the treatment.
- Prescription and use: Choice of the molecule, methods of introduction, specific strategies depending on the psychiatric disorder or comorbidities, and treatment monitoring.
- Specific population: Use of LAI antipsychotics in pregnant women, elderly patients, subjects in a precarious situation, and subjects having to be treated in a prison establishment.

This questionnaire was designed to be completed by an experts' panel. The time required for its administration was estimated at around 3 hours.

At the time of development, all the LAI antipsychotics available in France were proposed as therapeutic options (Table 1). They were regrouped into 2 categories:

- Long-acting injectable first-generation antipsychotics (LAI FGA).
- Long-acting injectable second-generation antipsychotics (LAI SGA).

This artificial separation FGA/SGA is not consensual due to their heterogeneous profiles of efficacy

Table 1 LAI antipsychotics available in France (when the survey was completed)

LAI second-generation antipsychotics	Risperidone microspheres Olanzapine pamoate
LAI first-generation antipsychotics	Haloperidol decanoate Zuclopenthixol decanoate Flupentixol decanoate Fluphenazine decanoate Pipotiazine palmitate

Note: as paliperidone palmitate had a marketing authorization date after the development of these guidelines, it could not be taken into account.

and tolerability (especially for SGA) [17,18]. However, we maintained both these categories to facilitate the elaboration, the reading and the understanding of this guideline.

Rating scale

The experts were able to express their level of agreement or disagreement for each question. The rules that describe, on the one hand the agreement (or the disagreement), and on the other hand the degree of convergence of the expert opinions, were predefined.

Each expert answered each question with the help of a graduated scale from 0 to 9 (0 meaning a “total disagreement” or “a formal contraindication” and 9 indicating a “total agreement” or “a formal indication”) (Figure 1).

This scale is derived from a variation of the “Nominal Group” method, developed by the *Rand Corporation* and the University of California in the USA (“*RAND/UCLA appropriateness rating method*”).

The scale has the advantage of being well standardized, used in medicine and of having been published [19].

Expert selection

The Scientific Committee (Appendix 1) selected 53 French psychiatrists considered to be experts in the use of LAI antipsychotics.

The selection criteria were:

- Clinical activity in the field of schizophrenia or bipolar disorder.
- Publication (s) or communication (s) of research work in the field of LAI antipsychotics in national or international congresses.

Each expert was consulted individually for his or her expertise using the supplied questionnaire. A follow-up was established to ensure, essentially, the sending and returning of these documents. A reminder of the expert's mission was made. Written commitment from each expert was requested. The experts participating in this project were not paid.

Data analysis

The answers to each question or proposition were quantitatively analyzed (number of answers, median, mean, standard deviation, minimum, maximum) (Table 2).

- First-line treatment/strategy was defined if at least 50% of the answers to the question were in the zone 7–9 and less than 20% were in the zone 0. The treatment/strategy of choice was kept if at least 50% of the experts had rated it 9.
- Second-line treatment/strategy was defined if less than 50% of the answers to the question were in the zone 7–9, at least 50% were in the cumulated zones 7–9 and 4–6, and less than 20% were in the zone 0.
- Third-line treatment/strategy was defined if less than 50% of the answers to the question were in the

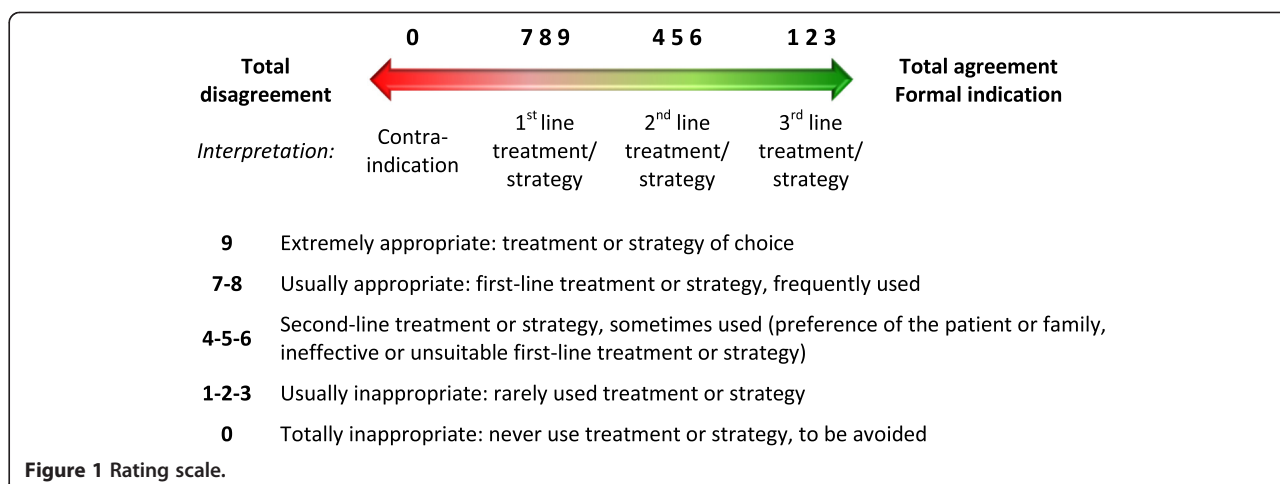


Table 2 Data analysis

Percentage of answers in the zones				
0	1-3	4-6	7-9	
< 20%	-	< 50%	≥ 50%	→ First-line treatment/strategy
< 20%	< 50%	≥ 50% and < 100%		→ Second-line treatment/strategy
< 20%	-	< 50%		→ Third-line treatment/strategy
≥ 50%	-	-	-	→ Contraindication

For all other cases (-), the question was considered as non-consensual. The following rules were used to conclude the analyzed therapeutic strategy.

cumulated zones 7–9 and 4–6, and less than 20% were in the zone 0.

- Contraindication was defined if at least 50% of the answers were in the zone 0.

For all other cases the question was considered as non-consensual. An example is given in Figure 2. The results were interpreted by the scientific committee and permitted the development of the recommendations. An independent committee (Appendix 1) validated the final version of recommendations (EH, CL, PT). Two members of the scientific committee elaborated the final document (LS, PML).

Results

The following sections summarize the key recommendations from the guidelines after data analysis and interpretation of the results of the survey by the scientific committee. The complete database (with questions and answers) is available on the website www.afpbn.org. However, several examples of questions, with the experts' answers, are presented here to facilitate understanding of the results section.

Description of the expert population

Forty-two experts completed the questionnaire (Appendix 2), representing 79% of those contacted. The reasons for the non-participation of the remaining 11 experts were that they had either too much consultancy work or insufficient availability to reply within the time limits. The socio-demographic data and professional activities of the experts' panel are presented in Table 3.

Target population

Indications

Indications for the use of LAI FGA and LAI SGA are summarized in Table 4.

The relevant question from the survey with the experts' answers are given in Figure 2.

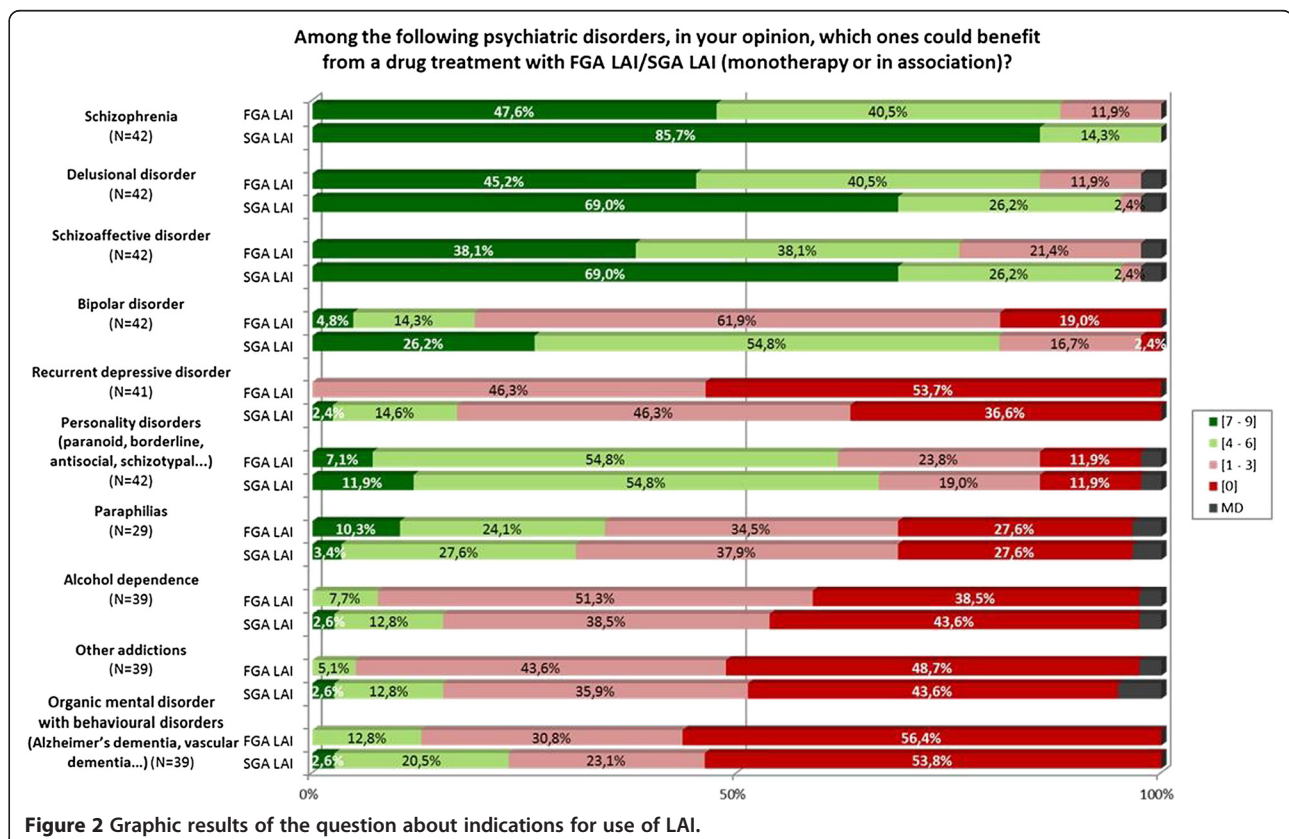


Table 3 Socio-demographic data and professional activities of the experts' panel (N = 42 experts)

Age (years)	N	42
	Mean ± SD	46.81 ± 9.82
	Min; Max	31; 63
	Median	46
Years of practice	N	41
	Mean ± SD	17.29 ± 10.20
	Min; Max	2; 37
	Median	16
Treatment of patients in outpatients	N	41
	Mean ± SD	68.90 ± 22.43
	Min; Max	25; 100
	Median	75
Treatment of patients in hospital	N	41
	Mean ± SD	31.10 ± 22.43
	Min; Max	0; 75
	Median	25
During the last 5 years, in the field of LAI FGA/LAI SGA	N	42
	Clinical activity	42 (100.0%)
	Research projects	18 (42.9%)
	Publications	12 (28.6%)
Communications	N	36
	Conferences	22 (61.1%)
	Congress	24 (66.7%)
	Teaching	22 (61.1%)

LAI SGA are recommended (in monotherapy or combination):

- as 1st line treatment in schizophrenia, delusional disorder and schizoaffective disorder.
- as 2nd line treatment in bipolar disorder and personality disorders.

Table 4 LAI FGA and LAI SGA indications according to the DSM-IV-TR criteria

LAI FGA	LAI SGA
1st line treatment	
	Schizophrenia
	Delusional disorder
	Schizoaffective disorder
2nd line treatment	
Schizophrenia	Bipolar disorder
Delusional disorder	Personality disorder
Schizoaffective disorder	
Personality disorder	

They are contraindicated in organic mental disorders with behavioural disorders (Alzheimer's disease, vascular dementia).

LAI FGA are recommended (in monotherapy or combination):

- as 2nd line treatment in schizophrenia, delusional disorder, schizoaffective disorder and personality disorders.

They are contraindicated in recurrent depressive disorder and in organic mental disorders with behavioural disorders.

Most appropriate introduction period during the illness

The most appropriate period for the introduction of LAI FGA and SGA are summarized Table 5.

Only LAI SGA are considered as a therapeutic option during the initial phase of schizophrenic illness:

- They are recommended from the first psychotic episode.
- Their introduction from the first recurrent psychotic episode is also recommended (if the patient was not treated with an LAI antipsychotic).

LAI FGA are not recommended during the early course of schizophrenia (i.e. in a patient who has been newly diagnosed with schizophrenia and who has had no previous antipsychotic treatment). They must be used as maintenance treatment during the long-term evolution of the illness in the case of efficacy of the corresponding oral formulation and when the benefit/risk ratio is considered as satisfactory.

Choice criteria for an LAI FGA or LAI SGA according to the clinical characteristics of patient

The different clinical criteria for the use of LAI FGA and SGA are presented in Table 6.

Table 5 Use of LAI FGA and LAI SGA according to the period of the illness

LAI FGA	LAI SGA
Schizophrenia	
LAI FGA are not recommended in the initial phase of the disorder.	Very early introduction of LAI SGA is recommended (eventually from the 1 st psychotic episode).
LAI FGA can be used during the maintenance treatment in the case of the efficacy of the oral form and when the benefit/risk ratio is considered as satisfactory.	It is recommended that an LAI SGA be introduced from the 1 st recurrent psychotic episode (if the patient was not treated with an LAI antipsychotic).
Bipolar disorder	
LAI FGA are not recommended.	LAI SGA are not recommended in the initial phase of bipolar disorder.

Table 6 Indications of LAI FGA and LAI SGA according to clinical characteristics of the illness

Schizophrenia			Bipolar disorder		
1 st line	LAI FGA or LAI SGA	Frequent relapses Non-adherence (partial/full) Hazard risk for others Low insight Patient preference Positive depot experienced	1 st line		Non-adherence (partial/full) Patient preference Positive depot experienced
2 nd line	LAI SGA LAI FGA or SGA	Cognitive deficits Social isolation Positive symptoms	2 nd line	LAI SGA	BD I Manic polarity Rapid cyler Hazard risk for others Low insight
	LAI SGA	Negative symptoms Suicidal risk			

Schizophrenia

The preferential choice criteria for an LAI formulation (as 1st line treatment) in patients with schizophrenia are:

- Patients presenting frequent relapses, poor adherence or non-acceptance of a long-term treatment.

LAI FGA or LAI SGA are recommended as 1st line treatment. In the case of poor observance, LAI SGA are considered as the treatment of choice.

- Patients presenting dangerous behavior.

LAI FGA and LAI SGA are recommended as 1st line treatment.

- Patients presenting a low level of insight about illness and need for treatment.

LAI FGA and LAI SGA are recommended as 1st line treatment.

- Patients wishing treatment by LAI antipsychotic and/or having a history of effective treatment by LAI FGA or LAI SGA.

LAI FGA or LAI SGA are recommended as 1st line treatment.

- Patients presenting cognitive impairment with an impact on their functioning.

LAI SGA are recommended as 1st line treatment. LAI FGA are not recommended.

- Socially and family isolated patients.

LAI SGA as 1st line treatment (LAI FGA as a 2nd line treatment) are recommended for patients with poor social and family support.

- Patients receiving outpatient care without consent.

When a compulsory outpatient care program is planned, LAI SGA as 1st line treatment (LAI FGA as 2nd line treatment) are recommended.

The experts failed to reach a favorable consensus for the preferential use of an LAI formulation (as 1st line treatment) for the following groups. They just specified the preferential category of LAI (FGA or SGA) for these groups.

- Patients presenting a predominant clinical dimension.

The prevalence of positive or negative symptoms is not a specific factor in choosing to use a depot treatment.

If a depot treatment is chosen:

* LAI SGA and LAI FGA are recommended (as 2nd line treatment) for clinical forms where positive symptoms prevail.

* Only LAI SGA are recommended (as 2nd line treatment) in cases of predominant negative symptoms.

- Patients presenting a high level of suicide intention.

Only LAI SGA are considered (as 2nd line treatment) for patients presenting suicidal behavior during acute episodes.

- Patients presenting a high level of insight about their illness.

A high level of insight about the illness can be an indication for proposing an LAI SGA as a 2nd line treatment.

LAI FGA are not recommended in cases of high levels of insight about the illness.

Bipolar disorder

The preferential choice criteria for an LAI formulation (as 1st line treatment) in bipolar patients are:

- Patients presenting poor adherence with non-acceptance of a long-term oral treatment.

LAI SGA are recommended as a 1st line treatment (in monotherapy or in combination).

- Patients wishing for an LAI SGA treatment and/or having a history of effective treatment with LAI SGA for bipolar disorder symptoms.

Irrespective of the clinical situation, LAI FGA are never recommended as maintenance treatment for bipolar disorder.

The experts failed to reach a favorable consensus for the preferential use of a LAI formulation (as 1st line treatment) for the following groups. They just specified the preferential category of LAI (FGA or SGA) for these groups.

- Patient presenting particular clinical characteristics.

Owing to the medications currently available, LAI SGA are recommended (as 2nd line treatment) in patients presenting a type I bipolar disorder and/or a predominant manic polarity and/or rapid cycles.

- Patients presenting a dangerous behavior or a history of impulsive behavior.

LAI SGA are recommended as 2nd line treatment.

- **Patients presenting a low level of insight about the need for treatment.**

LAI SGA are recommended as 2nd line treatment.

Table 7 Benefit/risk ratio for LAI FGA and LAI SGA in schizophrenia

	Prevention of psychotic recurrence
1 st line treatment	Risperidone LAI
2 nd line treatment	Olanzapine pamoate
	Haloperidol decanoate
	Zuclopenthixol decanoate
	Flupentixol decanoate
	Fluphenazine decanoate
	Pipotiazine palmitate

Benefit/risk balance for LAI FGA and LAI SGA depending on the psychiatric disorder

In patients with schizophrenia The assessment of the benefit/risk ratio for each LAI formulation in the preventive treatment of psychotic recurrence is presented in Table 7. The relevant question from the survey with the experts' answers are given in Figure 3.

The molecule ranking appears to be directly linked to the tolerance level for each LAI antipsychotic. LAI SGA are recommended as 1st line treatment except for olanzapine pamoate.

In patients with bipolar disorder Only two LAI SGA are recommended as 2nd line treatment: risperidone microsphere and olanzapine pamoate (Table 8). LAI FGA are contraindicated as maintenance treatment of bipolar disorder.

Procedures for prescribing and use

Patients stabilized by an antipsychotic treatment

Switch from an oral form antipsychotic (FGA or SGA) to an LAI form First-line strategy is to start with the antipsychotic oral form for the length of time required to obtain an effective dose and good tolerance before switching to the LAI form.

Note. Only risperidone microspheres have the pharmacokinetic characteristics that imperatively require an initial oral supplement.

The prescription of LAI SGA must be made while taking into account the pharmacokinetic characteristics of each product.

The dose of the introduced LAI form will correspond to the equivalent of the used oral dose (strategy of choice).

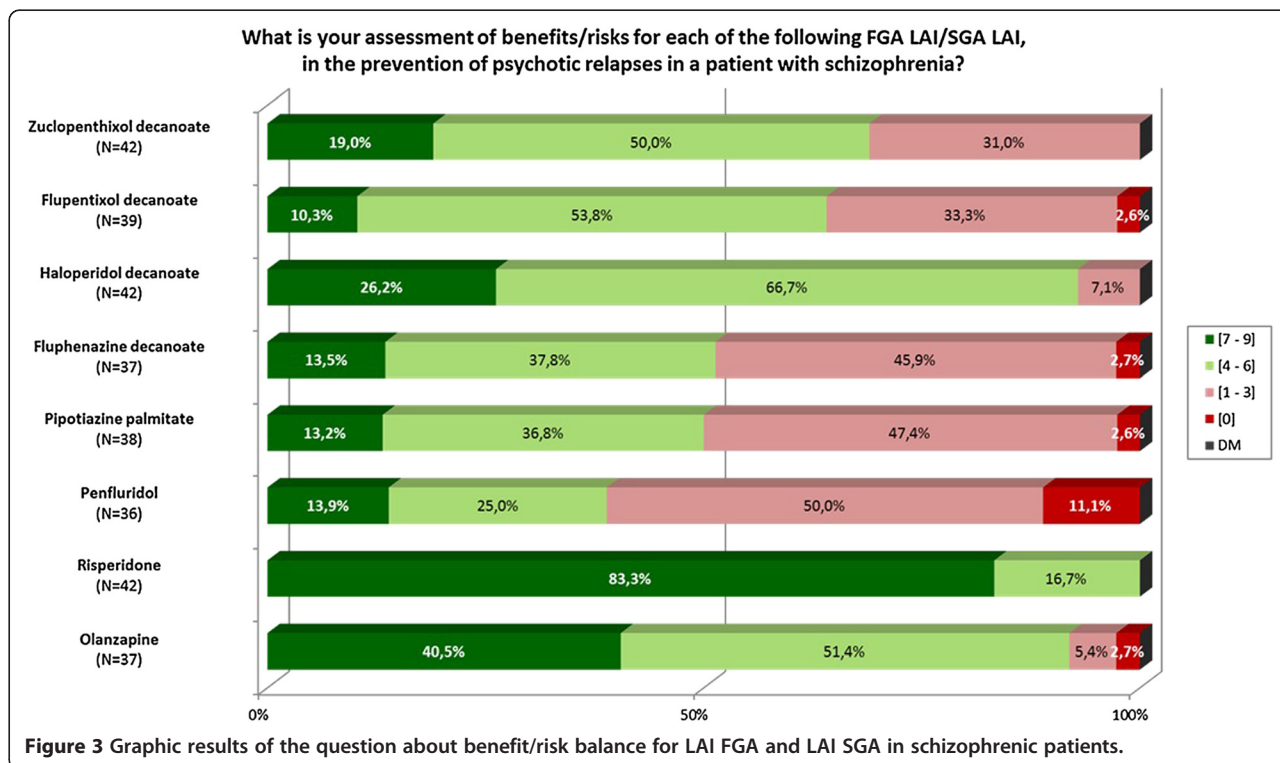
Switch from an LAI antipsychotic (FGA or SGA) to another LAI antipsychotic First-line strategy is to introduce the new LAI antipsychotic after the discontinuation of the current LAI FGA or LAI SGA (when the time since the last injection corresponds to the interval between 2 injections).

In 2nd line strategy, the switch from the current LAI FGA or LAI SGA to the new LAI SGA is recommended directly after having given an oral test dose of the newly introduced SGA LAI in order to eliminate any hypersensitivity.

The initial dose for the oral form or for the new LAI SGA will correspond (if possible) to an equivalent dose of the previous LAI FGA or LAI SGA (1st line strategy).

Practical procedures for the introduction and for the injection reminders

In order to help with the acceptance and understanding of the benefits of an LAI treatment, it is



unanimously recommended by the experts (strategy of choice) to convey to the patient specific information concerning both the advantages and inconveniences of the FGA and SGA LAI, which are being considered, in the framework of shared decision-making.

During the introduction of the treatment, initiation of the LAI form is recommended before the end of a full-time hospitalization for an acute episode (strategy of choice). Introduction of LAI antipsychotics can also be considered during outpatient care (as 2nd line strategy).

The 1st line strategy of performing the injections during the maintenance treatment in outpatients is to coordinate the follow-up psychiatric consultations with the dates of the injections. The injections can also be performed by a nurse in a hospital day care unit or at home (as 1st line strategy).

Table 8 Benefit/risk ratio for LAI FGA and LAI SGA in bipolar disorder

	Prevention of manic recurrence	Prevention of depressive recurrence
1st-line treatment	-	-
2nd-line treatment	<i>In monotherapy or in combination with a mood stabilizer</i>	<i>Always in combination with a mood stabilizer</i>
	Risperidone LAI	Risperidone LAI
	Olanzapine pamoate	Olanzapine pamoate

Note: these injection procedures are not applicable to olanzapine pamoate as this treatment requires specific post-injection monitoring in a hospital.

In order to improve patient compliance, it is recommended that the following reminder techniques are put in place:

- 1st line strategies, using telephone reminders and agenda given to the patient (follow-up diary).
- 2nd line strategies, by letter or eventually by text messages.

The prevention of local complications requires the injections to be performed:

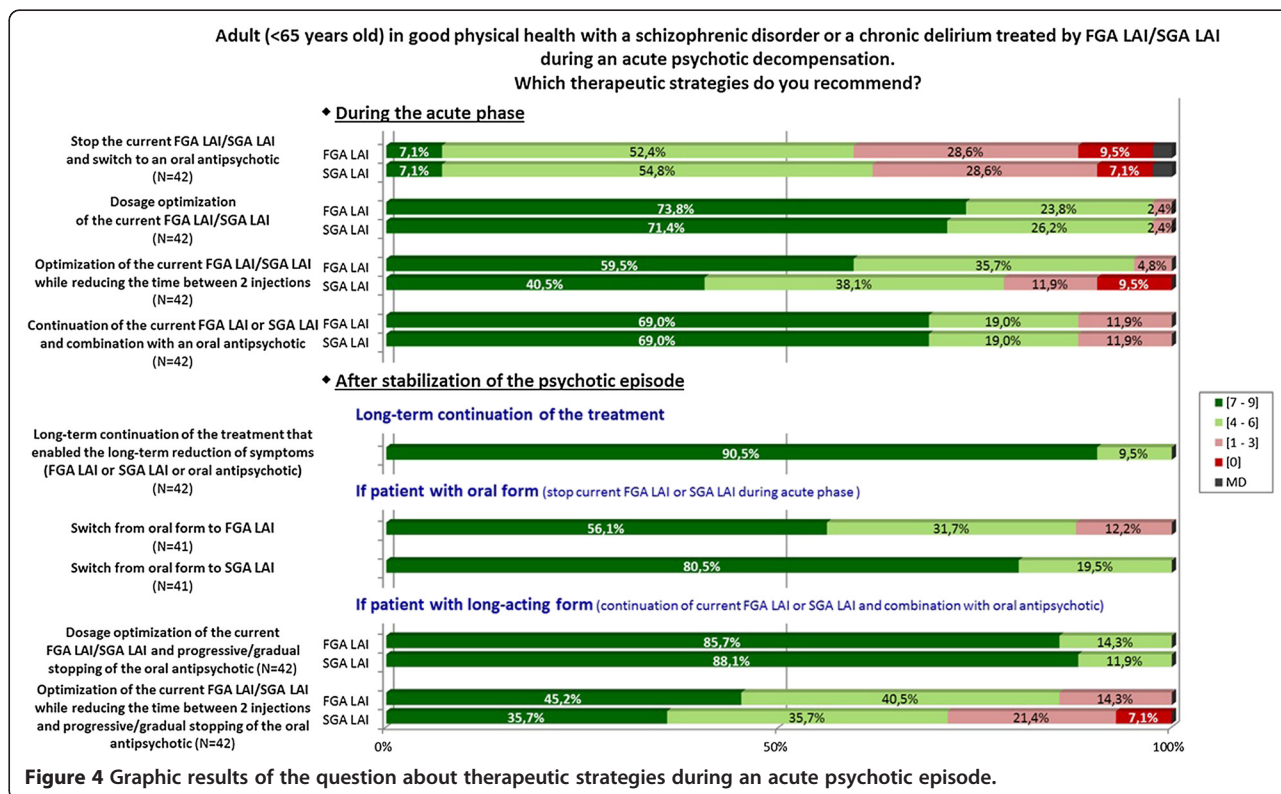
- deep intramuscularly (gluteal or deltoid muscle) (strategy of choice).
- by changing the injection site each time (as 1st line strategy).
- by proposing a local transdermal anaesthetic (cream or patch) before the injection in order to reduce the pain at the injection site (as 2nd line strategy).

Specific therapeutic strategies according to the psychiatric disorder or its co-morbidities

Schizophrenia and delusional chronic disorder

Acute psychotic episode with LAI FGA or LAI SGA treatment

The relevant question from the survey with the experts' answers are given in Figure 4.



- In the acute phase

Several therapeutic adaptations are recommended as 1st line strategies:

- Optimization of the current LAI antipsychotic.

* either dose optimization of the current LAI FGA or LAI SGA by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or for LAI FGA: reduction of the time between 2 injections.

- Combination of an oral antipsychotic with the current LAI antipsychotic.

The discontinuation of the current LAI antipsychotic and the switch to an oral antipsychotic in the acute phase is only recommended as 2nd line strategy.

- After stabilization of the psychotic episode

It is recommended to continue as maintenance treatment the therapeutic strategy that allowed the reduction of symptoms and the stabilization of the episode (strategy of choice).

In the case of a switch to an oral antipsychotic treatment during the acute phase, switching to an LAI formulation as maintenance treatment is recommended as the 1st line strategy.

In the case of the combination of an oral antipsychotic and an LAI antipsychotic in the acute phase, optimizing the dose of the LAI antipsychotic and progressively discontinuing the oral antipsychotic while monitoring the clinical state is recommended as the 1st line strategy.

Residual symptoms with LAI antipsychotics justifying a reassessment

It is successively recommended:

- in 1st line strategies: to optimize the treatment by LAI FGA or LAI SGA.

* by dose optimization of the current LAI antipsychotic by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or for LAI FGA: by reducing the time between 2 injections.

- in 2nd line strategies.

* either through a combination of an oral antipsychotic with the current LAI antipsychotic.

* or by changing the current LAI FGA or LAI SGA for another LAI antipsychotic (preferably a LAI SGA).

Bipolar disorder

Manic episode with LAI SGA

-In the acute phase

If monotherapy is ongoing, it is successively recommended:

- in 1st line strategy: to combine the current LAI SGA with an oral anti-manic mood stabilizer (without recommendation of a specific medication).
- in 2nd line strategies.

* to optimize the dose of the current LAI SGA by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or to discontinue the current LAI SGA and switch to an oral anti-manic mood stabilizer (without recommendation of a specific medication).

If bitherapy is ongoing (LAI SGA + lithium or anticonvulsant), it is successively recommended:

- in 1st line strategy: to optimize the dose of the oral anti-manic mood stabilizer.
- in 2nd line strategies.

* either to combine the current LAI SGA with another oral anti-manic mood stabilizer (without recommendation of a specific medication).

* or to optimize the dose of the current LAI SGA by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or to discontinue the current LAI SGA and switch to a bitherapy of oral anti-manic mood stabilizers (without recommendation of a specific medication).

* or to continue the current treatment and combination with a 2nd oral anti-manic mood stabilizer (without recommendation of a specific medication).

* or to continue the current treatment and electroconvulsive therapy (ECT) administration.

- After stabilization of the manic episode

It is recommended to continue as maintenance treatment the therapeutic strategy that allowed the reduction of the symptoms and the stabilization of the episode (no precision on the duration) (strategy of choice).

Depressive bipolar episode with LAI SGA

- In the acute phase

If monotherapy is ongoing, it is successively recommended:

- in 1st line strategy: to combine the current LAI SGA with an oral mood stabilizer with antidepressant effect (i.e. lamotrigine, quetiapine, lithium).
- in 2nd line strategies.

* either to optimize the dose of the current LAI SGA by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or to combine the current LAI SGA with an oral antidepressant or with a series of ECT.

* or to discontinue the current LAI SGA and switch to an oral mood stabilizer with antidepressant effect.

If bitherapy is ongoing (LAI SGA + antidepressant), it is successively recommended:

- in 1st line strategies.

* either to optimize the dose of the current oral antidepressant by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or to continue the combination of a LAI SGA with an antidepressant and combination with an oral mood stabilizer with antidepressant effect.

- in 2nd line strategies.

* either to combine another oral antipsychotic with the current LAI SGA.

* or to optimize the dose of the current LAI SGA by increasing the dose while monitoring tolerance.

* or to discontinue the current LAI SGA and switch to a bitherapy of oral mood stabilizers and oral antidepressant.

* or to continue the current treatment and ECT administration.

- After stabilization of the depressive episode

In the 1st line strategy, it is recommended to continue as maintenance treatment the therapeutic strategy that allowed the reduction of symptoms and the stabilization of the clinical state (no precision of the duration).

In the 2nd line strategy, in the case of the combination of an oral antidepressant with an LAI SGA in the acute phase, it is recommended to optimize the dose of the LAI SGA and to progressively discontinue the oral antidepressant, depending on the clinical state.

Psychiatric co-morbidities associated with a schizophrenic or bipolar disorder with an LAI antipsychotic

Manifestations of anxiety (structured or non-structured)

It is recommended in 1st line treatment to associate an oral benzodiazepine, and in 2nd-line treatment to combine an antidepressant (as first-line treatment, an SSRI or SNRI).

Addiction to a psychoactive substance (alcohol, opiates...)

Treatment by LAI SGA or LAI FGA can be continued. The prescription of opiate substitutes (buprenorphine or methadone) (1st line strategies) or disulfiram, acamprosate or naltrexone (2nd line strategies) depending on the addiction, is possible with LAI antipsychotics.

Procedures for follow-up and monitoring

Pre-therapeutic LAI antipsychotic summary

As 1st line strategies, it is recommended to systematically search for the following *clinical elements*:

- Personal and family medical history (diabetes, dyslipidaemia).
- Healthy lifestyle (eating habits, physical activity, substance use, smoking).
- Weight, Body Mass Index calculation, umbilical circumference.
- Blood pressure.

It is recommended to perform the following *paraclinical checkups*:

- 1st line paraclinical exams:
 - Complete blood count, blood electrolyte (+ urea, creatinine, fasting glucose).
 - Liver function tests.
 - Lipid profile.
 - Beta hCG.
 - Electrocardiogram.
- Paraclinical exams depending on the clinical state of patient (as 2nd line):
 - Thyroid function test.
 - Prolactinaemia.
 - Electroencephalogram.

All the experts recommended informing the patient and the family of the risks of adverse event occurrence (metabolic, neurological...) as well as providing hygiene and diet advice (balanced diet, regular physical activity, reduction or help in stopping substance use...) (strategy of choice).

Monitoring procedures

Clinical and paraclinical monitoring of LAI antipsychotics is the same as for oral antipsychotics

The specific monitoring frequency will depend on the risk factors found in the patient and on the clinical signs that appear during the treatment as well (1st-line strategies).

Specific populations

Women during pregnancy

In the case of planned pregnancy in a woman treated with LAI antipsychotic

The experts failed to reach a favorable consensus for 1st-line strategies in this clinical situation. As a 2nd line strategy, it is recommended to discontinue the current

LAI antipsychotic and switch to the oral form (at the minimum effective dose).

In the case of discovering a pregnancy

In the 1st/2nd/3rd trimester: The experts failed to reach a consensus for 1st line strategies. As 2nd line strategies continuation of the LAI antipsychotic or switching to an oral form (FGA or SGA at the minimum effective dose) is recommended.

Elderly patients

The relevant question from the survey with the experts' answers are given in Figure 5.

In elderly patients over 65 years, the use of an LAI antipsychotic is possible. Certain precautions are recommended as 1st line strategies when prescribing an LAI treatment:

- Dosage adjustment according to weight, liver or renal function tests.
- A longer titration than in adults with a lower "target" dose.
- Close medical follow-up (strategy of choice).
- Closer tolerance monitoring than in adults (strategy of choice).
- Prescription only by a psychiatrist.

Subjects in precarious situations

In subjects in a precarious situation, the use of an LAI SGA is recommended as 1st line treatment (LAI FGA as 2nd line treatment).

Subjects incarcerated in prison

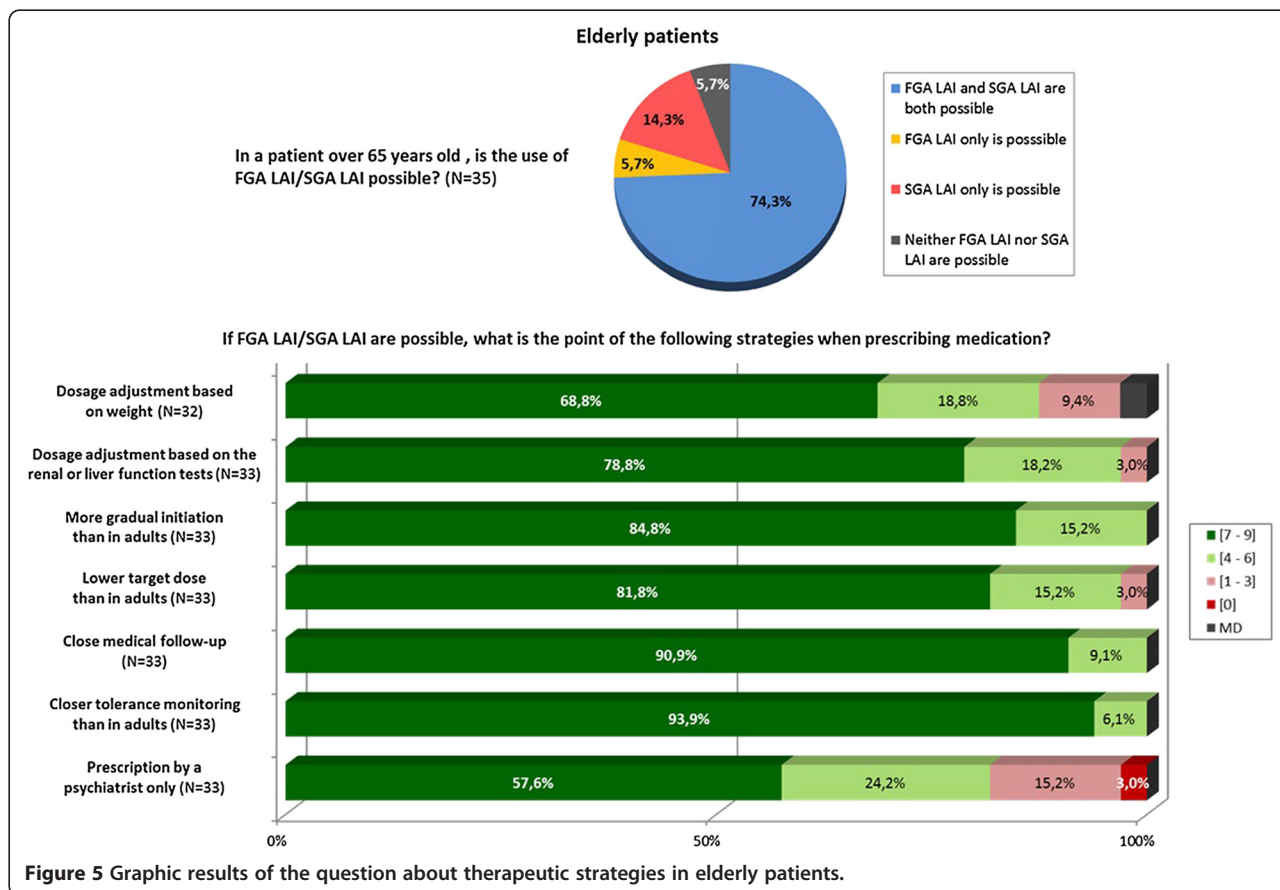
With incarcerated patients, the use of an LAI antipsychotic can be considered. This prescription does not differ according to the length or the place of incarceration.

The psychiatric indications are the same as for the non-incarcerated population, with the difference being that LAI SGA appears as the treatment of choice for schizophrenic and delusional disorders.

The presence of the following clinical characteristics (aggressiveness, previous history of risk for others) guides the therapeutic choice in favour of an LAI FGA or an LAI SGA in schizophrenic disorders or towards an LAI SGA in bipolar disorders (1st line strategies).

Discussion

The main interest of our work is to help clinicians make the choice of using an LAI antipsychotic in specific clinical circumstances, using the methodology of consensus-based guidelines (CBG).



Evidence-based guidelines vs. consensus-based guidelines

Most guidelines for the treatment of psychiatric disorders are evidence-based guidelines (EBG) [11,20]. However, recommendations cannot be established if there is no evidence available, in which case, CBG methodology can be used. The French National Health agency [19] recommends the Formal Consensus method when two of the following conditions are met:

- No or insufficient level of evidence addressing the question.
- Possibility to decline the topic in easily identifiable clinical situations.
- Need to identify and select the strategies deemed appropriate by an independent panel from amongst several alternative options.

This method is very close to the Expert Consensus Guidelines methodology and has been applied to a variety of psychiatric disorders [4,21-27].

Combining EBG and CBG methodologies may help clinicians to have a real evidence-based clinical

practice, including both clinical expertise and scientific evidence [20].

In the field of LAI antipsychotic use and management, CBG methodology appears to be particularly appropriate. Evidence concerning LAI antipsychotic efficacy and tolerability exists but it is lacking in many areas (i.e. indications or preferential patient profiles, a ranking system between LAI antipsychotics, the introduction stage, process for switching, medication management, specific populations...). CBGs allow the clinician to be led by recommendations that bear a closer relation to the characteristics of the patients followed in clinical practice than to the restrictive inclusion criteria of randomized-controlled trials [20].

Indications of LAI antipsychotics

According to our experts' panel, LAI antipsychotics are recommended as first-line treatment in various psychiatric disorders:

- Schizophrenia.
- Schizoaffective disorder.
- Delusional disorder.

But also as second-line treatment in:

- Bipolar disorder.
- Personality disorder.

If their use in schizophrenia is common and supported by evidence [5-7,28], their use in bipolar disorder is less obvious. Nevertheless, several placebo-controlled relapse prevention studies have shown the efficacy of risperidone microsphere as a monotherapy or as an adjunctive therapy to lithium or valproate in bipolar I patients [29]. In September 2011, and based on this data, the Food and Drug Administration Agency approved risperidone microsphere as a long-term treatment for bipolar I disorder. Scientific literature is currently limited to risperidone microsphere but the development of new drugs should allow further studies with LAI SGA as maintenance treatment for bipolar disorder.

The use of LAI antipsychotics in other indications (schizoaffective disorder, delusional disorder, personality disorder) is not based on evidence for these populations but is instead based on the clinical experience of our experts' panel. If scientific evidence is required then the sharing of this experience can be considered as a real support for the clinical use of these compounds.

Use of LAI antipsychotics during the different phases of the illness

In recent years the interest of using LAI SGA in the early phase of schizophrenia has increased because the duration of untreated psychosis is associated with the prognosis of the illness [30]. Recent studies have underlined the fact that their use, as early as the first psychotic episode, offers many advantages in terms of efficacy, tolerance and improved adherence [31-33]. The available literature presents a weak level of evidence (open label, post-hoc analysis, and small sample) and placebo-controlled studies are needed. The formalized consensus of our experts' panel is consistent with these preliminary results and recommends LAI SGA after the first schizophrenic episode.

The extension of this data to the first manic episode in bipolar disorder could be assumed but, to date, no data has emerged that compares the effect of the early introduction of oral or LAI antipsychotics on the course of the illness. This is probably the reason why the experts' panel did not recommend LAI SGA in the early course of bipolar disorder as a maintenance treatment.

What is the specific clinical profile of patients using LAI antipsychotics in clinical practice?

Our experts' panel considers that LAI antipsychotics should be used with any patients with schizophrenia for whom maintenance antipsychotic treatment is

indicated. This is consistent with the results of a survey conducted among psychiatrists from Europe, Middle-East and Africa, in which clinicians considered switching to or adding an LAI antipsychotic as the preferential pharmacological approach for addressing adherence problems [34].

LAI antipsychotics have long been viewed as a treatment that could only be used for a small subgroup of patients with non-compliance, frequent relapses or who pose a risk to others. A cluster analysis of French and German studies, surveying psychiatrists about patient attributes that potentially influence their qualification for depot treatment, identified two clusters of patients [35,36]. Cluster I corresponded to the classical patient profile in whom depot forms are used (past history of relapse and poor compliance with oral forms). Cluster II was more unexpected and included patients with high levels of insight and of therapeutic alliance. The usefulness of depot formulations compared with oral treatment in terms of relapse prevention is not demonstrated in this population [35,36]. However, even limited gaps of treatment with oral formulation (11–30 days a year) is enough to increase the risk of relapse by 2.81 in patients with schizophrenia [37]. The identification of the two clusters, replicated in numerous countries, is consistent with the recommendation of our experts' panel.

Considering the risks associated with non-compliance in bipolar patients [38,39], the experts' panel recommends LAI antipsychotics as a second-line treatment in bipolar disorder.

LAI FGA vs LAI SGA

If the superiority of LAI antipsychotics versus placebo, in terms of relapse prevention, has been demonstrated [5,28] for schizophrenia, no study compares the LAI SGA versus LAI FGA.

We can only extrapolate the results from studies on oral antipsychotics. Some individual oral SGA (amisulpride, clozapine, olanzapine, risperidone) were better in overall efficacy in patients with schizophrenia than oral FGA [17]. Other oral SGA were no more effective, even for negative symptoms. However, a meta-analysis which considered all oral SGA as a single group demonstrated that they were associated with fewer relapses, less treatment failures and fewer hospitalizations in the long-term treatment of schizophrenia [40]. Oral SGA induced fewer extrapyramidal side effects than oral FGA but some SGA induced more weight gain or metabolic side effects than oral FGA [41,42]. Tolerance profiles of oral SGA are more mixed and require the characteristics of each molecule to be taken into account on an individual basis.

In a one-year observational study including 1859 patients diagnosed with schizophrenia, an adjusted Poisson regression analysis showed that the use of risperidone microsphere was associated with a lower rate

of hospitalization compared to the use of other LAI FGA [43].

So, with no evidence available, the experts' panel recommended that the clinician's decision-making process takes into account the benefit/risk balance and prioritizes LAI SGA (except for olanzapine pamoate, due probably to the risk of post-injection syndrome [44]) over LAI FGA, according to patient tolerance.

Use of LAI antipsychotics in clinical practice guidelines

The management of LAI antipsychotics in clinical practice can sometimes be complex for clinicians and there are limited data or recommendations in the literature. Our guidelines try to propose practical recommendations to facilitate the introduction, switching and management of LAI antipsychotics in the different phases of schizophrenia or bipolar disorder.

Indeed, the current EBG for biological treatment of schizophrenia and bipolar disorder [8-10,45-53] propose few recommendations concerning LAI antipsychotics.

Most of them recommend the use of LAI antipsychotics only for patients with non-adherence, frequent recurrence or who prefer this formulation. The conditions of use and management are not, or are only briefly, described. LAI antipsychotics are presented separately from the oral medication strategies (except for the CANMAT guidelines in bipolar disorder).

The main reasons given in explanation for the limited number of recommendations regarding LAI antipsychotics are related to the lack of long-term studies and the lack of high-quality evidence comparing LAI SGA to oral SGA. Perhaps the follow-up period, lasting a year or less, may have been too short to reveal the longer-term benefits of depot treatment versus oral form [9,46].

However, in our opinion, the current criteria for level of evidence are probably not adapted to the studies dealing with LAI antipsychotics. Indeed, randomized-controlled trials have a major selection bias and cannot assess the potential adherence benefits of LAI formulations (non-compliant patients do not participate in a trial and those who accept to be included are the most compliant). Therefore, it can be difficult to demonstrate the benefit of LAI antipsychotics compared with oral antipsychotics. Future studies with LAI antipsychotics should combine the strengths of the different study designs (randomized-controlled studies, mirror-image studies or cohort studies).

In addition to these EBG, there are some CBG focusing on the use and management of LAI formulations for the treatment of schizophrenia [4,27,54-57].

The first guidelines, published in 1998, already recommended that LAI FGA should be considered for "*any patients with schizophrenia for whom long-term treatment is indicated*" [54]. However, with the emergence in the

years that followed of oral SGA, which are better tolerated compared to FGA, most of the guidelines have been in favour of the use of the oral formulation. Since the market authorization (2002) of the first LAI SGA (risperidone microspheres), two other specific guidelines concerning LAI antipsychotics [27,57] have been proposed. These guidelines recommended LAI SGA as first-line treatment for patients who request the long-acting formulations. Their use after the first schizophrenic episode or for patients who are stable with oral antipsychotics has been discussed.

In 2009, Velligan et al. published expert consensus guidelines about adherence problems in patients with serious mental illness [4]. Use of LAI antipsychotics was a personal choice for patients with frequent relapses associated with non-adherence, relapses because they stopped taking the medication, or because they expressed a preference for the LAI formulation.

The *Association des médecins psychiatres du Québec* (AMPQ) has also recently developed guidelines concerning LAI antipsychotics with a decisional algorithm, which places the depot formulation in every step of treatment as soon as possible [56].

Conclusion

The evolution of the therapeutic arsenal for schizophrenia and bipolar disorder, with the development of LAI FGA, then oral SGA, and finally LAI SGA, probably explain the difficulties in changing the prescribing practice for clinicians. Some clinicians consider LAI antipsychotics to be coercive, stigmatizing, unacceptable for patients or impossible to stop immediately when side effects occur [4,13,15]. The negative attitudes of psychiatrists toward LAI antipsychotics mean they require a high level of evidence that depot formulation is clearly superior as a maintenance treatment to oral antipsychotics [58]. Negative beliefs towards depot formulations could be decreased using, as is recommended, shared decision-making and minimizing the experience of patient coercion. The current and future availability of a larger number of LAI SGA (aripiprazole, paliperidone, olanzapine, risperidone) should allow the clinicians to embrace depot treatments more easily.

If the interest in LAI treatments has been shown in terms of a decreased risk of relapse in patients with schizophrenia, studies are still required that are adapted, from a methodological point of view, to the assessment of LAI antipsychotics, particularly after the first psychotic episode.

In an evidence-based clinical approach, psychiatrists should be systematically offering to all patients that require long-term antipsychotic treatment, through shared decision-making, an LAI antipsychotic as a first-line treatment (key points are summarized in Appendix 3).

Appendix 1: Scientific support of the project Initiation of the formal consensus guidelines

- French Association of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (*Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie - AFPBN* -).

Coordination

- Professor Pierre-Michel Llorca/Doctor Ludovic Samalin.

Project scientific committee

- Doctor Mocrane Abbar.
- Professor Philippe Courtet.
- Professor Pierre-Michel Llorca.
- Doctor Sebastien Guillaume.
- Doctor Ludovic Samalin.
- Sylvie Lancrenon.

Independent scientific committee (ISC)

- Professor Emmanuel Haffen.
- Professor Christophe Lançon.
- Professor Pierre Thomas.

Appendix 2: list of experts

ALAMOME Isabelle, ATTAL Jérôme, BARTOLI Jean-Luc, BEAUFILS Béatrice, BELZEAUX Raoul, BILLARD Stéphane, BOTTAI Thierry, CANCEIL Olivier, CAPDEVI ELLE Delphine, CHARLES Eric, CHEREAU-BOUDET Isabelle, COUSIN François-Régis, De BEAUREPAIRE Renaud, DELAMILLIEURE Pascal, DELAUNAY Vincent, DUFUMIER Emmanuel, FREMONT Patrick, GIORDANA Bruno, GIORDANA Jean-Yves, GIRAUD-BARO Elizabeth, GUILLAUME Agnès, HODE Yann, LACAMBRE Mathieu, LOMBERTIE Emile-Roger, MARON Michel, MEARY Alexandre, MISDRAHI David, MONIE Jacques, MURRY Pierre, NOURRY Patrick, NUBUKPO Philippe, PAULET Catherine, PETIT Marion, PICARD Valérie, PRETERRE Philippe, PROSPERI Antoine, SAUTEREAU Marie, TALEB Mohammed, TRYSTRAM-VACHERON Marie-Noëlle, VIALA Annie, VILAIN Jeanne, ZIMMERMANN Marie-Agathe.

Appendix 3: key points

- 1. Long-acting injectable (LAI) antipsychotics are indicated in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder and bipolar disorder.
- 2. LAI second-generation antipsychotics (SGA) are recommended as maintenance treatment

after the first episode of schizophrenia. LAI first-generation antipsychotics (FGA) (depot neuroleptics) are not recommended in the early course of schizophrenia and must be avoided in bipolar disorder.

- 3. LAI antipsychotics have long been viewed as a treatment that could only be used for a small subgroup of patients with non-compliance, frequent relapses or who pose a risk to others. The panel considers that LAI antipsychotics should be considered and systematically proposed to any patients for whom maintenance antipsychotic treatment is indicated.
- 4. According to their efficacy and tolerability:
 - * LAI SGA are recommended as first line and LAI FGA as second line in the maintenance treatment of schizophrenia.
 - * LAI SGA are recommended as second line as a monotherapy to prevent manic recurrence or in combination with a mood stabilizer to prevent depressive recurrence in the maintenance treatment of bipolar disorder.
- 5. In order to improve the acceptance and understanding of the benefits of an LAI antipsychotic, it is recommended to deliver to each patient specific information concerning the advantages and inconveniences of the LAI formulation, in the framework of shared decision-making.
- 6. Process for switching to LAI antipsychotic. Two main situations are identified:
 - * Switch from an oral antipsychotic:
 - * Prescribe the oral formulation of the antipsychotic to establish tolerability/efficacy.
 - * Use an initial dose of the LAI antipsychotic equivalent to oral form.
 - * Switch from another LAI antipsychotic:
 - * Use several test doses of the oral formulation of the LAI antipsychotic if patient has never taken this medication previously (to rule out hypersensitivity).
 - * Introduce the new LAI antipsychotic at the scheduled period of the next injection.
 - * Use an initial dose of the LAI antipsychotic equivalent to the previous LAI.
 - 7. Medication management:
 - * Reminders of injection date must be used to improve compliance.
 - * First line: phone call and diary.
 - * Second line: letter or text message.
 - * Coordinate the dates of medical consultations with the scheduled dates of LAI antipsychotic injections.
 - * Respect the prevention of local complications when administering LAI:
 - * Administered by competent/training professional (nurse, psychiatrist, GP),.
 - * Check the length of needle and penetrate the deep muscle tissue,.

- * Select the injection site according to patient preference..
- * Propose systematically a local anaesthetic to reduce pain at the injection site.
- * The change of the injection site, for each injection, can be evoked.

Abbreviations

FGA: First-generation antipsychotic; SGA: Second-generation antipsychotic; LAI: Long-acting injectable; ECT: Electroconvulsive therapy; CBG: Consensus-based guidelines; EBG: Evidence-based guidelines.

Competing interests

Pr Llorca, Pr Courtet and Dr Abbar have received grants and served as consultant or speaker for the following entities: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, El Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis and Servier. Dr Samalin has received grants and served as speaker for the following entities: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, El Lilly, Lundbeck, Otsuka and Sanofi-Aventis. Dr Guillaume has no conflict of interest.

Authors' contributions

PML and LS have been involved in drafting the manuscript. SL has made substantial contributions to the acquisition and analysis of data. All authors have made substantial contributions to the conception, design and interpretation of data, have been involved in revising the manuscript critically for important intellectual content and have given final approval of the version to be published.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFPBN).

Author details

¹CHU Clermont-Ferrand, EA 7280, Clermont-Ferrand University, Clermont-Ferrand, France. ²Department of Adult Psychiatry, CHU Caremeau, Nîmes, France. ³CHRU Montpellier, INSERM U1061, Montpellier University, Montpellier, France. ⁴Sylia-Stat, Paris, Bourg-la-Reine, France.

Received: 16 August 2013 Accepted: 12 December 2013

Published: 20 December 2013

References

1. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP: **Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines.** *J Psychiatr Pract* 2010, **16**:306–324.
2. Kreyenbuhl J, Slade EP, Medoff DR, Brown CH, Ehrenreich B, Afful J, Dixon LB: **Time to discontinuation of first- and second-generation antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia.** *Schizophr Res* 2011, **131**:127–132.
3. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV: **Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature.** *J Clin Psychiatry* 2002, **63**:892–909.
4. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP: **The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness.** *J Clin Psychiatry* 2009, **70**(Suppl 4):1–46. quiz 47–48.
5. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS: **Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia.** *Br J Psychiatry* 2001, **179**:290–299.
6. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU: **Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials.** *Schizophr Bull* 2013.
7. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S: **Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials.** *Schizophr Res* 2011, **127**:83–92.
8. Canadian Psychiatric Association: **Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia.** *Can J Psychiatry* 2005, **50**:75–75.
9. Schizophrenia: **Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update).** [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704054]
10. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himmelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W: **The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements.** *Schizophr Bull* 2010, **36**:71–93.
11. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M: **Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms.** *Schizophr Res* 2012, **134**:219–225.
12. Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C: **Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK.** *Br J Psychiatry Suppl* 2009, **52**:S37–S42.
13. Patel MX, David A: **Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it?** *Adv Psychiatr Treat* 2011, **11**:203–213.
14. Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, Bouhassira M, Lepine JP, Begaud B: **Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists.** *Br J Clin Pharmacol* 2000, **49**:80–86.
15. Heres S, Hamann J, Kissling W, Leucht S: **Attitudes of psychiatrists toward antipsychotic depot medication.** *J Clin Psychiatry* 2006, **67**:1948–1953.
16. Haute Autorité de Santé: **Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations.** [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf]
17. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM: **Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis.** *Lancet* 2009, **373**:31–41.
18. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM: **A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia.** *Am J Psychiatry* 2009, **166**:152–163.
19. Haute Autorité de Santé: **Elaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode "Recommandations par consensus formalisé".** 2011: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf]
20. Samalin L, Guillard S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca PM: **Methodological differences between pharmacological treatment guidelines for bipolar disorder: what to do for the clinicians?** *Compr Psychiatry* 2013, **54**:309–320.
21. Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, Bayle F, Hamon M, Lancon C, Thibaut F, Thomas P, Lancrenon S, Guillaume S, Samalin L: **Screening and management of bipolar disorders: methodology.** *Encephale* 2010, **36**(Suppl 4):S76–S85.
22. Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, Bayle F, Hamon M, Lancon C, Thibaut F, Thomas P, Lancrenon S, Guillaume S, Samalin L: **Screening and management of bipolar disorders: results.** *Encephale* 2010, **36**(Suppl 4):S86–S102.
23. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP: **The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary.** *Postgrad Med* 2005, **Spec No.6**:6–22.
24. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP: **The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients.** *Postgrad Med* 2001, **Spec No Pharmacotherapy**:1–86.
25. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP: **The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005.** *J Psychiatr Pract* 2005, **11**(Suppl 1):5–108. quiz 110–102.
26. Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R: **Medication treatment of bipolar disorder 2000: a summary of the expert consensus guidelines.** *J Psychiatr Pract* 2000, **6**:197–211.
27. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP: **The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary.** *J Clin Psychiatry* 2003, **64**(Suppl 12):5–19.
28. Fleischhacker WW: **Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review.** *Br J Psychiatry Suppl* 2009, **52**:S29–S36.

29. Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca P: **What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder?** *Nord J Psychiatry* 2013.
30. Lambert M, De Marinis T, Pfeil J, Naber D, Schreiner A: **Establishing remission and good clinical functioning in schizophrenia: predictors of best outcome with long-term risperidone long-acting injectable treatment.** *Eur Psychiatry* 2010, **25**:220–229.
31. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J: **Oral versus injectable antipsychotic treatment in early psychosis: post hoc comparison of two studies.** *Clin Ther* 2008, **30**:2378–2386.
32. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J: **Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication: a study with risperidone long-acting injection.** *Int Clin Psychopharmacol* 2008, **23**:325–331.
33. Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E, Yook KH: **Effectiveness of risperidone long-acting injection in first-episode schizophrenia: in naturalistic setting.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, **32**:1231–1235.
34. Olivares JM, Alptekin K, Azorin JM, Canas F, Dubois V, Emsley R, Gorwood P, Haddad PM, Naber D, Papageorgiou G, Roca M, Thomas P, Martinez G, Schreiner A: **Psychiatrists' awareness of adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia: results from a survey conducted across Europe, the Middle East, and Africa.** *Patient Prefer Adherence* 2013, **7**:121–132.
35. Samalin L, Charpeaud T, Blanc O, Heres S, Llorca P: **Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics.** *J Nerv Ment Dis* 2013, **201**(7):553–559.
36. Heres S, Hamann J, Mendel R, Wickelmaier F, Pajonk FG, Leucht S, Kissling W: **Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, **32**:1987–1993.
37. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J: **Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia.** *Psychiatr Serv* 2004, **55**:886–891.
38. Gutierrez-Rojas L, Jurado D, Martinez-Ortega JM, Gurpegui M: **Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample.** *J Affect Disord* 2010, **127**:77–83.
39. Hassan M, Lage MJ: **Risk of rehospitalization among bipolar disorder patients who are nonadherent to antipsychotic therapy after hospital discharge.** *Am J Health Syst Pharm* 2009, **66**:358–365.
40. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU: **Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics.** *Mol Psychiatry* 2013, **18**:53–66.
41. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S: **Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons.** *Schizophr Bull* 2012, **38**:167–177.
42. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S: **Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.** *Schizophr Res* 2010, **123**:225–233.
43. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, Limosin F, Beaufils B, Vaiva G, Verdoux H, et al: **Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General Study of Schizophrenia (CGS).** *Schizophr Res* 2012, **134**:187–194.
44. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Stefaniak VJ, Cory SA: **Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection. I: analysis of cases.** *BMC Psychiatry* 2010, **10**:43.
45. Barnes TR: **Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology.** *J Psychopharmacol* 2011, **25**:567–620.
46. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Moller HJ: **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects.** *World J Biol Psychiatry* 2013, **14**:2–44.
47. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL: **The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update.** *J Clin Psychiatry* 2007, **68**:1751–1762.
48. NICE: **National Institute for Health and Clinical Excellence: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.** Alden Press UK. edn. London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2006.
49. Goodwin GM: **Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – recommendations from the British Association for Psychopharmacology.** *J Psychopharmacol* 2009, **23**:346–388.
50. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M: **Clinical practice recommendations for bipolar disorder.** *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009, **439**:27–46.
51. Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T, McElroy SL, Ozerdem A, Vazquez G, Vieta E: **International consensus group on depression prevention in bipolar disorder.** *J Clin Psychiatry* 2011, **72**:1295–1310.
52. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BJ, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M: **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013.** *Bipolar Disord* 2013, **15**:1–44.
53. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S: **The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder.** *World J Biol Psychiatry* 2013, **14**:154–219.
54. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischacker WW, Gaebel W, Gerlach J, Guelfi JD, Kissling W, Lapiere YD, Lindström E, Mendlewicz J, Racagni G, Carulla LS, Schooler NR: **Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropharmacology Consensus Conference in Siena, Italy.** *Eur Neuropsychopharmacol* 1998, **8**:55–66.
55. Kane JM, Garcia-Ribera C: **Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections.** *Br J Psychiatry Suppl* 2009, **52**:S63–S67.
56. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy MA: **Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des Médecins Psychiatres du Québec.** *Can J Psychiatry* 2011, **56**:367–376.
57. Keith SJ, Kane JM, Turner M, Conley RR, Nasrallah HA: **Academic highlights: guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics.** *J Clin Psychiatry* 2004, **65**:120–131.
58. Hamann J, Mendel R, Heres S, Leucht S, Kissling W: **How much more effective do depot antipsychotics have to be compared to oral antipsychotics before they are prescribed?** *Eur Neuropsychopharmacol* 2010, **20**:276–279.

doi:10.1186/1471-244X-13-340

Cite this article as: Llorca et al.: Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry* 2013 **13**:340.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Annexe 6. Intérêt de la décision médicale partagée dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire et de la schizophrénie : protocoles de recherche

Lettre d'intention DGOS 2016

Décision médicale partagée dans le traitement du trouble bipolaire

General information

Titre du projet (fr): Intérêt de la décision médicale partagée dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire

Acronym: ShareD-BD

Project title (Eng): Shared Decision making for the maintenance treatment of Bipolar Disorder

Type of project (PHRC-I, PHRC-N, PHRIIP, PREPS, PRME, PRT, etc.):

PREPS

First submission to DGOS calls for proposals?

- Yes/No = YES
- If « no », mention the year of previous submission:

Study coordinator:

- **Last name, First name:** Dr Ludovic Samalin
- **City:** Clermont Ferrand
- **Hospital:** CHU Clermont-Ferrand

Email: [REDACTED]

Telephone: [REDACTED]

- **Speciality:** Psychiatrie d'adulte

Methodologist:

- **Last name, First name:** Boyer Laurent

Telephone: [REDACTED]

Anticipated number of recruiting centres (=NC): 10 centres

Co-investigators (1 to N) : 15

Civility	Last name	First Name	City	Country	Hospital	Email	Telephone	Speciality
M.	Abbar	Mocrane	Nimes	France	CHU Caremeau	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Azorin	Jean-Michel	Marseille	France	APHM Sainte Marguerite	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Belzeaux	Raoul	Marseille	France	APHM Sainte Marguerite	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Gard	Sébastien	Bordeaux	France	CHS Charles Perrens	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Bellivier	Frank	Paris	France	APHP Fernand Widal	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
Mme	Nieto	Maria Isabel	Paris	France	APHP Fernand Widal	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Haesebaert	Frédéric	Lyon	France	CH le Vinatier	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Galvao	Filipe	Lyon	France	CH le Vinatier	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Courtet	Philippe	Montpellier	France	CHU Montpellier	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
Mme	Leboyer	Marion	Créteil	France	APHP Mondor	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Polosan	Mircea	Grenoble	France	CHU Grenoble	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Lesturgeon	Jean-Alexandre	Clermont-Ferrand	France	CH Sainte-Marie	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Liorca	Pierre-Michel	Clermont-Ferrand	France	CHU Clermont-Ferrand	[REDACTED]	[REDACTED]	Psychiatrie
M.	Libert	Frédéric	Clermont-Ferrand	France	CHU Clermont-Ferrand	[REDACTED]	[REDACTED]	Pharmacologie
M.	Boyer	Laurent	Marseille	France	APHM	[REDACTED]	[REDACTED]	Santé Publique Psychiatrie

Research project

Rational (context and hypotheses):

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique qui touche 3 à 5 % de la population française. Il est caractérisé par la récurrence de périodes symptomatiques souvent sévères entrecoupées de périodes inter-critiques caractérisées par la persistance de symptômes résiduels et une altération du fonctionnement psychosocial. Il représente la 6ème cause de handicap dans le monde selon l'OMS.

Le traitement de maintenance permet de prévenir les récurrences thymiques, de réduire le risque suicidaire et de diminuer significativement le poids de l'invalidité.

Dans le trouble bipolaire, la mauvaise observance thérapeutique est fréquente. Elle est considérée comme un des principaux facteurs explicatifs de récurrences d'épisodes thymiques. Elle est modulée par de nombreux facteurs et son évaluation est complexe.

En France, la loi du 4 Mars 2002, relative aux droits du malade et à la qualité du système de santé consacre pour le patient un droit à une décision médicale partagée (DMP). Dans son rapport faisant un état des lieux d'Octobre 2013, la Haute autorité de santé (1) a défini la DMP comme « un modèle d'aide à la décision permettant le partage d'information entre le médecin et le patient concernant les différentes options de soins et tenant compte des préférences du patient ».

La DMP permet d'augmenter la participation du patient aux décisions de santé qui le concernent et d'améliorer la qualité et la sécurité des soins (1). Toutes les recommandations professionnelles spécifient la nécessité de prendre en compte la préférence du patient dans le choix du traitement de maintenance.

La DMP est peu appliquée en psychiatrie et les décisions restent le plus souvent prises de manière unilatérale soit par le patient soit par le praticien (2).

L'hypothèse que nous formulons est que la mise en œuvre d'un processus standardisé de DMP lors de la mise en place d'un traitement de maintenance permet une amélioration de l'observance thérapeutique chez les patients bipolaires. Les hypothèses secondaires sont que les patients bénéficiant de la DMP ont une amélioration de leur satisfaction vis-à-vis des soins, de leur qualité de vie et de leur fonctionnement, ainsi qu'une diminution du nombre de récurrences.

Originality and innovative aspects:

Du fait des enjeux pronostiques, le choix d'un traitement préventif efficace après un épisode thymique est crucial. Plus de la moitié des patients bipolaires considèrent ce choix comme le plus difficile parmi les décisions relatives à la prise en charge de leur maladie (2).

Une revue exhaustive de la littérature montre qu'il n'y a pas à l'heure actuelle de données sur l'impact de la DMP chez des patients bipolaires traités (3). Seules quelques études ont mis en évidence l'intérêt de la DMP sur l'adhésion au traitement, le niveau de satisfaction et la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie ou de dépression (3,4). La participation des patients bipolaires au

choix thérapeutique dans le cadre d'un processus standardisé de DMP pourrait permettre d'obtenir des résultats similaires.

Évaluer pour la 1ère fois l'efficacité d'un dispositif de DMP comparativement à une prise en charge « classique » pourrait permettre de mettre en évidence des bénéfices sur l'observance thérapeutique et le pronostic de la maladie et valider ainsi, la diffusion d'une stratégie améliorant la qualité des soins.

Detail:

Mise en place du processus standardisé de DMP chez les sujets souffrant d'un trouble bipolaire dans les suites d'une hospitalisation pour un épisode thymique (dépressif ou maniaque).

Ce processus comprenant l'information nécessaire à la décision et la décision médicale, sera effectué lors des consultations suivant l'hospitalisation pour un épisode thymique afin de permettre le choix du traitement de maintenance.

Key words [5]: Trouble bipolaire, Décision médicale partagée, Traitement de maintenance, Prévention des récives, Diminution de l'incapacité

Description of the primary objective:

Mettre en évidence une amélioration significative de l'observance au traitement de maintenance à 12 mois dans un groupe de patients bipolaires bénéficiant du processus de DMP comparativement à des patients pris en charge de façon « habituelle » (« *Decision As Usual* »; DAU) dans les suites d'une hospitalisation pour un épisode thymique.

Secondary objectives:

Les objectifs secondaires sont :

- Concernant l'adhésion au traitement, d'étudier la différence entre les 2 groupes de patients à 3, 6, 9 et 12 mois:
 - de l'observance au traitement médicamenteux de maintenance en utilisant différents outils de mesure complémentaires afin d'améliorer son évaluation (taux plasmatiques, auto et hétéro-évaluation)
 - l'adhésion au suivi spécialisé
- Concernant le processus de prise en charge, d'étudier la différence entre les 2 groupes de patients à 3, 6, 9 et 12 mois:
 - de la satisfaction du patient par rapport aux soins
 - de la satisfaction des patients concernant la décision thérapeutique prise
 - des attitudes du patient envers le traitement médicamenteux
- Concernant la maladie, d'étudier la différence entre les 2 groupes de patients à 3, 6,9 et 12 mois :

- du nombre d'épisodes thymiques
- du nombre d'hospitalisations
- du fonctionnement psychosocial
- de la qualité de vie
- D'étudier la faisabilité de la mise en œuvre de la DMP en pratique clinique

Primary end-point (linked with the primary objective):

Le critère de jugement principal est la différence du niveau d'observance thérapeutique à 12 mois mesurée par une échelle standardisée, la *Clinician Compliance Rating Scale* (CRS), entre les patients bénéficiant du processus standardisé de DMP et ceux suivis de façon « habituelle » (DAU).

Secondary end-points (linked with the secondary objectives):

Les critères de jugements secondaires sont les différences entre les 2 groupes de patients à 3, 6, 9 et 12 mois:

- De l'adhésion au traitement par:
 - le CRS (à 3, 6 et 9 mois)
 - la mesure des taux plasmatiques du traitement de maintenance
 - la Medication Adherence Rating Scale
 - le pourcentage de consultations non honorées
- Concernant le processus de prise en charge:
 - de la satisfaction du patient par rapport aux soins par l'échelle UKU-Consumers Satisfaction Rating Scale
 - de la satisfaction envers la décision thérapeutique par l'échelle de conflit décisionnel et la Clinical Decision-making Involvement and Satisfaction version patient (CDIS-P)
 - des attitudes envers le traitement par le Beliefs about Medicines Questionnaire
- Concernant la maladie:
 - du nombre de récurrences d'épisodes thymiques
 - du nombre d'hospitalisations en psychiatrie
 - du niveau de fonctionnement par le Functioning Assessment Short Test
 - de la qualité de vie par le test SF-36

La faisabilité de la DMP en pratique sera évaluée par la durée des consultations et la satisfaction du clinicien par la CDIS version staff (CDIS-S)

Study population

Main inclusion criteria [max 560 characters]:

Seront inclus dans l'étude, tous patients :

- Agé de plus de 18 ans
- Souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 selon le DSM-5.
- Au décours de leur hospitalisation pour un épisode thymique (épisode maniaque ou dépressif)
- Ne présentant pas d'épisode thymique au sens du DSM-5
- N'ayant pas de problème de compréhension du français courant
- Apte à consentir
- Affilié à un régime de sécurité sociale
- Ayant donné son accord pour participer à l'étude.

Main exclusion criteria:

Ne sont pas inclus dans l'étude, tous patients :

- Mineurs
- Ayant une mesure de protection juridique
- N'ayant pas donné leur accord pour participer à l'étude ou dans l'impossibilité de donner leur consentement éclairé

Experimental design description:

Le plan expérimental est un essai contrôlé, randomisé en 2 groupes parallèles, en simple aveugle, prospectif, multicentrique, avec unité de randomisation en cluster d'une durée de 12 mois. La procédure en simple aveugle s'est avérée la seule envisageable, du fait de l'implication du praticien dans la DMP. La randomisation en cluster se réalisera à l'échelle des centres (centre DMP ou centre DAU) afin d'éviter un effet dit de contamination par diffusion non contrôlée des savoirs ou des compétences acquises par les professionnels. En effet, les praticiens dont les centres mettront en œuvre la DMP auront bénéficié au préalable d'une formation d'une journée sur la DMP et l'utilisation d'outils spécifiques (brochures et site internet d'aide à la décision) destinés aux professionnels et aux patients. Ces outils seront, lors d'une étape préliminaire, développés et adaptés à partir d'outils existants et validés (mise à disposition par l'institut de recherche d'Ottawa) (1). Le processus standardisé de DMP sera mis en œuvre après l'inclusion des patients à chaque fois que le traitement de maintenance sera modifié (à la demande du praticien ou du patient) au cours du suivi.

La population de l'étude comprendra des patients bipolaires en rémission clinique au décours d'une hospitalisation pour un épisode thymique.

Les patients éligibles après recueil de leur consentement et randomisation dans un centre (DMP ou DAU) seront évalués par un évaluateur extérieur au centre et

spécifiquement formé à la passation des échelles à l'inclusion et à 3, 6, 9 et 12 mois après l'inclusion.

A l'inclusion, un recueil des données socio-démographiques et cliniques sera réalisé. A chaque visite, le patient passera l'ensemble des échelles précédemment citées et un recueil du nombre de récurrences, du nombre et durée en jours des hospitalisations sera réalisé afin de répondre au critère de jugement principal et aux critères de jugement secondaires.

La fréquence du suivi en consultations sera définie par le patient et le praticien assurant la prise en charge et mettant en œuvre le processus standardisé de DMP ou de DAU. Le praticien notera à chaque consultation le traitement en cours et la durée de la consultation.

If comparison groups, please describe the experimental group:

Patients âgés de 18 ans ou plus:

- Acceptant de participer à l'étude
- Souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 selon le DSM-5
- Au décours de leur hospitalisation pour un épisode thymique (épisode maniaque ou dépressif)
- Bénéficiant du processus standardisé de DMP concernant le traitement de maintenance du trouble bipolaire

If comparison groups, please describe the control group:

Patients âgés de 18 ans ou plus:

- Acceptant de participer à l'étude
- Souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 selon le DSM 5.
- Au décours de leur hospitalisation pour un épisode thymique (épisode maniaque ou dépressif)
- Bénéficiant du processus de DAU concernant le traitement de maintenance du trouble bipolaire

Duration of participation of each patient: 12 mois

Anticipated duration of recruitment (=DUR)(in months): 24 mois

Total number of scheduled patients / observations to be recruited (=NP): 300

Justification for sample size (power analysis):

Nous prévoyons d'inclure 5 centres dans chacun des bras, soit 10 centres au total en suivant ainsi une étude récente sur la DMP dans la dépression (5). Le calcul du nombre de sujets nécessaires est établi à partir d'hypothèses énoncées sur le critère de jugement principal, le score d'observance mesuré à partir de la CRS (compris entre 1 et 7).

Nous fixons à 1 point la différence minimale entre les deux groupes retenue comme une différence cliniquement pertinente. Pour mettre en évidence cette différence, avec un écart type fixé à 1.4 au regard des études publiées utilisant l'échelle CRS (Kemp et al. 1996, 1998), une puissance à 90%, en fixant un coefficient intra-cluster modéré de 0.05, il faut inclure 23 patients par cluster (situation bilatérale, 5%). Pour tenir compte d'une proportion de perdus de vue à 12 mois de 20%, nous incluons au total 30 sujets par centre, soit 300 au total (Power Analysis and Sample Size Software Version 2008, Utah, USA ; Donner and Klar. 1996 and 2000).

Number of patients/observations to be recruited / months / centre ((NP/DUR)/NC): 1,25

Expected number of patients eligible in the centres:

Last name	First name	City	Country	Expectedrecruitment / month	Total
Abbar	Mocrane	Nimes	France	1 à 2	30
Azarin	Jean-Michel	Marseille	France	1 à 2	30
Gard	Sébastien	Bordeaux	France	1 à 2	30
Bellivier	Frank	Paris	France	1 à 2	30
Galvao	Filipe	Lyon	France	1 à 2	30
Courtet	Philippe	Montpellier	France	1 à 2	30
Lesturgeon	Jean-Alexandre	Clermont-Ferrand	France	1 à 2	30
Samalin	Ludovic	Clermont-Ferrand	France	1 à 2	30
Polosan	Mircea	Grenoble	France	1 à 2	30
Leboyer	Marion	Créteil	France	1 à 2	30

Expected patient or public health benefit:

Un bénéfice attendu direct pour tous les praticiens impliqués dans le programme de formation à la DMP et les patients suivi par ces praticiens

Les bénéfices de la DMP par rapport au DAU en terme :

- D'amélioration du niveau d'observance médicamenteuse et d'adhésion au suivi des patients
- D'amélioration de la satisfaction et des attitudes des patients concernant le processus de prise en charge
- D'amélioration du pronostic de la maladie (diminution des récives thymiques grâce à une meilleure observance au traitement, diminution du nombre d'hospitalisations, amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie)

La démonstration de la faisabilité de la DMP dans la pratique de soins psychiatriques courants dans le trouble bipolaire permettant ensuite de faciliter sa diffusion dans la communauté professionnelle.

L'amélioration du pronostic des troubles bipolaires par l'utilisation d'un processus de DMP permettrait des économies substantielles dans le coût des soins psychiatriques liés à la mauvaise observance des patients bipolaires.

References

Please join a maximum of 5 articles that justify the project in the national / international context.

1. Haute Autorité de Santé (2013). Patients et professionnels santé: décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée. Disponible à [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/12iex04_decision_medicale_partagee_mel_vd.pdf]
2. Liebherz S, Tlach L, Härter M, Dirmaier J. Information and decision-making needs among people with affective disorders - results of an online survey. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:627-38
3. Stacey D, Légaré F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Lyddiatt A, Thomson R, Trevena L, Wu JH. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1:CD001431
4. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic Review of the effects of Shared Decision-Making on Patient Satisfaction, Treatment Adherence and Health Status. *Psychother Psychosom*. 2008;77(4):219-26
5. LeBlanc A, Herrin J, Williams MD, Inselman JW, Branda ME, Shah ND, Heim EM, Dick SR, Linzer M, Boehm DH, Dall-Winther KM, Matthews MR, Yost KJ, Shepel KK, Montori VM. Shared Decision Making for Antidepressants in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Nov;175(11):1761-70.



Institut de Recherche en Santé Publique



Lettre d'intention IReSP AAP Général – Recherche sur les services de santé

Titre du projet : Intérêt de la décision médicale partagée dans le traitement de maintenance de la schizophrénie

Acronyme : ShareD-SCZ

Informations générales

Nom et prénom du coordonnateur (porteur du projet) :	Samalin Ludovic
Adresse de correspondance (Adresse / Ville / Code Postal) Adresse électronique Téléphone	58 rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand [REDACTED] [REDACTED]
Organisme d'appartenance du coordonnateur	CHU Clermont-Ferrand, Université d'Auvergne, EA 7280

Durée prévue du projet (en mois)	36 mois
----------------------------------	---------

Modalité dans laquelle le projet sera déposé	Soutien de projets de recherche
Budget prévisionnel demandé	
Coût total estimé de l'étude (€)	

Co-financements envisagés ou obtenus		
Organismes ou institutions sollicités	Montant (€)	Statut de la demande (acquise, en cours)

Le projet a-t-il été déposé en parallèle dans le cadre d'un appel à projets lancé par un autre organisme que l'IReSP ? ¹	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Si oui, lequel/lesquels ?	

¹ Le projet a-t-il été déposé en parallèle dans le cadre d'un appel à projets lancé par un autre organisme que l'IReSP ?

Résumé du projet

Contexte : Le trouble schizophrénique est une pathologie chronique qui touche 1% de la population française. Le traitement de maintenance permet de prévenir les récurrences psychotiques, de réduire le risque suicidaire et de diminuer significativement le poids de l'invalidité. Cependant ce trouble est associé à une mauvaise observance thérapeutique fréquente. En France, la loi du 4 Mars 2002, relative aux droits du malade et à la qualité du système de santé consacre pour le patient un droit à une décision médicale partagée (DMP). La Haute autorité de santé (1) a défini la DMP comme « un modèle d'aide à la décision permettant le partage d'information entre le médecin et le patient concernant les différentes options de soins et tenant compte des préférences du patient ».

L'hypothèse que nous formulons est que la mise en œuvre d'un processus standardisé de DMP lors de la mise en place d'un traitement prophylactique permet une amélioration de l'observance thérapeutique chez les patients souffrant de schizophrénie.

Objectifs : L'objectif principal est de mettre en évidence une amélioration significative de l'observance au traitement de maintenance à 12 mois dans un groupe de patients souffrant de schizophrénie bénéficiant du processus de DMP comparativement à des patients pris en charge de façon « habituelle » (Décision Médicale Habituelle, DMH) dans les suites d'une hospitalisation pour un épisode aigu.

Méthodes : Le plan expérimental est un essai contrôlé, randomisé en 2 groupes parallèles, en simple aveugle, prospectif, multicentrique, avec unité de randomisation en cluster, d'une durée de 12 mois. La randomisation en cluster se réalisera à l'échelle des centres (centre DMP ou centre DMH) afin d'éviter un effet dit de contamination par diffusion non contrôlée des savoirs ou des compétences acquises par les professionnels. Les praticiens dont les centres mettront en œuvre la DMP auront bénéficié au préalable d'une formation d'une journée sur la DMP et l'utilisation d'outils spécifiques destinés aux professionnels et aux patients. Le processus standardisé de DMP sera mis en œuvre après l'inclusion des patients à chaque fois que le traitement de maintenance sera modifié (à la demande du praticien ou du patient) au cours du suivi.

La population de l'étude inclura des patients schizophrènes adultes en rémission clinique au décours d'une hospitalisation pour un épisode aigu. Les patients éligibles après recueil de leur consentement et randomisation dans un centre (DMP ou DMH) seront évalués par un évaluateur extérieur au centre et spécifiquement formé à la passation des échelles à l'inclusion et à 3, 6, 9 et 12 mois après l'inclusion.

A l'inclusion, un recueil des données sociodémographiques et cliniques sera réalisé. A chaque visite, le patient passera l'ensemble des échelles permettant de répondre au critère de jugement principal et aux critères de jugement secondaires. Le critère de jugement principal est la différence du niveau d'observance thérapeutique à 12 mois mesurée par une échelle standardisée, la Clinician Compliance Rating Scale (CRS), entre les patients bénéficiant du processus standardisé de DMP et ceux suivis de façon « habituelle » (DMH).

Perspectives : Les bénéfices attendus de la DMP par rapport au DMH sont les améliorations du niveau d'observance médicamenteuse et d'adhésion au suivi par les patients, de la satisfaction et des attitudes des patients concernant le processus de prise en charge et du pronostic de la maladie. La démonstration de la faisabilité de la DMP dans la pratique de soins psychiatriques courants dans le trouble schizophrénique permettrait ensuite de faciliter sa diffusion dans la communauté professionnelle. L'amélioration du pronostic de la schizophrénie par l'utilisation d'un processus de DMP permettrait des économies substantielles dans le coût des soins psychiatriques liés à la mauvaise observance des patients schizophrènes.

Description du projet

Contexte, hypothèses et objectifs principaux

- Contexte

Le trouble schizophrénique est une pathologie chronique qui touche 0.7 à 1% de la population française. Il est caractérisé par la récurrence de périodes symptomatiques souvent sévères (symptômes positifs et/ou négatifs) entrecoupées de périodes intercritiques caractérisées par la persistance de symptômes résiduels et une altération du fonctionnement psychosocial.

Le traitement de maintenance associant pharmacothérapie et prise en charge psycho-sociale permet de prévenir les récurrences, de réduire le risque suicidaire et de diminuer significativement le poids de l'incapacité. Dans le trouble schizophrénique, la mauvaise observance thérapeutique est fréquente. Elle est considérée comme un des principaux facteurs explicatifs de rechutes. Elle est modulée par de nombreux facteurs. Son évaluation est complexe.

En France, la loi du 4 Mars 2002, relative aux droits du malade et à la qualité du système de santé consacre pour le patient un droit à une décision médicale partagée (DMP). Dans son rapport faisant un état des lieux d'Octobre 2013, la Haute Autorité de Santé (1) a défini la DMP comme « un modèle d'aide à la décision permettant le partage d'information entre le médecin et le patient concernant les différentes options de soins et tenant compte des préférences du patient ».

La DMP permet d'augmenter la participation du patient aux décisions de santé qui le concernent et d'améliorer la qualité et la sécurité des soins (1). Toutes les recommandations professionnelles spécifient la nécessité de prendre en compte la préférence du patient dans le choix du traitement phylactique.

La DMP est peu appliquée en psychiatrie. Les décisions restent le plus souvent prises de manière unilatérale par le praticien.

- Hypothèses

L'hypothèse que nous formulons est que la mise en œuvre d'un processus standardisé de DMP lors de la mise en place d'un traitement de maintenance permet une amélioration de l'observance thérapeutique chez les patients souffrant de schizophrénie. Les hypothèses secondaires sont que les patients bénéficiant de la DMP ont une amélioration de leur satisfaction vis-à-vis des soins, de leur qualité de vie et de leur fonctionnement, ainsi qu'une diminution du nombre de rechutes.

- Objectifs

L'objectif principal de notre étude est mettre en évidence une amélioration significative de l'observance au traitement prophylactique à 12 mois dans un groupe de patients souffrant de schizophrénie bénéficiant du processus de DMP comparativement à des patients pris en charge de façon «habituelle» (Décision Médicale Habituelle, DMH) dans les suites d'une hospitalisation pour un épisode aigu schizophrénique.

Les objectifs secondaires sont :

- Concernant l'adhésion au traitement, d'étudier la différence entre les 2 groupes de patients à 3, 6, 9 et 12 mois:
 - de l'observance au traitement médicamenteux prophylactique en utilisant différents outils de mesure complémentaires afin d'améliorer son évaluation (taux plasmatiques, auto et hétéro-évaluation)
 - de l'adhésion au suivi spécialisé
- Concernant le processus de prise en charge, d'étudier la différence entre les 2 groupes de patients à 3, 6, 9 et 12 mois:
 - de la satisfaction du patient par rapport aux soins
 - de la satisfaction des patients concernant la décision thérapeutique prise des attitudes du patient envers le traitement médicamenteux
- Concernant la maladie, d'étudier la différence entre les 2 groupes de patients à 3, 6,9 et 12 mois :
 - du nombre d'épisodes aigus schizophréniques et du nombre d'hospitalisations
 - du fonctionnement psychosocial
 - de la qualité de vie
- D'étudier la faisabilité de la mise en œuvre de la DMP en pratique clinique associant une approche qualitative et quantitative auprès des patients et des professionnels

Originalité et pertinence par rapport à l'appel à projets et à l'état de l'art

Du fait des enjeux pronostiques, le choix d'un traitement prophylactique efficace après un épisode psychotique est crucial.

Une revue exhaustive récente de la littérature montre qu'il y a que peu de données sur l'impact de la DMP chez des patients schizophrènes traités (2,3). Seules quelques études ont mis en évidence l'intérêt de la DMP sur le niveau de satisfaction et la qualité de vie des patients.

Évaluer l'efficacité d'un dispositif de DMP comparativement à une prise en charge « habituelle » pourrait permettre de mettre en évidence pour la première fois des bénéfices sur l'observance thérapeutique et le pronostic de la maladie et valider ainsi, la diffusion d'une stratégie améliorant la qualité des soins.

Références :

1. Haute Autorité de Santé (2013). Patients et professionnels santé: décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée.
2. Stacey D, Légaré F, Col NF, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1:CD001431
3. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, et al. Systematic Review of the effects of Shared Decision-Making on Patient Satisfaction, Treatment Adherence and Health Status. *Psychother Psychosom.* 2008;77(4):219-26
4. LeBlanc A, Herrin J, Williams MD, et al. Shared Decision Making for Antidepressants in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov;175(11):1761-70.

Méthodologie :**- plan d'étude/schéma général**

Le plan expérimental est un essai contrôlé, randomisé en 2 groupes parallèles, en simple aveugle, prospectif, multicentrique, avec unité de randomisation en cluster d'une durée de 12 mois. La procédure en simple aveugle s'est avérée la seule envisageable, du fait de l'implication du praticien dans la DMP. La randomisation en cluster se réalisera à l'échelle des centres (centre DMP ou centre DMH) afin d'éviter un effet dit de contamination par diffusion non contrôlée des savoirs ou des compétences acquises par les professionnels. En effet, les praticiens dont les centres mettront en œuvre la DMP auront bénéficié au préalable d'une formation d'une journée sur la DMP et l'utilisation d'outils spécifiques destinés aux professionnels et aux patients. Ces outils seront, lors d'une étape préliminaire, développés et adaptés à partir d'outils existants et validés (mise à disposition par l'institut de recherche d'Ottawa) (1). Le processus standardisé de DMP sera mis en œuvre après l'inclusion des patients à chaque fois que le traitement de maintenance sera modifié (à la demande du praticien ou du patient) au cours du suivi.

La population de l'étude comprendra des patients souffrant de schizophrénie en rémission clinique au décours d'une hospitalisation pour un épisode aigu.

Les patients éligibles après recueil de leur consentement et randomisation dans un centre (DMP ou DMH) seront évalués par un évaluateur extérieur au centre et spécifiquement formé à la passation des échelles à l'inclusion et à 3, 6, 9 et 12 mois après l'inclusion.

A l'inclusion, un recueil des données sociodémographiques et cliniques sera réalisé. A chaque visite, le patient passera l'ensemble des échelles permettant de répondre au critère de jugement principal et aux critères de jugement secondaires.

La fréquence du suivi en consultations sera définie par le patient et le praticien assurant la prise en charge et mettant en œuvre le processus standardisé de DMP ou de DMH. Le praticien notera à chaque consultation le traitement en cours et la durée de la consultation.

- **population concernée**

Seront inclus dans l'étude, tous patients :

- Agé de plus de 18 ans
- Souffrant d'une schizophrénie selon le DSM-5.
- Au décours de leur hospitalisation pour un épisode aigu schizophrénique
- Ne présentant pas d'épisode aigu schizophrénique au sens du DSM-5
- N'ayant pas de problème de compréhension du français courant
- Affilié à un régime de sécurité sociale
- Apte à consentir et ayant donné son accord pour participer à l'étude.

Ne sont pas inclus dans l'étude, tous patients :

- Mineurs
- Ayant une mesure de protection juridique
- N'ayant pas donné leur accord pour participer à l'étude ou dans l'impossibilité de donner leur consentement éclairé.

- **le cas échéant, description de l'intervention**

Le processus standardisé de DMP sera effectué lors des consultations suivant l'hospitalisation afin de permettre le choix du traitement de maintenance. Il comprend l'utilisation d'outils spécifiques d'aide à la décision médicale qui sont remis aux patients visant à clarifier la décision à prendre (quelle décision devez-vous prendre ?, Pour quelles raisons ?, Quand devez-vous faire ce choix ?, Où en êtes-vous avec vos réflexions sur ce choix ?), à explorer les différentes options (présentation des avantages/inconvénients de chaque option thérapeutique), à identifier les besoins pour faciliter la décision (connaissances, valeurs, soutien, certitude) et à planifier les prochaines étapes selon les besoins identifiés. Le processus de DMP sera mis en œuvre à chaque fois que le traitement de maintenance sera modifié au cours du suivi.

- **techniques utilisées/mesures**

Le critère de jugement principal est la différence du niveau d'observance thérapeutique à 12 mois mesurée par une échelle standardisée, la Clinician Compliance Rating Scale (CRS), entre les patients bénéficiant du processus standardisé de DMP et ceux suivis de façon « habituelle » (DMH).

Les critères de jugements secondaires sont les différences entre les 2 groupes de patients à 3, 6, 9 et 12 mois:

- De l'adhésion au traitement par:
 - le CRS (à 3, 6 et 9 mois)
 - la mesure des taux plasmatiques du traitement de maintenance
 - la Medication Adherence Rating Scale
 - le pourcentage de consultations non honorées
- Concernant le processus de prise en charge:
 - de la satisfaction du patient par rapport aux soins par l'échelle UKU Consumers Satisfaction Rating Scale
 - de la satisfaction envers la décision thérapeutique par l'échelle de conflit décisionnel et la Clinical Decision making Involvement and Satisfaction version patient (CDIS-P)
 - des attitudes envers le traitement par le Beliefs about Medicines Questionnaire
- Concernant la maladie:
 - du nombre de récurrences d'épisodes psychotiques et du nombre d'hospitalisations en psychiatrie
 - du niveau de fonctionnement par le Functioning Assessment Short Test
 - de la qualité de vie par le test SF36

La faisabilité de la DMP en pratique sera évaluée par la durée des consultations et la satisfaction du clinicien par la CDIS version staff (CDISS). Des entretiens semi-directifs individuels seront réalisés auprès des patients et des professionnels afin de recueillir aussi bien leurs avis sur la DMP, (utilisation et freins éventuels pour la pratique courante).

- **Analyse**

- Justification de la taille de l'échantillon :

Nous prévoyons d'inclure 5 centres dans chacun des bras, soit 10 centres au total en suivant ainsi une étude récente sur la DMP dans la dépression (4). Chaque équipe participante citée dans cette lettre coordonnera 2 centres de recrutement dans son aire géographique. Le calcul du nombre de sujets nécessaires est établi à partir d'hypothèses énoncées sur le critère de jugement principal, le score d'observance mesuré à partir de la CRS (compris entre 1 et 7). Nous fixons à 1 point la différence minimale entre les deux groupes retenue comme une différence cliniquement pertinente. Pour mettre en évidence cette différence, avec un écart type fixé à 1.4 au regard des études publiées utilisant l'échelle CRS (Kemp et al. 1996, 1998), une puissance à 90%, en fixant un coefficient intracluster modéré de 0.05, il faut inclure 23 patients par cluster (situation bilatérale, 5%). Pour tenir compte d'une proportion de perdus de vue à 12 mois de 20%, nous incluons au total 30 sujets par centre, soit 300 au total (Donner and Klar. 1996 and 2000).

- Analyse statistique

L'analyse statistique portera sur la population en intention de traiter (analyse principale). Deux niveaux d'analyse seront considérés pour les différents critères de jugement : cluster et patient. Le critère de résultat principal CRS sera résumé au niveau de chaque cluster et les moyennes seront comparées par un test t de student ou un test non paramétrique (Mann Whitney). Pour prendre en compte la corrélation intra-cluster, un modèle de régression log-linéaire à effets mixtes (niveau patient et niveau centre) sera utilisé pour modéliser la différence des scores de la CRS.

- **aspects éthiques et réglementaires**

Le promoteur est représenté par le CHU de Clermont-Ferrand, et souscrita à ce titre une assurance pour la durée de l'étude. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une recherche biomédicale interventionnelle et fera l'objet d'une demande d'un avis auprès d'un Comité de Protection des Personnes, et d'une demande d'autorisation auprès de l'Autorité Compétente représentée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Cette recherche sera conduite selon les bonnes pratiques cliniques, constituant un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique.

Concernant le traitement informatisé des données relatives à ce projet, il sera réalisé conformément à la méthodologie de référence homologuée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés et établie en concertation avec le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé.

- **étapes du projet et calendrier**

Date	Durée	Étapes	Objectifs
01/2017	M1	Soumission CPP/AFSSAPS	Obtention des autorisations réglementaires
02/2017	M2	Traduction / Création	Traduction d'outils validés de DMP et création d'une formation spécifique destinée aux praticiens
03/2017	M3	Formation	Formation des praticiens issus des centres randomisés DMP
04/2017	M4	Réunion comité de pilotage	Ouverture des centres et organisation de l'étude
05/2017	M5	Début de la période d'inclusion	Premières inclusions
11/2018	M23	Fin de la période d'inclusion	
05/2018	M29	Saisie des données 1	
07/2019	M31	Analyse intermédiaire	
11/2019	M35	Dernière visite théorique du dernier patient inclus. Fin des évaluations dans tous les centres.	
12/2019	M36	Saisie des données 2 Analyse statistique finale	Réponses à l'objectif principal et aux objectifs secondaires

Impact et retombées du projet

Un bénéfice attendu direct pour tous les praticiens impliqués dans le programme de formation à la DMP et les patients suivis par ces praticiens

Les bénéfices de la DMP par rapport au DMH en terme :

- d'amélioration du niveau d'observance médicamenteuse et d'adhésion au suivi des patients
- d'amélioration de la satisfaction des patients concernant le processus de prise en charge
- d'amélioration du pronostic de la maladie (diminution des rechutes psychotiques grâce à une meilleure observance au traitement, diminution du nombre d'hospitalisations, amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie)

La démonstration de la faisabilité de la DMP dans la pratique de soins psychiatriques courants dans le trouble schizophrénique permettant ensuite de faciliter sa diffusion dans la communauté professionnelle.

L'utilisation d'un processus de DMP pourrait permettre une diminution du coût des soins psychiatriques liés à la mauvaise observance des patients schizophrènes.

Mots clés (1 mot-clé minimum, 5 mots-clés maximum)²

AAP Services de santé :

- Accès aux soins
- Compétences, pratiques et comportements des professionnels
- Comportements et pratiques des usagers
- Démocratie sanitaire
- Évaluation
- Financement
- Gestion
- Innovation-expérimentation
- Nouveaux métiers
- Organisation et fonctionnement
- Parcours de soins
- Politiques de santé
- Qualité des soins
- Régulation
- Usagers/professionnels

² Les mots-clés doivent être choisis parmi les termes suivants : Accès aux soins, Compétences, pratiques et comportements des professionnels, Comportements et pratiques des usagers, Démocratie sanitaire, Évaluation, Financement, Gestion, Innovation-expérimentation, Nouveaux métiers, Organisation et fonctionnement, Parcours de soins, Politiques de santé, Qualité des soins, Régulation, Usagers/professionnels.

Mots clés libres (5 mots-clés maximum)

Décision Médicale Partagée, Adhérence, Satisfaction des patients, Schizophrénie

Liste des équipes participantes

N° de L'équipe	Titre, nom et prénom du responsable d'équipe	Nom de l'équipe/du laboratoire/du service hospitalier	Principales disciplines sollicitées dans le projet	Institution de rattachement ou hôpital	Statut juridique
1	Dr Samalin Ludovic	CMP B	Psychiatrie	CHU Clermont-Ferrand	Hôpital public
2	Dr Fond Guillaume	Pôle de Psychiatrie	Psychiatrie	CH H Mondor Créteil	Hôpital public
3	Pr Lançon Christophe	Pôle Psychiatrie Solaris	Psychiatrie	CHU Sainte-Marguerite Marseille	Hôpital Public
4	Dr Misdrahi David	Pôle de Psychiatrie	Psychiatrie	CH Charles Perrens Bordeaux	Hôpital Public
5	Dr Boyer Laurent	Santé publique	Psychiatrie	APHM Marseille	Hôpital Public

Résumé

La prise en charge des patients souffrant d'un trouble mental justifie une meilleure compréhension des mécanismes influençant les comportements des patients et des cliniciens vis-à-vis des stratégies thérapeutiques. Le principal objectif de cette thèse est d'étudier et d'identifier le rôle des attitudes des patients et des cliniciens vis-à-vis du comportement d'usage d'une thérapeutique. Pour cela, nous avons réalisé plusieurs études permettant d'appréhender cette problématique dans différentes pathologies et envers différentes thérapeutiques.

Concernant les attitudes des patients envers leur traitement, nous avons détaillé un travail visant à évaluer les croyances de patients souffrant de schizophrénie envers leur antipsychotique et une étude qualitative sur les attitudes des patients bipolaires envers leur prise en charge en phase d'euthymie. Nous avons montré l'impact des attitudes négatives sur le niveau d'observance ou d'adhésion des patients à leur prise en charge et l'intérêt de cibler des stratégies de prise en charge individualisées visant à améliorer ces attitudes.

Concernant les psychiatres, nous avons présenté une étude évaluant les attitudes des cliniciens vis-à-vis des recommandations professionnelles ainsi qu'un travail concernant leurs attitudes envers les antipsychotiques d'action prolongée. Certaines attitudes des psychiatres apparaissaient associées à une plus faible utilisation des recommandations ou des formulations d'action prolongée.

Nos résultats montrent ainsi que l'observance ou l'adhésion des patients à une prise en charge ou le choix thérapeutique des cliniciens sont sous-tendus par leurs attitudes. L'étude des attitudes dans le domaine de la santé mentale apparaît comme une étape indispensable dans la compréhension de certains comportements d'usage des thérapeutiques. Les données issues des travaux présentés mais aussi d'études récentes permettent d'envisager un changement de paradigme dans l'appréhension des comportements d'observance des patients et de décision médicale des cliniciens dans le choix d'une thérapeutique centré sur leurs attitudes.

Mots-Clés : Attitudes ; Croyances ; Thérapeutique ; Observance ; Décision médicale ; Trouble mental sévère ; Recommandations professionnelles ; Antipsychotique d'action prolongée.