

Contrôle des symptômes négatifs de la schizophrénie



GUIDE IPP

Les guides cliniques du Consortium canadien d'intervention précoce pour la psychose (CCIPP) fournissent aux cliniciens des recommandations factuelles sur le diagnostic, l'évaluation et la maîtrise de la psychose. Ces directives sont établies par un comité de cliniciens experts qui évaluent la littérature disponible et élaborent des recommandations consensuelles.

Reconnaître

- Les symptômes négatifs sont parmi les **déterminants du fonctionnement** les plus importants en schizophrénie^{1,2};
- **Portez attention aux symptômes négatifs**, car ils sont associés à un fardeau accru de la maladie, mais ils sont souvent négligés ou pas la raison pour laquelle une personne consulterait^{3,4};
- Après avoir traité les symptômes urgents, **prenez le temps de vous concentrer** exclusivement sur les symptômes négatifs⁴.

Évaluer

- **Administrez le NSA-4** ou un autre outil pour évaluer systématiquement les symptômes négatifs et pour suivre leur progression⁴.

Contrôler

- **Priorisez le contrôle optimal** des symptômes négatifs, même lorsque les symptômes positifs sont minimes ou absents³;
- **Différenciez les symptômes négatifs primaires et secondaires** et personnalisez l'approche de contrôle selon la cause sous-jacente⁴;
- **Considérez les programmes d'intervention précoce** pour remédier aux symptômes négatifs pendant la période critique afin d'optimiser les résultats^{2,5}.

Symptômes négatifs de la schizophrénie

Les symptômes négatifs (SN) sont une réduction ou une absence d'un comportement habituel relié à la motivation, à l'intérêt ou à l'expression. Bien que souvent les premiers symptômes de la schizophrénie, les SN peuvent survenir à tout moment au cours de la maladie. Il est improbable qu'ils soient reconnus comme pathologiques, contribuant aux retards de diagnostic, et ils peuvent être difficiles à contrôler^{3,4,6-8}. Lorsque des SN sont présents au départ, ils tendent à être persistants, quoique leur sévérité puisse fluctuer¹. Des SN plus graves ont été observés chez les hommes, chez les patients ayant développé la schizophrénie à un âge précoce et chez ceux dont la psychose est demeurée non traitée plus longtemps¹. Les SN peuvent être primaires ou secondaires, nécessitant des approches différentes, et ils peuvent être catégorisés en cinq domaines de symptômes interreliés^{3,4,9}.

Prévalence des symptômes négatifs^{1,9}

- ~ **60 %** ont essentiellement des SN;
- Lors d'un premier épisode psychotique, **90 %** ont ≥ 1 SN;
- **35 à 70 %** des patients continuent de manifester des SN cliniquement significatifs malgré un traitement.

Priorisez le contrôle des symptômes négatifs en raison du fardeau significatif sur les patients

Le contrôle optimal des SN devrait être une priorité de soins. Les cliniciens devraient être particulièrement vigilants à leur présence, car ils sont associés à un fardeau significatif et ils sont rarement rapportés spontanément par les patients^{3,10} :

Plan personnel

- ↓ qualité de vie¹¹
- ↓ relations personnelles¹²
- ↑ fardeau familial substantiel¹³
- ↓ fonctionnement domestique/récréationnel¹⁴
- ↓ taux de rémission¹⁵

Vie courante

- ↓ niveaux d'introspection¹⁶
- ↓ performance au travail/à l'école¹²
- ↓ niveaux de scolarité^{12,17}
- ↓ fonctionnement/incapacité à long terme¹⁸

Santé

- ↑ dose d'antipsychotiques¹⁹
- ↑ risque et durée d'hospitalisation¹³
- ↑ risque d'obésité/ syndrome métabolique¹³
- ↑ coûts globaux de la santé¹³

Reconnaître les symptômes négatifs : définitions et caractéristiques^{3,4,9,20}

Primaires Intrinsèques



Un diagnostic d'exclusion, relié à la **pathophysiologie sous-jacente** de la schizophrénie en raison du dysfonctionnement des circuits neuraux qui **régulent la motivation et les récompenses**.

Secondaires

Causés par d'autres facteurs



Symptômes positifs

Retrait social induit par des délires de persécution, la lecture des pensées et l'insertion de pensées



Troubles psychiatriques comorbides

Dépression, usage de substance, TSPT, anxiété



Effets secondaires des antipsychotiques

Sédation, SEP, amotivation








Comorbidités médicales

Troubles neurologiques, apnée du sommeil, douleur chronique



Facteurs environnementaux




Sous-stimulation, stigmatisation, défavorisation sociale

Facteurs	Domaine de symptômes	Définition
Expression diminuée	 Alogie	Réduction de la quantité de mots exprimés et du discours spontané. Réponses courtes ou monosyllabiques aux questions, évitement de conversation, utilisation de peu de mots.
	 Affect émoussé	Expressions faciales et vocales réduites en intensité et en variété, mauvais contact visuel, utilisation minimale de gestuelle.
Aboulie/apathie	 Anhédonie	Expérience réduite de plaisir. Difficulté ou incapacité à anticiper un plaisir à venir, peu d'activités de loisir, manque d'intérêt envers les activités sexuelles.
	 Asocialité	Intérêt réduit, motivation et appréciation réduites envers les interactions sociales avec les autres. Peu d'amis ou mauvaises relations avec les amis et interaction sociale réduite.
	 Aboulie	Réduction des activités orientées vers un but en raison d'une motivation réduite. Retrait émotionnel, apathie, mauvaises présentation et hygiène, moins d'implication en raison de l'apathie et du manque d'énergie.

Comment évaluer correctement les symptômes négatifs

Les patients ne rapportent pas souvent spontanément les symptômes négatifs en raison du manque de sensibilisation¹⁰. Après avoir traité les symptômes urgents, prenez le temps de vous concentrer exclusivement sur l'évaluation précise de la présence, de la cause, de la sévérité et de l'impact des SN³. Utilisez des échelles validées pour évaluer systématiquement les SN et pour surveiller la progression, comme le CAINS (*Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*)²¹, le NSA-4 (*4-item Negative Symptom Assessment*)²² et le PANSS-6 (*Positive and Negative Syndrome Scale*)²³.

Au niveau clinique, les deux types de SN semblent souvent avoir une phénoménologie similaire ou même identique. Par conséquent, ils ne sont pas facilement distingués avec des scores de SN sans informations supplémentaires sur les autres attributs des symptômes ou sur les facteurs environnementaux²⁴.

Évaluer 	Évaluez l'affect et le comportement pouvant indiquer des SN, comme ^{3,15} : <ul style="list-style-type: none"> • Difficultés de communication, affect abasé, émotion limitée, inactivité sociale, faible motivation et activité psychomotrice ralentie; • Évaluez le langage corporel, les expressions faciales, les niveaux d'interaction ou d'engagement; • Posez des questions sur les activités quotidiennes, la vie sociale et les intérêts aux patients et aux informateurs; • Comparez le niveau d'atteintes du patient aux individus sains du même âge et du même sexe. 	Les questions devraient être formulées pour susciter des réponses plus larges afin de démontrer si un patient est en mesure de ³ : <ul style="list-style-type: none"> • Élaborer une réponse sans stimulation; • Participer à des activités agréables pour évaluer l'anhédonie; • Avoir des contacts sociaux pour évaluer l'implication sociale; • Être axé sur les résultats et productif.
Dépister 	Dépistez les comorbidités pouvant imiter ou aggraver les SN : <ul style="list-style-type: none"> • Comorbidités médicales comme l'apnée obstructive du sommeil, l'insomnie chronique, l'hypothyroïdie, l'anémie ferriprive³; • Troubles psychiatriques comorbides comme la dépression, en utilisant l'échelle de dépression de Calgary pour la schizophrénie²⁵. 	
Identifier 	Identifiez les effets secondaires potentiels des antipsychotiques pouvant imiter ou aggraver les SN, comme la sédation, l'amotivation ou les symptômes extrapyramidaux, en utilisant les outils EESE (Échelle d'évaluation des symptômes extrapyramidaux) ou TMAS (Outil de suivi des effets secondaires des antipsychotiques) ^{3,15,26,27} .	

Le contrôle des symptômes négatifs demeure un défi

Aucun médicament n'étant spécifiquement indiqué pour le traitement des SN, le traitement approprié peut varier considérablement selon la cause sous-jacente. Les directives sont limitées et basées sur des consensus d'experts^{4,15}. La combinaison de traitements pharmacologiques et psychosociaux devrait être amorcée dès que possible dans le cours de la maladie, car l'intervention précoce a été associée à de meilleurs résultats dans la sévérité des SN comparativement au traitement habituel⁵.

Options thérapeutiques pour tous les symptômes négatifs^{3,10,15}

- Optimisez les médicaments actuels pour traiter/maintenir la stabilité des symptômes psychotiques/positifs;
- Minimisez les effets secondaires des médicaments pouvant aggraver les SN;
- Ajustez la médication ou passez à un médicament efficace pour les SN;
- Traitez les conditions médicales et psychiatriques si possible, comme la dépression, l'usage d'une substance ou l'apnée du sommeil;
- Orientez vers un spécialiste pour le traitement d'un trouble comorbide au besoin, et vers un psychologue pour une intervention psychosociale;
- Encouragez les soins personnels, l'interaction sociale et la stimulation environnementale;
- Suggérez l'activité physique, particulièrement les exercices aérobiques^{15,28};
- Recommandez une psychoéducation familiale pour augmenter la sensibilisation aux SN et atténuer les présomptions que le patient est « lâche » ou qu'il « n'essaie pas ».

Options thérapeutiques pour les symptômes négatifs primaires^{8,10,29,30}

Optimisation de la médication

- Les SN primaires ne s'améliorent généralement pas avec les antipsychotiques actuellement disponibles, les antagonistes dopaminergiques D2 ou les agonistes partiels D2;
- La clozapine, l'olanzapine et l'amisulpride et l'asénaprine peuvent conférer des bienfaits à traiter les SN. Il est toutefois difficile d'identifier si ces améliorations sont reliées seulement aux SN secondaires³¹⁻³³;
- D'après une étude pilote avec un petit échantillon, la cariprazine peut être efficace pour les premiers épisodes psychotiques³⁴;
- Les autres options à considérer sont la pimavansérine, la rolupéridone ou les inhibiteurs du transporteur 1 de la glycine^{13,14}.

Pharmacothérapie d'appoint²⁹

Des données limitées sont disponibles sur la pharmacothérapie d'appoint, et elles peuvent être affectées par les antipsychotiques typiques (p. ex. rispéridone + tropisétro, clozapine + duloxétine)³⁵.

- **Antidépresseurs** : Effet modeste, p. ex. fluoxétine, paroxétine, sélégiline, citalopram, réboxétine, fluvoxamine ou mirtazapine^{35,36};
- **Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃** : Bienfaits démontrés et bonne tolérabilité avec tropisétro, ondansétro et granisétro²⁹.

Thérapie cognitive

- Thérapie cognitivocomportementale : Bienfait modéré^{15,37,38};
- Thérapie de remédiation cognitive : Bienfaits pertinents, des programmes impliquant une discussion stratégique et des activités de transfert ont des effets accrus sur le fonctionnement et les SN^{15,38-40}.

Neurostimulation

- **Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMT_r)** : Tailles de l'effet moyennes à élevées significatives, devant toutefois être interprétées avec prudence en raison de l'hétérogénéité significative^{15,41};
- **Stimulation transcrânienne à courant continu (STCC)** : Tailles de l'effet moyennes à élevées significatives, devant toutefois être interprétées avec prudence en raison de l'hétérogénéité significative⁴¹;
- **Électroconvulsivothérapie (ECT)** : Une revue de littérature récente a montré des bienfaits (18 études sur 35), mais l'interprétation est limitée par les petits nombres et les enjeux de méthodologie^{29,42}.

Options thérapeutiques pour les symptômes négatifs secondaires^{4,15,24,43}

Les SN secondaires sont plus susceptibles de s'améliorer si les facteurs sous-jacents sont traités, et ils devraient être traités selon les lignes directrices, car il n'y a aucune donnée pour une approche spécifique chez les patients présentant des SN¹⁵. Des directives spécifiques sont fournies ci-dessous :

Dépression

- Passez à un antipsychotique avec des propriétés antidépresseives (p. ex. quétiapine, cariprazine, aripiprazole, clozapine, olanzapine ou lurasidone^{31,44});
- Antidépresseur d'appoint;
- Intégrez la thérapie cognitivocomportementale.

Symptômes positifs

- Optimisez l'intervalle posologique de la pharmacothérapie (augmentation de la dose d'antipsychotique); ou
- Changez d'agent, p. ex. passer à la clozapine pour les symptômes positifs résistants au traitement;
- Intégrez la thérapie cognitivocomportementale.

Effets secondaires des médicaments

- Optimisez l'intervalle posologique de la pharmacothérapie (réduction de la dose du médicament); ou
- Passez à un agent ayant un risque inférieur d'entraîner le symptôme.

Facteurs environnementaux

- Traitement dans la communauté, augmentation graduelle des activités sociales, entraînement aux habiletés²⁴.



Références

1. Toll A, Blanco-Hinojo L, Bergé D, et al. Multidimensional predictors of negative symptoms in antipsychotic-naïve first-episode psychosis. *J Psychiatry Neurosci*. 2022;47(1):E21-E31. doi:10.1503/jpn.210138
2. Percie du Sert O, Unrau J, Dama M, et al. Latent Trajectories of Positive, Negative Symptoms and Functioning in Early Intervention Services for First-Episode Psychosis: A 2-Year Follow-Up Study. *Schizophr Bull*. Published online May 4, 2025:sbaf045. doi:10.1093/schbul/sbaf045
3. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;Volume 16:519-534. doi:10.2147/ndt.s225643
4. Giordano GM, Caporusso E, Pezzella P, Galderisi S. Updated perspectives on the clinical significance of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2022;22(7):541-555. doi:10.1080/14737175.2022.2092402
5. Correll CU, Gallig B, Pawar A, et al. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):555-565. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0623
6. Sauvè G, Brodeur Mb, Shah JJ, Lepage M. The Prevalence of Negative Symptoms Across the Stages of the Psychosis Continuum. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(1). doi:10.1097/HRP.0000000000000184
7. Sabe M, Chen C, Perez N, et al. Thirty years of research on negative symptoms of schizophrenia: A scientometric analysis of hotspots, bursts, and research trends. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;144:104979. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104979
8. Moccia L, Bardi F, Anesini MB, et al. Pharmacological Interventions for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Systematic Review of Randomised Control Trials. *Biomedicines*. 2025;13(3):540. doi:10.3390/biomedicines13030540
9. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):645-692. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.03.008
10. Maroney M. Management of cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Ment Health Clin*. 2022;12(5):282-299. doi:10.9740/mhc.2022.10.282
11. Suttajit S, Pilakanta S. Predictors of quality of life among individuals with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1371-1379. doi:10.2147/NDT.S81024
12. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):495-506. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.495
13. Howes O, Fusar-Poli P, Osugo M. Treating negative symptoms of schizophrenia: current approaches and future perspectives. *Br J Psychiatry*. 2023;223(1):332-335. doi:10.1192/bjp.2023.57
14. Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res*. 2023;258:71-77. doi:10.1016/j.schres.2023.07.010
15. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2021;64(1):e21. doi:10.1192/j.eurpsy.2021.13
16. Raucher-Chéné D, Bodnar M, Lavigne KM, Malla A, Joober R, Lepage M. Dynamic Interplay Between Insight and Persistent Negative Symptoms in First Episode of Psychosis: A Longitudinal Study. *Schizophr Bull*. 2022;48(1):211-219. doi:10.1093/schbul/sbab079
17. Rabinowitz J, Werbeloff N, Caers I, et al. Negative symptoms in schizophrenia--the remarkable impact of inclusion definitions in clinical trials and their consequences. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):334-338. doi:10.1016/j.schres.2013.06.023
18. Harvey PD, Heaton RK, Carpenter WT, Green MF, Gold JM, Schoenbaum M. Functional Impairment In People with Schizophrenia: Focus on Employability and Eligibility for Disability Compensation. *Schizophr Res*. 2012;140(1-3):1-8. doi:10.1016/j.schres.2012.03.025
19. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of Negative Symptoms in Outpatients With Schizophrenia Spectrum Disorders Treated With Antipsychotics in Routine Clinical Practice: Findings From the CLAMORS Study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):15446. doi:10.4088/JCP.08m04250yel
20. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5th ed. Cambridge University Press; 2021. doi:10.1017/9781108975292
21. Blanchard JJ, Kring AM, Horan WP, Gur R. Toward the Next Generation of Negative Symptom Assessments: The Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):291-299. doi:10.1093/schbul/sbq104
22. Alphas L, Morlock R, Coon C, van Willigenburg A, Panagides J. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument. *Psychiatry Edgmont*. 2010;7(7):26-32. Accessed September 19, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922363/>
23. Østergaard SD, Lemming OM, Mors O, Correll CU, Bech P. PANSS-6: a brief rating scale for the measurement of severity in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(6):436-444. doi:10.1111/acps.12526
24. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res*. 2017;186:29-38. doi:10.1016/j.schres.2016.05.003
25. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247-251. doi:10.1016/0920-9964(90)90005-R
26. Hastings T. Extrapyramidal Symptom Scale (EPSS). Canadian Consortium for Early Intervention in Psychosis. 2016. Accessed April 21, 2025. <https://www.epicanada.org/epss>
27. Hastings T, Tibbo P, Williams R. Tool for Monitoring Antipsychotic Side Effects (tmas). Canadian Consortium for Early Intervention in Psychosis. 2016. Accessed April 21, 2025. <https://www.epicanada.org/tmas>
28. Sabe M, Kaiser S, Sentissi O. Physical exercise for negative symptoms of schizophrenia: Systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;62:13-20. doi:10.1016/j.genhosppsych.2019.11.002
29. Tzavakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update. *Pharmacol Ther*. 2015;153:135-147. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.06.008
30. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2010;197(3):174-179. doi:10.1192/bjp.bp.109.067710
31. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
32. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639. doi:10.1007/s00406-018-0869-3
33. Căpățînă OO, Micluța IV, Fădgyas-Stănculete M. Current perspectives in treating negative symptoms of schizophrenia: A narrative review (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):276. doi:10.3892/etm.2021.9707
34. Pappa S, Kalnias A, Maret J. Cariprazine for negative symptoms in early psychosis: a pilot study with a 6-month follow-up. *Front Psychiatry*. 2023;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1183912
35. Etcheopar-Etchart D, Yon DK, Wojciechowski P, et al. Comprehensive evaluation of 45 augmentation drugs for schizophrenia: a network meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2024;69. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102473
36. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;Volume 15:1525-1535. doi:10.2147/NDT.S201726
37. Klingberg S, Wölwer W, Engel C, et al. Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study. *Schizophr Bull*. 2011;37(suppl_2):S98-S110. doi:10.1093/schbul/sbr073
38. Solmi M, Croatto G, Piva G, et al. Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):354-368. doi:10.1038/s41380-022-01727-z
39. Cella M, Preti A, Edwards C, Dow T, Wykes T. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: A network meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2017;52:43-51. doi:10.1016/j.cpr.2016.11.009
40. Vita A, Barlati S, Ceraso A, et al. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(8):848-858. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0620
41. Hyde J, Carr H, Kelley N, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2709-2719. doi:10.1038/s41380-022-01524-8
42. Zierhut MM, Bernard RM, Turner E, Mohamad S, Hahn E, Bajbouj M. Electroconvulsive therapy for negative symptoms in schizophrenia: a literature review from 2000 to 2021. *Curr Psychol*. 2023;42(9):7512-7533. doi:10.1007/s12144-021-01989-w
43. Wolpe N, Chen S, Kirkpatrick B, et al. Longitudinal effect of clozapine-associated sedation on motivation in schizophrenia: naturalistic longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2023;223(1):295-297. doi:10.1192/bjp.2022.191
44. Miura I, Nosaka T, Yabe H, Hagi K. Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;24(3):200-215. doi:10.1093/ijnp/pyaa082

