

Intervention précoce pour la psychose : concepts, connaissances actuelles et orientations futures

Early Intervention in Psychosis: Concepts, Current Knowledge and Future Directions

Srividya N. Iyer, Ph. D. and Ashok K. Malla, MBBS, FRCPC

Volume 39, Number 2, Fall 2014

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/1027840ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/1027840ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (print)

1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Iyer, S. N. & Malla, A. K. (2014). Intervention précoce pour la psychose : concepts, connaissances actuelles et orientations futures. *Santé mentale au Québec*, 39(2), 201–229. <https://doi.org/10.7202/1027840ar>

Article abstract

Objectives: This paper seeks to provide an overview of the motives, rationale, theoretical underpinnings and foundational literature of the early intervention movement for psychoses. It also seeks to review the current status of the field, highlight its significant developments and identify its emergent trends.

Methods: This paper begins by contextualizing the burden of psychosis. It then traces the origins of the early intervention movement and surveys the seminal literature that established and shapes the field. It describes the movement's characteristic elements, types, approaches, strengths, criticisms and trajectories in select Western nations. It closes with a presentation of how the early intervention movement is informing broader endeavours to transform youth mental health.

Results: We find that the early intervention movement is predicated on the critical period hypothesis that emphasizes the significance of the early stages of the illness; and on findings that the duration of untreated psychosis influences prognoses. Early intervention redresses this situation by facilitating access to specialized, phase-specific treatment. Access is enhanced through open referral, fast response times, and public and practitioner education. Ideally, the intervention, provided for the first two years after detection, features intensive case management; low-dose antipsychotic medication; an emphasis on social functioning; family intervention; early attention to comorbid concerns; and due regard for the needs and priorities of youth and their families. Evidence suggests that specialized early intervention yields better outcomes than routine care. The cost-effectiveness of such services has not yet been definitely investigated. Criticisms of early intervention pertain to the quality of evidence for, the manner of implementation of, the allocation of resources to early intervention and its utility for persons at high risk for developing psychosis. We also identify advocacy within the field for extending early intervention to the first five years of the course of psychosis.

Conclusion: We conclude that the status of the early intervention movement (in terms of availability and policy) in Western public healthcare systems can be resolved into a spectrum. The United Kingdom is shown to be the leader while Canada appears at the middle of the spectrum (with the United States bringing up the rear). In the Quebec context, the picture is found to be mixed and recommendations for further research and investment are made. Finally, an examination is undertaken of how the early intervention for psychosis movement has provided the impetus for and dovetails into the larger effort to transform youth mental healthcare in general, a development that is in its nascent stages in Canada.

Intervention précoce pour la psychose : concepts, connaissances actuelles et orientations futures

Srividya N. Iyer, Ph. D.^{a, b*}

Ashok K. Malla, MBBS, FRCPC^{a, b}

■ **RÉSUMÉ** Cet article fournit un survol de la logique de l'intervention précoce pour psychose, de ses fondements théoriques et de la littérature essentielle sur le concept. L'intervention précoce repose sur l'hypothèse de la période critique, qui vient accentuer l'importance des premiers stades de la maladie, et sur les résultats d'études dans le domaine, qui suggère que la durée d'une psychose non traitée en influence le pronostic. L'intervention précoce facilite l'accès à un traitement spécialisé adapté à la phase de la maladie par un processus de recommandations médicales plus ouvert, des délais rapides et l'éducation du public et des praticiens sur la psychose. L'intervention précoce, qui dure généralement deux ans à partir du dépistage, comprend une prise en charge intensive et des médicaments antipsychotiques à faible dose. L'accent est mis sur le fonctionnement social, l'intervention familiale, l'attention précoce aux troubles connexes ainsi qu'une alliance thérapeutique entre le jeune et sa famille. Selon les données scientifiques disponibles, une telle intervention donne de meilleurs résultats que les soins typiquement offerts. Les critiques du concept visent la qualité des études en sa faveur, sa mise en œuvre, la répartition des ressources en intervention précoce et son utilité pour les personnes présentant un risque élevé de psychose. En termes de disponibilité et d'élaboration de politiques en intervention précoce, le Royaume-Uni détient une avance certaine, alors que le Canada se situe au milieu, et les États-Unis au bas de l'échelle. Au Québec, les résultats varient et d'autres études et investissements sont nécessaires. Récemment, le concept d'intervention précoce a servi

a. Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des psychoses de Montréal (PEPP-Montréal), Institut universitaire en santé mentale Douglas, Montréal, Canada.

b. Département de psychiatrie, Université McGill, Montréal, Canada.

* Auteure-ressource, Professeure adjointe, Département de psychiatrie, Université McGill; coordonnatrice du Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des psychoses de Montréal, Institut universitaire en santé mentale Douglas

d'exemple à des mesures plus importantes visant la transformation des soins de santé mentale des jeunes, ce qui constitue une toute nouvelle percée au Canada.

MOTS CLÉS intervention précoce, psychose, premier épisode de psychose, schizophrénie, santé mentale des jeunes.

Early Intervention in Psychosis: Concepts, Current Knowledge and Future Directions

ABSTRACT Objectives: This paper seeks to provide an overview of the motives, rationale, theoretical underpinnings and foundational literature of the early intervention movement for psychoses. It also seeks to review the current status of the field, highlight its significant developments and identify its emergent trends.

Methods: This paper begins by contextualizing the burden of psychosis. It then traces the origins of the early intervention movement and surveys the seminal literature that established and shapes the field. It describes the movement's characteristic elements, types, approaches, strengths, criticisms and trajectories in select Western nations. It closes with a presentation of how the early intervention movement is informing broader endeavours to transform youth mental health.

Results: We find that the early intervention movement is predicated on the critical period hypothesis that emphasizes the significance of the early stages of the illness; and on findings that the duration of untreated psychosis influences prognoses. Early intervention redresses this situation by facilitating access to specialized, phase-specific treatment. Access is enhanced through open referral, fast response times, and public and practitioner education. Ideally, the intervention, provided for the first two years after detection, features intensive case management; low-dose antipsychotic medication; an emphasis on social functioning; family intervention; early attention to comorbid concerns; and due regard for the needs and priorities of youth and their families. Evidence suggests that specialized early intervention yields better outcomes than routine care. The cost-effectiveness of such services has not yet been definitely investigated. Criticisms of early intervention pertain to the quality of evidence for, the manner of implementation of, the allocation of resources to early intervention and its utility for persons at high risk for developing psychosis. We also identify advocacy within the field for extending early intervention to the first five years of the course of psychosis.

Conclusion: We conclude that the status of the early intervention movement (in terms of availability and policy) in Western public healthcare systems can be resolved into a spectrum. The United Kingdom is shown to be the leader while Canada appears at the middle of the spectrum (with the United States bringing up the rear). In the Quebec context, the picture is found to be mixed and recommendations for further research and investment are made. Finally, an examination is undertaken of how the early intervention for psychosis movement has provided

the impetus for and dovetails into the larger effort to transform youth mental healthcare in general, a development that is in its nascent stages in Canada.

KEYWORDS Early intervention, psychosis, first-episode psychosis, schizophrenia, youth mental health.

Les troubles psychotiques se caractérisent par des symptômes positifs comme les hallucinations, les idées délirantes ainsi que les pensées désorganisées et le comportement anormal; et des symptômes négatifs comme l'avolition, la pauvreté du contenu de la pensée, l'apathie et l'anhédonie (Andreasen, 1983, 1984) ainsi que l'anxiété, la dépression et les difficultés fonctionnelles (Wunderink, Sytema, Nienhuis et Wiersma, 2009). Les psychoses ont, au cours d'une vie, une prévalence moyenne de 2 à 3,5 % (Mortensen et Juel, 1993; Westermeyer, Harrow et Marengo, 1991). La prévalence de la schizophrénie au cours d'une vie va de 1,6 à 12,1 (moyenne = 4,0) sur 1000 (Saha, Chant, Welham et McGrath, 2005). Au Québec, des données administratives, basées sur la population, indiquent une prévalence approximative de la schizophrénie de 0,59 à 1,45 % et une incidence de 42 à 94 sur 100 000 (Vanasse et coll., 2012). Dans une autre étude québécoise de données administratives sur la population, une incidence annuelle de 82,9 hommes et 32,3 femmes sur 100 000 a été rapportée.

La schizophrénie se classe parmi les 10 plus importantes causes d'années vécues avec une invalidité (Lopez, 1996). Outre les patients, les séquelles des psychoses touchent aussi leur famille et communauté et comprennent notamment la diminution de l'espérance de vie (Chang et coll., 2011), la détérioration des relations interpersonnelles et de la performance à l'école ou au travail (Jaaskelainen et coll., 2013; Switaj et coll., 2012), l'augmentation de la toxicomanie (Koskinen, Lohonen, Koponen, Isohanni et Miettunen, 2009; Salloum, Moss et Daley, 1991), la dépression (Salloum, Moss et Daley, 1991), le suicide (Hor et Taylor, 2010), la violence et les problèmes juridiques (Fazel, Gulati, Linsell, Geddes et Grann, 2009), un fardeau lourd pour les aidants (Boydell et coll., 2013) et des frais d'hospitalisation considérables (Carr, Neil, Halpin, Holmes et Lewin, 2013).

De tout temps, les personnes atteintes de psychose ont dû faire face à un avenir très morne ponctué d'hospitalisations répétées, d'une qualité de vie appauvrie et d'un nihilisme thérapeutique. C'est au milieu

des années 1990 qu'est apparue l'idée suggérant que les résultats de la psychose au cours des premières années pourraient prédire de manière significative son issue à long terme (Birchwood, McGorry et Jackson, 1997; Harrison et coll., 2001; Malla, Norman et Jooper, 2005; Penn, Waldheter, Perkins, Mueser et Lieberman, 2005), ce qui a encouragé le développement de l'intervention précoce (IP), minimisant ainsi les risques de rechute et maximisant le potentiel de rétablissement dans les deux à cinq premières années suivant le début de la maladie. Les services d'IP ont été une importante source d'optimisme pour les cliniciens et les chercheurs, mais surtout, pour les patients et leur famille.

Logique et fondements de l'IP

La logique de l'IP découle de l'hypothèse de la période critique (Birchwood, McGorry et Jackson, 1997) et des données scientifiques sur les dommages causés par un traitement retardé (mesuré en étudiant la DPNT ou durée de la psychose non traitée; Norman et Malla, 2001).

Hypothèse de la période critique

Le concept de l'IP rejette l'idée bien enracinée dans les toutes premières classifications de Kraepelin selon laquelle la schizophrénie suit une évolution progressive vers un effondrement psychique (*dementia-præcox* ou *démence précoce*). Dans un article rédigé en 1998 qui a ouvert la voie à des perspectives entièrement nouvelles, Birchwood et ses collaborateurs résument les données scientifiques qui viennent à bout de cette supposition. En s'appuyant sur des publications dans le domaine du développement de l'enfant, ils soutiennent que les premiers stades de la psychose (y compris la période non traitée) forment une période critique au cours de laquelle des changements biologiques, psychologiques et psychosociaux déterminants, ainsi que des prédicteurs clés de conséquences de la psychose (p. ex.: l'expression des émotions; Butzlaff et Hooley, 1998) émergent et sont alors malléables et prédicteurs d'une évolution à long terme. Saisissant la période critique de deux à cinq ans comme une occasion, ils établirent ainsi la logique de l'IP.

Depuis lors, des recherches intensives corroborant la période critique ont été menées sur les trois thèmes résumés ci-dessous:

- 1. Apparition précoce de détérioration.** Des études prospectives suggèrent que la détérioration clinique, sociale et fonctionnelle associée à la psychose est beaucoup plus marquée au cours des deux à cinq

premières années. Les rechutes, la réhospitalisation et les risques de suicide sont également élevés pendant cette période (Harrison et coll., 2001; Lieberman et coll., 2001; Mortensen et Juel, 1993; Robinson et coll., 1999, 2004; Westermeyer, Harrow et Marengo, 1991). Un « effet plateau » (McGlashan, 1988) défini par la stabilisation de cette détérioration peut aussi se produire après une évolution rapide au début de la psychose (Carpenter et Strauss, 1991; Eaton, Thara, Federman, Melton et Liang, 1995; Harrison et coll., 2001; Menezes, Arenovich et Zipursky, 2006). À l'aide de 18 cohortes différentes tirées d'une étude connue de l'Organisation mondiale de la Santé et à partir desquelles ont été mesurées l'incidence et la prévalence de la psychose, Harrison et ses collaborateurs ont découvert que les premières phases de la maladie (2 premières années) étaient les meilleurs indices de prédiction de ses effets à long terme (15 ans, par exemple).

2. **Fondement neurobiologique de la période critique.** Certaines observations sur la structure et le fonctionnement du cerveau dans la psychose se complètent et suggèrent qu'il existe un fondement neurobiologique de la période critique, s'opposant de cette manière à la perception de la schizophrénie comme un phénomène dégénératif. Des changements dans la structure du cerveau se produisent au cours du développement de la psychose (Pantelis, Velakoulis, McGorry et coll., 2003; Smieskova et coll., 2010) et peuvent être associés à la DPNT (Malla, Bodnar, Joobar et Lepage, 2011). De plus, certains changements évoluent pendant les premiers stades mais semblent se stabiliser une fois la psychose devenue chronique (Kasai et coll., 2003; Yoshida et coll., 2009). Avant même l'apparition de la maladie ou au début de celle-ci, la structure et le fonctionnement du cerveau (incluant la matière grise et blanche) prédisent la réponse au traitement (Barnett, Salmond, Jones et Sahakian, 2006; Bodnar et coll., 2010, Keshavan et coll., 2011; Koenen et coll., 2009; Marques et coll., 2013). Une étude a démontré qu'une rééducation cognitive, pratiquée au cours des deux premières années de la maladie, pourrait empêcher la diminution de la matière grise et même l'augmenter dans certaines zones du cerveau (Eack et coll., 2010). Suite à l'examen de diverses études longitudinales, Zipursky, Reilly et Murray (2012) ont conclu que seul un nombre minime de personnes schizophrènes démontraient une perte progressive du fonctionnement, typique des maladies neurodégénératives. Ils ont également conclu que les diminutions du volume des tissus cérébraux suivant la première apparition de la maladie sont attribuables aux effets des antipsychotiques, à la toxicomanie et à d'autres facteurs secondaires; et que le fonctionnement cognitif, quoiqu'inférieur à celui de sujets en santé (contrôles), ne semble pas se détériorer avec le

temps. Ils ont avancé que la schizophrénie ne devrait donc pas être considérée comme un trouble malin qui entraîne une détérioration des fonctions mentales, mais comme une maladie avec possibilité de rémission et de rétablissement. Une étude longitudinale prospective étalée sur sept années, menée par Andreasen, Liu, Ziebell, Vora et Ho (2013) avec l'IRM, a permis d'établir le lien entre la perte progressive du tissu cérébral après le déclenchement de la maladie, la prise des médicaments et la durée (mais pas le nombre) des rechutes, renforçant ainsi le besoin d'efforts précoces et vigoureux pour prévenir les rechutes.

3. **Les importants prédicteurs des effets de la psychose deviennent rapidement évidents.** Plusieurs facteurs associés aux effets à long terme de la psychose se manifestent dès le début d'un traitement : symptômes négatifs, symptômes affectifs, non-adhésion aux médicaments, dysfonctionnement cognitif, expression des émotions, toxicomanie et facteurs de risques cardiométaboliques (Foley et Morley, 2011 ; Malla et Payne, 2005 ; Phutane et coll., 2011).

Avec le rejet de la schizophrénie comme une maladie dégénérative sont apparus des modèles divisant la maladie en stades cliniques (Fava et Kellner, 1993 ; McGorry et coll., 2007) et séparant ainsi les individus à risque présentant des symptômes atténués ou se situant sous le seuil minimal de la maladie, de ceux présentant des critères diagnostics significatifs ou souffrant d'un trouble marqué/persistant nécessitant des traitements adaptés au stade de la maladie. Dans de tels modèles, les traitements spécialisés, adaptés au stade de la psychose précoce, sont considérés comme étant «à la fois plus efficaces et moins nocifs que les traitements administrés plus tard au cours de l'évolution de la maladie» (McGorry et coll., 2007).

Au fil du temps, avec sa perspective optimiste défendant et confirmant le potentiel de rétablissement de la psychose, le mouvement vers une IP s'est aligné avec le mouvement de soins visant une réhabilitation (Andresen, Oades et Caputi, 2003 ; Jacobson et Greenley, 2001 ; Jaaskelainen et coll., 2013), ainsi qu'avec les modèles basés sur un continuum selon lesquels la schizophrénie n'est pas indiscutablement une maladie neurobiologique, mais se trouve plutôt sur un continuum d'interactions entre les facteurs de stress et de vulnérabilité (van Os, Linscott, Myin-Germeys, Delespaul et Krabbendam, 2009 ; Verdoux et van Os, 2002).

Durée de la psychose non traitée (DPNT)

Dans un article paru en 2001, ayant servi de source d'inspiration à des publications subséquentes, Norman et Malla ont défini la DPNT et élaboré une théorie sur ses séquelles, ce qui a accéléré la réalisation d'importantes études sur les répercussions de la DPNT. Ces dernières ont fait l'objet d'un minimum de trois méta-analyses (Perkins, Gu, Boteva et Lieberman, 2005 ; Marshall et coll., 2005 ; Boonstra et coll., 2012) et d'une revue critique (Rund, 2013). Les conclusions des méta-analyses ont indiqué qu'une DPNT prolongée est associée à de mauvais résultats cliniques. Perkins et ses collaborateurs ont découvert que plus la DPNT est longue, moins la réponse aux médicaments antipsychotiques est bonne. Marshall et ses collaborateurs ont constaté que la DPNT est associée à de moins bons résultats cliniques, au cours des six mois suivants, dont une moins bonne qualité de vie et une probabilité réduite de rémission des symptômes. Quant à Boonstra et ses collaborateurs, ils ont conclu que plus la DPNT est brève (<*neuf mois), moins graves sont les symptômes négatifs présents lors d'un suivi à court terme (un à deux ans) et à long terme (cinq à huit ans). D'autres études continuent de mettre en évidence l'influence de la DPNT sur les résultats cliniques et sociaux, y compris à plus long terme, soit cinq à 33 ans après le suivi (Norman et coll., 2011 ; Primavera et coll., 2012 ; Tang et coll., 2014). En particulier, les études en faveur de l'hypothèse de Wyatt (1991), affirmant que la DPNT serait neurotoxique, sont ambiguës. Seulement 6 études neurocognitives sur 35 et 8 études de morphologie sur 13 dans la revue de la littérature de Rund (2013) s'alignent sur cette hypothèse. Il se peut que la relation entre la DPNT et la neurotoxicité soit non linéaire et que la toxicité apparaisse seulement une fois le seuil de la DPNT dépassé (Rund, 2013).

En dépit de l'influence faible, mais significative qu'elle exerce sur les pronostics de la psychose, la DPNT peut présenter une immense « toxicité sociale » (Norman, Malla et Manchanda, 2007). La psychose se manifeste généralement vers la fin de l'adolescence ou au début de la vingtaine. Une psychose non traitée peut ainsi avoir des effets négatifs importants sur la vie des patients qui se trouvent alors à un stade critique de leur développement (Beiser, Erickson, Fleming et Iacono, 1993). Cette toxicité sociale a fait l'objet de nombreuses investigations quantitatives (Norman, Malla et Manchanda, 2007 ; Addington, Van Mastrigt et Addington, 2003) et a été décrite d'une manière poignante dans des études qualitatives (Bergner et coll., 2008 ; Boydell, Gladstone

et Volpe, 2006; Corcoran et coll., 2007; Lincoln, Harrigan et McGorry, 1998).

Les services d'IP visent à diminuer les conséquences négatives d'une psychose non traitée. La recherche sur l'accessibilité aux soins (Anderson, Fuhrer et Malla, 2010) et sur l'influence qu'ont les patients, les fournisseurs de soins et le système de santé sur le délai de traitement (Bechard-Evans et coll., 2007; Norman, Malla, Verdi, Hassall et Fazekas, 2004) n'est pas abordée dans cet article.

Principaux éléments de l'IP

Dans le contexte de la psychose, l'IP (ou l'IP spécialisée) comprend deux éléments: l'accès facile et rapide à un traitement et un traitement complet adapté aux besoins de l'individu et au stade de la psychose (Malla et Norman, 2001).

Accès facile et rapide

La plupart des services d'IP facilitent l'accès aux soins en offrant simplement une évaluation et un traitement dans un délai très court suivant la recherche de soins. Certains services d'IP préconisent de manière proactive l'identification et le dépistage précoces des cas par le biais d'une approche communautaire et des interventions spécifiques pour réduire la DPNT. Parmi ces interventions utilisées pour réduire la DPNT, se trouve la transmission d'information au public dans des zones géographiques définies et la sensibilisation à la psychose auprès des fournisseurs de soins et des milieux scolaires. Huit études portant sur ces interventions ont présenté des résultats divergents: certaines démontraient une diminution efficace de la DPNT suite aux interventions (Chong, Mythily et Verma, 2005; Joa et coll., 2008; Johannessen et coll., 2001; Melle et coll., 2004); d'autres n'avaient pas trouvé d'effet global (Kristev et coll., 2004); alors que d'autres avaient trouvé que les interventions ont un effet sur certains aspects de la DPNT ou sur des sous-groupes de patients (Cassidy, Schmitz, Norman, Manchanda et Malla, 2008; Malla, Norman, Scholten, Manchanda et McLean, 2005). Malla et ses collaborateurs (2014) ont mené une intervention ciblée, basée sur une variation de la formation continue en pharmacothérapie, offrant formation et éducation sur la psychose et l'IP à toutes les possibles sources de recommandations dans la zone desservie par leur service d'IP à Montréal. Bien qu'elle n'ait eu aucun effet global sur la DPNT, cette intervention a permis d'augmenter le nombre de clients

acheminés plus rapidement à partir d'hôpitaux autres que l'institut responsable des cliniques ainsi que d'augmenter le nombre de personnes référées souffrant de psychoses affectives.

La plupart des services d'IP n'offrent pas de telles interventions pour l'identification rapide de cas. Ils mettent plutôt en œuvre une politique de délai rapide et un système de recommandations ouvert au public (p. ex. : possibilité de référer un membre de sa famille ou de s'auto-référer aux services, aucune recommandation d'un généraliste nécessaire ni de formulaires à remplir). Même ces stratégies de base peuvent réduire considérablement la DPNT, surtout pour ceux qui cherchent d'abord du soutien auprès d'un aidant sans formation médicale (Scholten et coll., 2003).

Les données scientifiques suggérant que la simple disponibilité des services d'IP puisse diminuer la DPNT sont contradictoires (Singh, 2010). La DPNT varie largement d'un service d'IP à l'autre et à l'intérieur de chacun d'entre eux. Lors d'une étude multisite canadienne, l'écart-type de la DPNT était beaucoup plus élevé à Hamilton et à London qu'à Toronto (Malla et coll., 2007). De plus, 34 % des patients d'un service d'IP spécialisé à Birmingham, au Royaume-Uni, avaient une longue DPNT (> 6 mois) alors que 66 % avaient une moyenne (36,6 jours) et une médiane de DPNT très brèves (19 jours) (Birchwood et coll., 2013).

Traitement spécialisé, adapté au stade de la maladie

L'IP préconise un traitement spécialisé et complet, adapté au stade de la maladie et ajusté à son évolution, au cours des deux premières années suivant le diagnostic (Malla et Norman, 2001 ; Malla, Norman, McLean, Scholten et Townsend, 2003 ; Malla et coll., 2005 ; Spencer,

1. Récemment, il y a eu des demandes visant à revoir soigneusement les stratégies pour l'introduction de la prise de médicaments antipsychotiques, la réduction de la dose et/ou l'interruption de ceux-ci dès l'apparition de la psychose (McGorry, Alvarez et Jimenez, 2013). Lors d'une étude longitudinale qui s'est étalée sur une période de sept ans (Wunderink et coll., 2013), on a découvert que les patients qui vivaient un premier épisode psychotique et avaient été randomisés pour une interruption de la dose n'ont pas montré d'augmentation du taux de rechute et ont atteint un degré de rétablissement fonctionnel deux fois plus élevé que les patients qui recevaient un traitement de substitution. Un essai clinique randomisé compare les résultats de l'intervention psychosociale intensive associée aux médicaments psychotiques par rapport à l'intervention psychosociale intensive associée à un placebo (Francey et coll., 2010) dans un premier épisode psychotique.

McGovern et Birchwood, 2001). Une gestion de cas intensive, composante de base de l'IP, adapte le modèle d'équipes de traitement communautaire dynamique afin de répondre aux besoins des jeunes et de leurs familles. En général, l'IP comprend aussi une période sans prise de médicaments antipsychotiques avant la confirmation d'un diagnostic et l'administration d'un médicament antipsychotique à la plus faible dose requise pour une réponse efficace (généralement définie comme une rémission)¹. L'IP insiste vigoureusement sur le fonctionnement (travail/école/rerelations) et la réintégration des patients. Des interventions psychosociales, familiales ou autres, fondées sur des données probantes (p. ex. : la psychoéducation familiale; Malla et coll., 2005) sont offertes. Les conditions comorbides comme la toxicomanie, la dépression et l'anxiété sont traitées au début du suivi (p. ex. : via thérapie cognitivo-comportementale).

La plupart des services d'IP mettent l'accent sur l'engagement à suivre un traitement, l'alliance thérapeutique, d'étroites relations avec la famille du patient, une prise de décision partagée ainsi qu'un traitement flexible et adapté aux besoins de chaque individu (par ex. : en utilisant des lieux et des modalités de traitement que les patients trouvent acceptables et pratiques). Les services d'IP s'opposent vivement à l'hypothèse définissant les patients comme éternellement malades en utilisant des ressources communautaires générales (plutôt que les services hospitaliers) et découragent les placements en maisons d'hébergement spécialisées, ainsi que les prestations d'invalidité de longue durée. Ils fournissent des soins dans des environnements porteurs d'espoir, non stigmatisants et discrets, lesquels sont souvent séparés des services généraux destinés aux personnes atteintes de

-
1. Récemment, il y a eu des demandes visant à revoir soigneusement les stratégies pour l'introduction de la prise de médicaments antipsychotiques, la réduction de la dose et/ou l'interruption de ceux-ci dès l'apparition de la psychose (McGorry, Alvarez et Jimenez, 2013). Lors d'une étude longitudinale qui s'est étalée sur une période de sept ans (Wunderink et coll., 2013), on a découvert que les patients qui vivaient un premier épisode psychotique et avaient été randomisés pour une interruption de la dose n'ont pas montré d'augmentation du taux de rechute et ont atteint un degré de rétablissement fonctionnel deux fois plus élevé que les patients qui recevaient un traitement de substitution. Un essai clinique randomisé compare les résultats de l'intervention psychosociale intensive associée aux médicaments psychotiques par rapport à l'intervention psychosociale intensive associée à un placebo (Francey et coll., 2010) dans un premier épisode psychotique.

maladies mentales chroniques graves (Bertolote et McGorry, 2005 ; Malla, Norman, McLean, Scholten et Townsend, 2003).

En plus de diminuer la psychopathologie, l'IP vise à enrichir tous les aspects de la vie des jeunes, surtout l'éducation et le travail. À cet égard, les résultats d'études scientifiques prônent l'intégration d'un programme d'assistance scolaire/professionnelle dans les services d'IP (Baksheev, Allott, Jackson, McGorry et Killackey, 2012 ; Killackey, Jackson et McGorry, 2008 ; Neuchterlein et coll., 2008 ; Rinaldi et coll., 2004).

Nombreux sont les programmes d'IP qui sont au service des jeunes, cherchent à répondre à leurs besoins, à leurs priorités et à celles de leurs familles, et qui fonctionnent selon les définitions spécifiques de « stade précoce de la maladie » ou « premier épisode ». Ils sont orientés vers les psychoses en général plutôt que vers les diagnostics précis de schizophrénie. À titre d'exemple, le Programme d'évaluation, d'intervention et de prévention des psychoses de Montréal (PEPP-Montréal) est destiné aux jeunes de 14 à 35 ans qui souffrent d'un trouble psychotique affectif ou non affectif, n'ont pas pris de médicaments anti-psychotiques pendant plus d'un mois, et ne souffrent pas de problèmes organiques au cerveau, de troubles envahissants du développement, de retard mental ou d'épilepsie ou d'une psychose liée à la toxicomanie.

Études scientifiques

Au moins trois essais cliniques randomisés (voir Tableau 1) et un grand nombre d'autres études ont démontré que les services d'IP spécialisés mènent à de meilleurs résultats que les soins normaux. En plus de contribuer à la diminution de symptômes négatifs, de symptômes psychotiques et de la toxicomanie, ils favorisent un engagement beaucoup plus marqué envers les services, une plus grande satisfaction des clients ainsi que des taux de suicide inférieurs à ceux des soins normaux (McGorry et coll., 2010 ; Nordentoft, Rasmussen, Melau, Hjorthøj et Thorup, 2014). Aucune différence significative n'a été constatée entre l'IP et les soins normaux dans un essai clinique randomisé dont la taille d'échantillon était très petite et dont les patients n'avaient peut-être pas commencé leur suivi dans un stade assez précoce (Kuipers, Holloway, Rabe-Hesketh et Tennakoon, 2004). Une méta-analyse a confirmé qu'une intervention intensive pendant les premiers stades de la psychose donnait des résultats cliniques (symptômes positifs et négatifs) et fonctionnels considérablement supérieurs à ceux des soins réguliers (Harvey, Lepage et Malla, 2007). D'un autre côté, l'étude de Cochrane

TABEAU 1 Essais cliniques randomisés qui comparent l'IP avec les soins normaux

Étude	Détails des échantillons	Résultats
LEO: Lambeth Early Onset Study (étude sur l'apparition précoce), Royaume-Uni (Craig et coll., 2004; Garety et coll., 2006)	Recrutement en 2000-2001. 16 à 40 ans (N = 144) avec première ou deuxième présentation pour psychose non affective et aucun soin normal antérieur	Le groupe d'IP a montré des taux de rechute et d'abandon inférieurs, une amélioration des mesures de fonctionnement social et professionnel, une meilleure satisfaction, une meilleure qualité de vie et le respect de la médication à un suivi de 18 mois comparé à un groupe de soins normaux à un suivi de 18 mois.
OPUS; Danemark (Jorgensen et coll. 2000; Petersen et coll. 2005)	Recrutement en 1998-2000. 18 à 45 ans (N = 547) avec troubles du spectre schizophrénique et un max. de 12 semaines d'utilisation antérieure d'antipsychotiques	Le groupe d'IP avait de meilleurs résultats en termes de symptômes positifs et négatifs, de toxicomanie, de respect du traitement et de la satisfaction des soins que le groupe des soins normaux à un suivi de deux ans.
Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST), (équipe de soutien actif et d'action sociale) Royaume-Uni (Kuipers, Holloway, Rabe-Hesketh et Tennakoon, 2004)	Recrutement en 2000-2001. 18 à 65 ans (N = 27-32 et 25-27 au niveau de base et N = 6-10 et 8-15 à six et neuf mois après admission, en IP et soins normaux, respectivement) avec psychose fonctionnelle et un max. de 5 ans de contact antérieur avec les services de santé mentale	Les clients de l'IP et ceux des soins normaux se sont améliorés au fil du temps et n'ont pas montré de différences significatives entre les deux services. Il y avait une tendance à une meilleure qualité de vie parmi les soignants et moins de jours-patients dans les services d'IP.
Grawe-Sor-Trondelag County; Norvège (Grawe, Falloon, Widen et Skogvoll, 2006)	Recrutement en 2001. 18 à 30 ans (N = 50) avec troubles du spectre schizophrénique et au cours des deux années après l'apparition de la maladie	Comparée aux soins normaux, l'IP s'est montrée plus efficace pour diminuer les symptômes négatifs et les épisodes psychotiques mineurs et pour stabiliser les symptômes positifs, mais non pour réduire le nombre d'admissions à l'hôpital ou les récurrences majeures d'épisodes psychotiques.

portant sur l'IP (Marshall et Rathbone, 2011), bien qu'encourageante, était ambiguë quant à cette efficacité. Ceci peut être la conséquence des contraintes méthodologiques de Cochrane et d'un choix très sélectif d'essais randomisés, et ne devrait donc pas dissuader la dissémination de l'IP et l'adoption de politiques à son égard (Carr, 2012; McGorry, 2012).

La justification des coûts de l'IP s'avère difficile en raison des complications liées à l'estimation des coûts indirects de la psychose en termes d'emploi/éducation, de répercussions sur le plan familial, de suicide, de stigmatisation, etc. (Malla et Pelosi, 2010). Cependant, même les coûts directs engendrés par l'IP n'ont été que peu abordés dans les études scientifiques. Amos (2012) s'est penché sur 11 évaluations économiques des programmes d'IP et n'a trouvé aucune preuve concluante de la rentabilité de l'IP et sa contribution à la diminution des coûts de soins de santé pour la psychose.

Toutefois, Mihalopoulos et ses collaborateurs (2012) ont fait valoir que l'étude d'Amos « manquait de fidélité, d'équilibre... et de précision », les données existantes, bien que non concluantes, étaient au contraire favorables à la rentabilité de l'IP. Dans une analyse récente, Hastrup et ses collaborateurs (2013) ont utilisé le rapport coût/efficacité différentiel pour démontrer la rentabilité de leur service d'IP par rapport à celle d'un traitement standard. D'autres analyses coût/bénéfice plus rigoureuses et plus robustes portant sur divers modèles d'IP seraient nécessaires pour clarifier les coûts et la rentabilité de ces types de services.

À partir de nombreuses études économiques menées sur le traitement communautaire dynamique/ la gestion de cas intensive (Clark et coll., 1998; Latimer, 1999; Lehman, Dixon, Hoch, Deforge, Kernan et Frank, 1999; Preston et Fazio, 2000) et sur l'assistance scolaire et professionnelle (Knapp et coll., 2013), on peut émettre l'hypothèse que les services d'IP permettent d'épargner des fonds grâce à leur approche communautaire, leur gestion de cas intensive, leur réduction des coûts d'hospitalisation et leur réintégration des patients sur le marché du travail.

Controverses

S'il est vrai que personne ne consent à administrer des traitements inefficaces ou tardifs, il n'en demeure pas moins qu'il existe un débat houleux dans le domaine de l'IP (Bosanac et coll. 2010; Castle et coll. 2011; Castle 2012; Carr, 2012; Malla et Pelosi, 2010; McGorry et coll., 2010; McGorry, 2012; Pelosi et Birchwood, 2003) sur les questions suivantes :

- a) *Qualité et solidité des données scientifiques en faveur de l'IP*: présentement, les études en faveur de l'IP sont incompatibles avec les principes de Cochrane, n'observent pas l'évaluation des résultats

cliniques à double insu et n'offre pas d'évaluation adéquate de la durabilité des effets de l'IP. Néanmoins, nombreuses sont les données favorables à l'IP. Les défenseurs de ce concept notent également que l'IP est bien reçue par les patients et leur famille et qu'elle est de rigueur dans d'autres domaines de la santé.

- b) *Mise en place des services d'IP*: la nature exclusive (services limités aux jeunes) et réclusive (soins séparés des services généraux) de l'IP soulève des questions d'équité. Les critiques font valoir que l'IP regroupe en fait des soins de qualité supérieure dont tous devraient pouvoir bénéficier. Cependant, d'autres avanceraient que l'IP réussit à faire usage d'interventions qui, même si fondées sur des données probantes, sont souvent peu utilisées dans les services psychiatriques traditionnels (Hogarty et coll., 1991; Lehman et coll., 1998; Ruggeri et coll., 2008).
- c) *Répartition des ressources*: certaines critiques de l'IP affirment que d'importantes ressources d'autres services sont réaffectées vers l'IP. Les partisans de l'IP y voient une «fausse dichotomie créant une position inexistante entre les valeurs de l'IP et les besoins légitimes de soins continus des personnes souffrant de maladies mentales persistantes».
- d) *L'IP pour les groupes à risque*: les efforts accomplis visant à prédire et à prévenir le développement de la psychose chez les jeunes à risque ne sont pas abordés dans cet article. Cependant, ces développements émergents de l'IP sont critiqués en raison de la faible valeur prédictive de leurs critères d'identification d'individus à risque. Il manque aussi des données sur la prévalence du développement de la psychose parmi les personnes qui ne sont pas à risque. Seulement quelques interventions pour individus à risque élevé de développer une psychose se sont avérées efficaces et uniquement dans certains milieux. D'importantes critiques soulignent aussi le danger potentiel des effets secondaires, de la stigmatisation ainsi que des conséquences liées à l'étiquetage et aux interventions pour une population à risque (Carr, 2012; Fusar-Poli et coll., 2012; Fusar-Poli et coll., 2013; Hutton et Taylor, 2014; Mueser et coll., 2013; Prati et Cella, 2010; Raven et coll., 2013; van der Gaag et coll., 2013). Ainsi, l'IP pour les jeunes à risque ne semble pas prête pour une mise en place à grande échelle. Néanmoins, la plupart des individus à risque élevé de développer une psychose manifestent une grande détresse et développent souvent des problèmes psychiatriques généraux. Ils bénéficieraient donc peut-être de soins ajustés à leurs besoins, possiblement dans le contexte de services en santé mentale couramment offerts aux jeunes (Pruessner, Iyer, Faridi, Joobar et Malla, 2011; Jorm, 2013; McGorry, 2013).

Orientations futures

Durée des services d'IP spécialisés

La plupart des services d'IP sont offerts pour une à deux années, durée qui peut être insuffisante dans certains cas. Dans l'étude OPUS menée au Danemark, la première à examiner attentivement la durabilité des effets de l'IP après cinq ans, on a découvert que la plupart des gains cliniques et fonctionnels observés dans les deux années qui ont suivi l'IP ne sont pas maintenus une fois les patients transférés à des services de santé réguliers (Bertelsen et coll., 2008). Dans un échantillon canadien de 130 patients ayant reçu deux années d'IP régulière suivies de trois années d'IP de moindre intensité, Norman et ses collaborateurs (2011) ont observé que les patients maintenaient les gains symptomatiques qu'ils avaient obtenus au cours des deux années et ont même constaté la présence d'autres améliorations fonctionnelles dans les trois années suivantes.

Afin de maintenir et d'augmenter les gains symptomatiques, sociaux et fonctionnels des patients, les services d'IP pourraient bénéficier d'une extension de leur durée de 2 à 5 ans et ainsi couvrir la totalité de la période critique. L'équipe de recherche des auteurs de cet article se penche présentement sur cette hypothèse par le biais d'un essai clinique randomisé dans lequel les résultats cliniques et fonctionnels sont comparés entre les patients qui reçoivent cinq années de services d'IP spécialisés (condition expérimentale) et ceux qui en reçoivent pendant deux ans suivis de soins normaux (Malla et coll., 2008 ; Malla, 2009 ; Rondeau et coll., 2012). Cette étude examinera aussi la rentabilité de la prolongation de la durée des services d'IP.

Avant que des changements en termes de politiques ne soient entrepris quant à la durée des services d'IP, il est nécessaire que d'autres études comparent la durée de traitement fixe (deux ou cinq ans) et la durée de suivi personnalisé (plus longue pour les patients plus vulnérables) ainsi que les différents modes de prestation de services

-
2. Créée en juin 2004, l'AQPPEP a pour but de regrouper les membres des programmes des premiers épisodes psychotiques et les travailleurs du domaine, de favoriser la collaboration et l'échange de compétences, d'aider à mettre sur pied de nouvelles cliniques dans tout le Québec, d'augmenter les efforts en matière de dépistage précoce, d'augmenter la sensibilisation du public et des gouvernements aux premiers épisodes psychotiques et de plaider en faveur de davantage de ressources.

(complets ou échelonnés), afin de déterminer quel mode et quelle durée optimisent les effets de l'IP.

Disponibilité des services d'IP

Il reste encore beaucoup à faire sur le plan politique afin de rendre les services d'IP accessibles aux Canadiens. Seul le Royaume-Uni a mis en place des politiques visant à augmenter les services d'IP pour toute la population (Joseph et Birchwood, 2005). En Australie, les gouvernements fédéral et provinciaux ont décidé récemment de suivre l'exemple du Royaume-Uni (Commonwealth Department of Health and Aged Care, 2000/ministère du Commonwealth de la Santé et des Soins aux personnes âgées). Le Canada, l'Irlande et la Nouvelle-Zélande se trouvent à différents stades de changements politiques vers la mise en œuvre de l'IP. Quant aux États-Unis, ils commencent à peine à mettre en œuvre et à étudier l'IP (Srihari et coll., 2009; Srihari, Shah et Keshavan, 2012).

Au Canada, il existe une inégalité importante entre les provinces et dans chacune d'elles en ce qui concerne la disponibilité des services d'IP et l'existence d'une politique explicite, d'un engagement de financement et de normes provinciales en matière d'IP (comme en Colombie-Britannique, en Ontario et en Nouvelle-Écosse). En 1998, la Colombie-Britannique a été la première province à accorder un degré de priorité élevé à l'IP pour les psychoses dans sa politique de santé mentale. L'Ontario et la Nouvelle-Écosse ont suivi l'exemple peu après (Association canadienne pour la santé mentale, 2004). En 2013, le Consortium canadien d'intervention précoce pour la psychose a été établi afin de fixer des normes nationales en matière d'IP et de défendre les services d'IP et la mise en place de politiques à son égard (epicanada.org).

Au Québec, malgré l'apparition des services destinés aux premiers épisodes psychotiques à la fin des années 1980, les progrès demeurent lents. Actuellement, l'Association québécoise des programmes pour premiers épisodes psychotiques (AQPPEP : www.aqppep.ca) répertorie 16 cliniques de premiers épisodes psychotiques, dont 8 à Montréal, 2 à Québec et 6 dans d'autres régions. La plupart d'entre elles ont été mises sur pied par des cliniciens qui ont reçu l'appui de leurs établissements

3. Au cours de 2014, le Centre national d'excellence en santé mentale devrait publier un ensemble de lignes directrices pour les services d'IP au Québec, basé sur les recommandations d'experts.

respectifs. La plupart des Québécois (sauf ceux qui habitent près des cliniques existantes) ne peuvent avoir accès à des services d'IP. De plus, le Québec ne possède ni de politique explicite ou d'engagement de financement pour la priorisation de l'IP, ni de normes provinciales pour les services d'IP. Par conséquent, il existe un grand écart entre les différents services d'IP au Québec. Très peu de programmes pour premiers épisodes psychotiques au Québec offrent la gamme complète d'interventions thérapeutiques adéquates et efficaces recommandées par les services d'IP spécialisés en ce qui concerne les lignes directrices de la psychose (Nicole et coll., 2007). Les programmes québécois destinés aux premiers épisodes psychotiques diffèrent également quant à leurs modèles de prestation de services. Certains utilisent la gestion des cas (p. ex. : le PEPP et la clinique Jeunes adultes psychotiques à Montréal) alors que la plupart utilisent une approche interdisciplinaire (p. ex. : le service d'IP de l'Hôpital Louis-H. Lafontaine à Montréal et celui de la clinique Notre-Dame-des-Victoires, à Québec) où le premier intervenant (psychologue, travailleur social ou travailleur en traitement communautaire dynamique) est choisi selon les besoins immédiats du patient (Nicole et coll., 2007). Dans le contexte québécois, aucune recherche n'a comparé l'efficacité de ces deux modèles (gestion de cas comparée à approche interdisciplinaire).

Quel que soit le lieu où ils ont atteint des étapes de développement avancées, les services d'IP ont été largement dictés par un travail de sensibilisation. En Ontario, le plaidoyer de familles, de cliniciens et de cliniciens-chercheurs a joué un rôle important dans l'obtention d'investissements provinciaux en IP. Il est à espérer que les personnes avec un trouble psychotique et leur famille continueront de se donner les moyens d'agir et qu'elles réclameront une politique explicite pour l'IP, y compris au Québec.

Services de santé mentale pour les jeunes

La réussite des services destinés aux premiers épisodes psychotiques a été une source de motivation pour l'expansion de l'IP en un plus large éventail de défis à relever en matière de santé mentale pour les jeunes. L'enthousiasme que suscite l'IP pour la psychose se traduit par la mise en place de plus de services destinés aux troubles psychotiques et par des investissements sociétaux en santé mentale pour les jeunes.

Depuis 2005 environ, on s'efforce de répondre aux besoins en santé mentale non satisfaits ou partiellement satisfaits des jeunes de 12 à 25 ans, groupe d'âge qui affiche le taux d'incidence et de prévalence de

maladie mentale le plus élevé (McGorry, Bates et Birchwood, 2013; Kutcher et McLuckie, 2010; Weisz, Sandler, Durlak et Anton, 2005). Depuis 2006, l'Australie, le Royaume-Uni et l'Irlande ont complètement transformé la santé mentale des jeunes en créant de nouvelles structures de services ou en réorganisant celles déjà existantes dans le but d'offrir des soins de santé mentale intégrés et adaptés à l'évolution de la maladie, axés sur les besoins des jeunes et fondés sur des données probantes (McGorry, Bates et Birchwood, 2013). Patrick McGorry et Max Birchwood (McGorry, Bates et Birchwood, 2013) ont ouvert la voie, respectivement, aux transformations australiennes et britanniques, mais ont également été les pionniers du mouvement mondial vers l'IP, mouvement qui a éventuellement fait son arrivée au Canada.

Ashok Malla, l'un des leaders de l'IP au Canada, a récemment obtenu une importante subvention de cinq ans (www.tramcan.ca) pour mettre en œuvre et évaluer une transformation pancanadienne des soins en santé mentale, réalisée et préparée en collaboration avec d'autres sortes de soins à travers le pays. Cet ambitieux projet pourrait inciter la recherche sur l'IP et la santé mentale des jeunes au Canada, stimuler l'intérêt public à son égard et mener à l'élaboration d'une politique nationale en sa faveur.

Remerciements

Ashok Malla a reçu l'appui du Programme des chaires de recherche du Canada. Les auteurs désirent exprimer leur gratitude à Megan Pope, Madeline Doyle, Kathleen MacDonald, Gerald Jordan et Nella Darbouze-Bonyeme pour la préparation de la base de données de référence de cet article.

RÉFÉRENCES

- Addington, J., van Mastrigt, S., & Addington, D. (2003). Patterns of premorbid functioning in first-episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62, 23-30.
- Amos, A. (2012). Assessing the cost of early intervention in psychosis: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 46(8), 719-734.
- Anderson, K., Fuhrer, R., & Malla, A. (2010). The pathways to mental health care of first-episode psychosis patients: A systematic review. *Psychol Med*, 40(10), 1585-1597.
- Anderson, K. K., Fuhrer, R., Abrahamowicz, M., & Malla, A. K. (2012). The incidence of first-episode schizophrenia-spectrum psychosis in adolescents and young adults in montreal: an estimate from an administrative claims database. *Canadian journal of psychiatry*, 57(10), 626-633.

- Andreasen, N. (1983). Scale for the assessment of negative symptoms (SANS).
- Andreasen, N. (1984). Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).
- Andreasen, N., D., L., BA., Z., A., V., & B.C., H. (2013). Relapse duration, treatment intensity and Brain tissue loss in schizophrenia: A prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*, 170, 609-615.
- Andresen, R., Oades, L., & Caputi, P. (2003). The experience of recovery from schizophrenia: towards an empirically validated stage model. *Australasian Psychiatry*, 37(5), 586-594.
- Association Québécoise Des Programmes Pour Premiers Épisodes Psychotique. (2014). Cliniques pour premiers épisodes psychotiques. Retrieved Mar 18, 2014, from <http://aqppep.ca/cliniques.php#solu>
- Baksheev, G. N., Allott, K., Jackson, H. J., McGorry, P. D., & Killackey, E. (2012). Predictors of vocational recovery among young people with first-episode psychosis: Findings from a randomized controlled trial. *Psychiatric rehabilitation journal*, 35(6), 421.
- Barnett, J., Salmond, C., Jones, P., & Sahakian, B. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological medicine*, 36(8), 1053-1064.
- Bechard-Evans, L., Schmitz, N., Abadi, S., Joobar, R., King, S., & Malla, A. (2007). Determinants of help-seeking and system related components of delay in the treatment of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 96(1), 206-214.
- Beiser, M., Erickson, D., Fleming, J. A., & Iacono, W. G. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. *The American journal of psychiatry*.
- Bergner, E., Leiner, A. S., Carter, T., Franz, L., Thompson, N. J., & Compton, M. T. (2008). The period of untreated psychosis before treatment initiation: a qualitative study of family members' perspectives. *Compr Psychiatry*, 49(6), 530-536. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.02.010
- Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Øhlenschläger, J., le Quach, P., . . . Nordentoft, M. (2008). Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Archives of General Psychiatry*, 65(7), 762-771.
- Bertolote, J., & McGorry, P. (2005). Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *British Journal of Psychiatry* 187(48), s116-s119.
- Birchwood, M. (1998). New directions in the psychosocial approach to the psychoses. *Journal of mental health*, 7(2), 111-114.
- Birchwood, M., Connor, C., Lester, H., Patterson, P., Freemantle, N., Marshall, M., . . . Singh, S. P. (2013). Reducing duration of untreated psychosis: care pathways to early intervention in psychosis services. *Br J Psychiatry*, 203(1), 58-64. doi: 10.1192/bjp.bp.112.125500
- Birchwood, M., McGorry, P., & Jackson, H. (1997). Early intervention in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 170(1), 2-11.

- Birchwood, S. M. Z. I. M. (2008). Early interventions in psychosis. *Mental Health: From Policy to Practice*, 137.
- Bodnar, M., Malla, A. K., Czechowska, Y., Benoit, A., Fathalli, F., Joobar, R., & Lepage, M. (2010). Neural markers of remission in first-episode schizophrenia: a volumetric neuroimaging study of the hippocampus and amygdala. *Schizophrenia research*, 122(1), 72-80.
- Boonstra, N., Klaasen, R., Sytema, S., Marshall, M., De Haan, L., Wunderink, L., & Wiersma, D. (2012). Duration of untreated psychosis and negative symptoms – A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research*, 142, 12-19.
- Bosanac, P., Patton, G., & Castle, D. (2010). Early intervention in psychotic disorders: faith before facts? *Psychological medicine*, 40, 353-358.
- Boydell, J., Onwumere, J., Dutta, R., Bhavsar, V., Hill, N., Morgan, C., . . . Fearon, P. (2013). Caregiving in first-episode psychosis: social characteristics associated with perceived 'burden' and associations with compulsory treatment. *Early Interv Psychiatry*. doi: 10.1111/eip.12041
- Boydell, K. M., Gladstone, B. M., & Volpe, T. (2006). Understanding help seeking delay in the prodrome to first episode psychosis: a secondary analysis of the perspectives of young people. *Psychiatric rehabilitation journal*, 30(1), 54-60.
- Butzlaff, R. L., & Hooley, J. M. (1998). Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 55(6), 547-552.
- Canadian Consortium for Early Intervention in Psychosis. (2013). Retrieved Mar 18, 2014, from <http://epicanada.org/>
- Carpenter Jr, W. T., & Strauss, J. S. (1991). The prediction of outcome in schizophrenia IV: eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *The Journal of nervous and mental disease*, 179(9), 517-525.
- Carr, V. J., Neil, A. L., Halpin, S. A., Holmes, S., & Lewin, T. J. (2003). Costs of schizophrenia and other psychoses in urban Australia: findings from the Low Prevalence (Psychotic) Disorders Study. *Aust N Z J Psychiatry*, 37(1), 31-40.
- Cassidy, C. M., Schmitz, N., Norman, R., Manchanda, R., & Malla, A. (2008). Long-term effects of a community intervention for early identification of first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 117(6), 440-448.
- Castle, D. (2011). Should early psychosis intervention be the focus for mental health services? *Advances in Psychiatric Treatment*, 17, 398-400.
- Castle, D. (2012). The truth, and nothing but the truth, about early intervention in psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*, 46(1), 10-13.
- Chang, C.-K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T., Fernandes, A. C., Lee, W. E., . . . Stewart, R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PloS one*, 6(5), e19590.
- Chong, S.-A., Mythily, S., & Verma, S. (2005). Reducing the duration of untreated psychosis and changing help-seeking behaviour in Singapore. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 40(8), 619-621.

- Clark, R. E., Teague, G. B., Ricketts, S. K., Bush, P. W., Xie, H., McGuire, T. G., . . . & Zubkoff, M. (1998). Cost-effectiveness of assertive community treatment versus standard case management for persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Health services research*, 33(5 Pt 1), 1285.
- Corcoran, C., Gerson, R., Sills-Shahar, R., Nickou, C., McGlashan, T., Malaspina, D., & Davidson, L. (2007). Trajectory to a first episode of psychosis: a qualitative research study with families. *Early intervention in psychiatry*, 1(4), 308-315.
- Craig, T., Garety, P., Power, G., Rahaman, N., Colbert, S., Fornells-Ambrojo, M., & Dunn, G. (2004). The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.38246.594873.7C
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2010). Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 674.
- Eaton, W. W., Thara, R., Federman, B., Melton, B., & Liang, K.-y. (1995). Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(2), 127-134.
- Fava, G., & Kellner, R. (1993). Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 87, 225-230.
- Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., Geddes, J., & Grann, M. (2009). Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PloS Med*, 6(9).
- Foley, D. L., & Morley, K. I. (2011). Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 68(6), 609-616.
- Francey, S. M., Nelson, B., Thompson, A., Parker, A. G., Kerr, M., Macneil, C., . . . & McGorry, P. D. (2010). Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophrenia research*, 119(1), 1-10.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., . . . McGuire, P. (2012). Predicting Psychosis. *ARCH GEN Psychiatry*, 69(2), 220-229.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Roßler, A., Schultze-Lutter, F., . . . Yung, A. (2013). The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107-120.
- Garety, P. A., Craig, T. K., Dunn, G., Fornells-Ambrojo, M., Colbert, S., Rahaman, N., . . . Power, P. (2006). Specialised care for early psychosis: symptoms, social functioning and patient satisfaction Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 188(1), 37-45.
- Grawe, R. W., Falloon, I. R., Widen, J. H., & Skogvoll, E. (2006). Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 114(5), 328-336.

- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., . . . Der Heiden, W. A. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *The British Journal of Psychiatry*, 178(6), 506-517.
- Harvey, P. O., Lepage, M., & Malla, A. (2007). Benefits of Enriched Intervention Compared With Standard Care for Patients With Recent-Onset Psychosis: A Metaanalytic Approach. *Canadian Journal of Psychiatry* 52(7).
- Hastrup, L. H., Kronborg, C., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Jorgensen, P., Petersen, L., . . . Nordentoft, M. (2013). Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *The British Journal of Psychiatry*, 202(1), 35-41.
- Hogarty, G. E., Anderson, C. M., Reiss, D. J., Kornblith, S. J., Greenwald, D. P., Ulrich, R. F., & Carter, M. (1991). Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Archives of General Psychiatry*, 48(4), 340-347.
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 24, 81-90.
- Hutton, P., & Taylor, P. J. (2014). Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*, 44(3), 449-458.
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., . . . & Miettinen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1296-1306.
- Jacobson, N., & Greenley, D. (2001). What is recovery? A conceptual model and explication. *Psychiatric Services*, 52(4), 482-485.
- Joa, I., Johannessen, J. O., Auestad, B., Friis, S., McGlashan, T., Melle, I., . . . Larsen, T. K. (2008). The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns. *Schizophr Bull*, 34(3), 466-472.
- Johannessen, J. O., McGlashan, T. H., Larsen, T. K., Horneland, M., Joa, I., Mardal, S., . . . Vaglum, P. (2001). Early detection strategies for untreated first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 51(1), 39-46.
- Jørgensen, P., Nordentoft, M., Abel, M., Gouliarov, G., Jeppesen, P., & Kassow, P. (2000). Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the Opus Study Rationale and design of the trial. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 35(7), 283-287.
- Joseph, R., & Birchwood, M. (2005). The national policy reforms for mental health services and the story of early intervention services in the United Kingdom. *Journal of psychiatry & neuroscience*, 30(5).
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Lee, C.-U., Ciszewski, A., . . . McCarley, R. W. (2003). Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 156-164.

- Keshavan, M. S., DeLisi, L. E., & Seidman, L. J. (2011). Early and broadly defined psychosis risk mental states. *Schizophrenia Research*, 126(1), 1-10.
- Killackey, E., Jackson, H. J., & McGorry, P. D. (2008). Vocational intervention in first-episode psychosis: individual placement and support v. treatment as usual. *The British journal of psychiatry*, 193(2), 114-120.
- Knapp, M., Patel, A., Curran, C., Latimer, E., Catty, J., Becker, T., . . . & Burns, T. (2013). Supported employment: Cost-effectiveness across six european sites. *World Psychiatry*, 12(1), 60-68.
- Koenen, K., Moffitt, T., Roberts, A., Martin, L., Kubzansky, L., Harrington, H., . . . Caspi, A. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 50-57.
- Koskinen, J., Lohonen, J., Koponen, H., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2009). Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 120, 85-96.
- Kristev, H., Carbone, S., Harrigan, S. M., Curry, C., Elkins, K., & McGorry, P. D. (2004). Early intervention in first-episode psychosis--the impact of a community development campaign. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39(9), 711-719. doi: 10.1007/s00127-004-0798-5
- Kuipers, E., Holloway, F., Rabe-Hesketh, S., & Tennakoon, L. (2004). An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 39(5), 358-363.
- Kutcher, S., & McLuckie, A. (2010). Mental Health Commission of Canada (2010). Evergreen: A child and youth mental health framework for Canada: Calgary, AB: Mental Health Commission of Canada.
- Latimer, E. A. (1999). Economic impacts of assertive community treatment: a review of the literature. *Canadian journal of psychiatry*, 44(5), 443-454.
- Lehman, A. F., Dixon, L., Hoch, J. S., DeForge, B., Kernan, E., & Frank, R. (1999). Cost-effectiveness of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *The British Journal of Psychiatry*, 174(4), 346-352.
- Lehman, A. F., Steinwachs, D. M., Dixon, L. B., Postrado, L., Scott, J. E., Fahey, M., . . . & Skinner, E. A. (1998). Patterns of usual care for schizophrenia: initial results from the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Client Survey. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 11.
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological psychiatry*, 50(11), 884-897.
- Lincoln, C., Harrigan, S., & McGorry, P. D. (1998). Understanding the topography of the early psychosis pathways: An opportunity to reduce delays in treatment. *The British Journal of Psychiatry*.

- Linszen, D., Dingemans, P., & Lenior, M. (2001). Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. *Schizophrenia Research*, 51(1), 55-61.
- Lloyd-Evans, B., Crosby, M., Stockton, S., Pilling, S., Hobbs, L., Hinton, M., & Johnson, S. (2011). Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*, 198(4), 256-263. doi: 10.1192/bjp.bp.109.075622
- Malla, A. (2008). The promises and challenges of early intervention in psychotic disorders. *World Psychiatry*, 7(3), 157-158.
- Malla, A. (2009). S21-02 A pilot randomized controlled evaluation of “extended specialized early intervention service” vs. “regular care” for longterm management of early psychosis. *European Psychiatry*, 24, S112.
- Malla, A., & AJ, P. (2010). Is Treating Patients With First-Episode Psychosis Cost-Effective? *Canadian Journal of Psychiatry*, 55(1), 3-8.
- Malla, A., Norman, R., & Joober, R. (2005). First-episode psychosis, early intervention, and outcome: What have we learned? *Canadian Journal of Psychiatry*, 5(14), 881-891.
- Malla, A., Norman, R., Scholten, D., Manchanda, R., & McLean, T. (2005). A community intervention for early identification of first episode psychosis: impact on duration of untreated psychosis (DUP) and patient characteristics. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 40(5), 337-344.
- Malla, A., & Payne, J. (2005). First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia bulletin*, 31(3), 650-671.
- Malla, A., Schmitz, N., Norman, R., Archie, S., Windell, D., Roy, P., & Zipursky, R. (2007). A Multisite Canadian Study of Outcome of First-Episode Psychosis Treated in Publicly Funded Early Intervention Services. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52(2), 563-571.
- Malla, A., Norman, R., McLean, T., Scholten, D., & Townsend, L. (2003). A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(4), 407-413.
- Malla, A. K., Bodnar, M., Joober, R., & Lepage, M. (2011). Duration of untreated psychosis is associated with orbital-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 125(1), 13-20.
- Malla, A., Jordan, G., Joober, R., Schmitz, N., Norman, R., Brown, T., . . . & Rochford, J. (2014). A controlled evaluation of a targeted early case detection intervention for reducing delay in treatment of first episode psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 49(11):1711-8.
- Marques, T. R., Taylor, H., C., C., Dell'Acqua, F., Handley, R., Simone Reinders, A. A. T., . . . Dazzan, P. (2013). White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain*. doi: 10.1093/brain/awt310
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., R, D., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 975-983.

- Marshall, M., & Rathbone, J. (2011). Early intervention for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 37(6), 1111-1114.
- McCrone, P., Knapp, M., Proudfoot, J., Ryden, C., Cavanagh, K., Shapiro, D. A., & Tylee, A. (2004). Cost-effectiveness of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 185(1), 55-62.
- McGlashan, T. H. (1988). A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 14(4), 515.
- McGorry, P. (2012). Truth and reality in early intervention. *Aust N Z J Psychiatry*, 46(4), 313-316.
- McGorry, P. (2013). Beyond DSM: Early stages of disorder pose predictable and modifiable risk for persistent disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 47, 880-884.
- McGorry, P., Bates, T., & Birchwood, M. (2013). Designing youth mental health services for the 21st century: examples from Australia, Ireland and the UK. *The British Journal of Psychiatry*, 202(s54), s30-s35.
- McGorry, P., Johannessen, J. O., Lewis, S., Birchwood, M., Malla, A., Nordentoft, M., . . . Yung, A. (2010). Early intervention in psychosis: keeping faith with evidence-based health care. *Psychological medicine*, 40, 399-404.
- McGorry, P., Purcell, R., Hickie, I., Yung, A., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2007). Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *MJA*, 187(7), s40-s42.
- McGorry, P., Alvarez-Jimenez, M., & Killackey, E. (2013). Antipsychotic Medication During the Critical Period Following Remission From First-Episode Psychosis Less Is More Medication Following Remission From FEP Editorial. *JAMA psychiatry*, 70(9), 898-900.
- Melle, I., Larsen, T. K., Haahr, U., Friis, S., Johannessen, J. O., Opjordsmoen, S., . . . McGlashan, T. (2004). Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry*, 61(2), 143-150.
- Menezes, N., Arenovich, T., & Zipursky, R. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1349-1362.
- Mihalopoulos, C., Harris, M., Henry, L., Harrigan, S., Farrelly, S., Schwartz, O., . . . McGorry, P. (2007). *Are the short-term cost savings and benefits of an early psychosis program maintained at 8-year follow-up?* Paper presented at the Schizophrenia bulletin.
- Mihalopoulos, C., Knapp, M., Johannessen, J. O., Malla, A., & McGorry, P. (2012). The costs of early intervention in psychosis: Restoring the balance. *Aust N Z J Psychiatry*, 46, 808-811.
- Mortensen, P. B., & Juel, K. (1993). Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry*, 163(2), 183-189.
- Nicole, L., Abdel-Baki, A., Lesage, A., Granger, B., Stip, E., & Lalonde, P. (2007). L'Étude de suivi des psychoses émergentes de l'Université de Montréal

- (ÉSPÉUM): contexte, buts et méthodologie. *Santé Mentale au Québec*, 32(1), 317-331.
- Nordentoft, M., Rasmussen, J. Ø., Melau, M., Hjorthøj, C. R., & Thorup, A. A. (2014). How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. *Current opinion in psychiatry*, 27(3), 167-172.
- Norman, R., & Malla, A. (2001). Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. *Psychological medicine*, 31, 381-400.
- Norman, R., Malla, A., & Manchanda, R. (2007). Is untreated psychosis socially toxic? *Early Intervention In Psychiatry*, 1, 267-270.
- Norman, R., Malla, A., Verdi, M. B., Hassall, L., & Fazekas, C. (2004). Understanding delay in treatment for first-episode psychosis. *Psychological medicine*, 34, 255-266.
- Norman, R. M., Manchanda, R., Malla, A. K., Windell, D., Harricharan, R., & Northcott, S. (2011). Symptom and functional outcomes for a 5year early intervention program for psychoses. *Schizophrenia research*, 129(2), 111-115.
- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Turner, L. R., Ventura, J., Becker, D. R., & Drake, R. E. (2008). Individual placement and support for individuals with recent-onset schizophrenia: integrating supported education and supported employment. *Psychiatric rehabilitation journal*, 31(4), 340-349.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., . . . Soulsby, B. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*, 361(9354), 281-288.
- Pelosi, A., & Birchwood, M. (2003). Is early intervention for psychosis a waste of valuable resources? *British Journal of Psychiatry*, 182, 196-198.
- Penn, D., Waldheter, E., Perkins, D., Mueser, K., & Lieberman, J. (2005). Psychosocial Treatment for First-Episode Psychosis: A Research Update. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2220-2232.
- Perkins, D., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. (2005). Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1785-1804.
- Petersen, L., Jeppesen, P., Thorup, A., Abel, M.-B., Øhlenschläger, J., Christensen, T. Ø., . . . Nordentoft, M. (2005). A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ: British Medical Journal*, 602-605.
- Phutane, V. H., Tek, C., Chwastiak, L., Ratliff, J. C., Ozyuksel, B., Woods, S. W., & Srihari, V. H. (2011). Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: A 'critical period' for prevention? *Schizophrenia Research*, 127(1), 257-261.
- Preston, N. J., & Fazio, S. (2000). Establishing the efficacy and cost effectiveness of community intensive case management of long-term mentally ill: a mat-

- ched control group study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(1), 114-121.
- Preti, A., & Cella, M. (2010). Randomized-controlled trials in people at ultra-high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophrenia Research*, 123(1), 30-36.
- Primavera, D., Bandecchi, C., Lepori, T., Sanna, L., Nicotra, E., & Carpiniello, B. (2012). Does duration of untreated psychosis predict very long term outcome of schizophrenic disorders? Results of a retrospective study. *Annals of General Psychiatry*, 11.
- Pruessner, M., Iyer, S. N., Faridi, K., Joobar, R., & Malla, A. K. (2011). Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls. *Schizophrenia research*, 129(1), 29-35.
- Raven, M., Jureidini, J., & Stuart, G. W. (2013). Transparency and accountability in early psychosis intervention research. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(7), 680-681.
- Rinaldi, M., Mcneil, K., Firn, M., Koletsi, M., Perkins, R., & Singh, S. P. (2004). What are the benefits of evidence-based supported employment for patients with first-episode psychosis?. *Psychiatric Bulletin*, 28(8), 281-284.
- Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M. J., Bilder, R., Goldman, R., Geisler, S., . . . Mayerhoff, D. (1999). Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Archives of general psychiatry*, 56(3), 241-247.
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M., Mendelowitz, A., & Bilder, R. M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 473-479.
- Rondeau, M.-C., Rho, A., Iyer, S., Joobar, R., Schmitz, N., Latimer, E., . . . Nordentoft, M. (2012). *A randomized controlled evaluation of extended specialized early intervention service vs. regular care for long-term management of early psychosis*. Paper presented at the EARLY INTERVENTION IN PSYCHIATRY.
- Rund, B. R. (2013). Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychological medicine*.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine*, 2(5), e141.
- Salloum, I., Moss, H., & Daley, D. (1991). Substance abuse and schizophrenia: impediments to optimal care. *Am J Drug Alcohol Abuse* 17, 321-336.
- Sawyer, M. G., Arney, F. M., Baghurst, P., Clark, J., Graetz, B., Kosky, R., . . . Raphael, B. (2000). The mental health of young people in Australia. *Canberra: Mental Health and Special Programs Branch, Commonwealth Department of Health and Aged and Care*, 2000
- Scholten, D., Malla, A., Norman, R., McLean, T., McIntosh, E., & McDonald, C. (2003). Removing barriers to treatment of first-episode psychotic disorders. *Can J Psychiatry* 48, 561-565.

- Semisa, D., Lora, A., Morosini, P., & Ruggeri, M. (2008). The SIEP-DIRECT's Project on the discrepancy between routine practice and evidence in the treatment of schizophrenia. The design, the indicators, and the methodology of the study. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 17(04), 278-290.
- Singh, S. (2010). Early intervention in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 196, 343-345.
- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., Bendfeldt, K., Stieglitz, R., Drewe, J., . . . Borgwardt, S. (2010). Neuroimaging predictors of transition to psychosis – a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(8), 1207-1222.
- Srihari, V., Breitborde, N., Pollard, J., Tek, C., Hyman, L., Frisman, L., . . . Woods, S. (2009). Public-academic partnerships: Early intervention for psychotic disorders in a community mental health center. *Psychiatric Services*, 60(11), 1426-1428.
- Srihari, V., Shah, J., & Keshavan, M. S. (2012). Is Early Intervention for Psychosis Feasible and Effective? *Psychiatr Clin N Am*, 35, 613-631.
- Switaj, P., Anczewska, M., Chrostek, A., & al., e. (2012). Disability and schizophrenia: a systematic review of experienced psychosocial difficulties. *BMC Psychiatry* 12, 193.
- Tang, J., Chang, W., Hui, C., Wong, G., Chan, S., Lee, E., . . . Chen, E. (2014). Prospective relationship between duration of untreated psychosis and 13-year clinical outcome: A first-episode psychosis study. *Schizophrenia Research*.
- Vanasse, A., Courteau, J., Fleury, M. J., Grégoire, J. P., Lesage, A., & Moisan, J. (2012). Treatment prevalence and incidence of schizophrenia in Quebec using a population health services perspective: different algorithms, different estimates. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 47(4), 533-543.
- van der Gaag, M., Smit, F., Bechdolf, A., French, P., Linszen, D. H., Yung, A., . . . Cuijpers, P. (2013). Preventing a first episode of psychosis: Meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophrenia Research*, 149, 56-62.
- Van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological medicine*, 39(2), 179.
- Verdoux, H., & van Os, J. (2002). Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res*, 54(1-2), 59-65.
- Weisz, J. R., Sandler, I. N., Durlak, J. A., & Anton, B. S. (2005). Promoting and protecting youth mental health through evidence-based prevention and treatment. *American Psychologist*, 60(6), 628.
- Westermeyer, J. F., Harrow, M., & Marengo, J. T. (1991). Risk for suicide in schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 179(5), 259-266.
- Wunderink, L., Sytema, S., Nienhuis, F., & Wiersma, D. (2009). Clinical Recovery in First Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 362-369.

- Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., Sytema, S., & Nienhuis, F. J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 70(9), 913-920.
- Wyatt, R. (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 325-351.
- Yoshida, T., McCarley, R. W., Nakamura, M., Lee, K., Koo, M.-S., Bouix, S., . . . Niznikiewicz, M. A. (2009). A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research*, 113(1), 84-94.
- Yung, A. R., Organ, B. A., & Harris, M. G. (2003). Management of early psychosis in a generic adult mental health service. *Aust N Z J Psychiatry*, 37(4), 429-436.