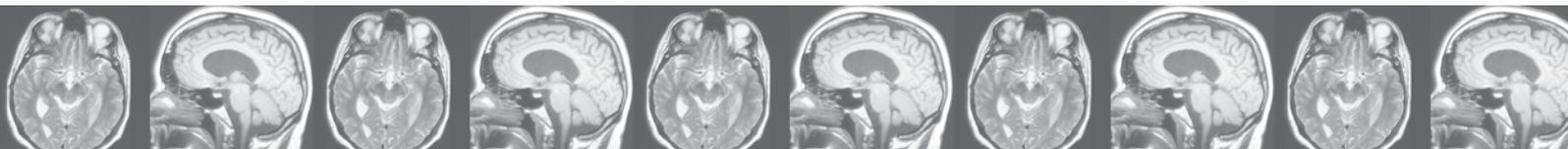


Moduler un traitement antipsychotique en schizophrénie: pourquoi, quand, comment?

L. Mallet, A. Masson, A. De Nayer, O. Pirson, B. Gillain, B. Delatte, M. Desseilles, M.A. Domken,
E. Stillemans, J. Detraux.



1.	Introduction	4
2.	Courbe dose-réponse d'un traitement antipsychotique	4
2.1.	Approche clinique	4
2.2.	Approche pharmacologique	7
3.	Courbe dose-effets secondaires d'un traitement antipsychotique	7
4.	Dosage antipsychotique et demi-vie	9
4.1.	Formes orales	9
4.2.	Formes parentérales retard	9
5.	Dosage antipsychotique en phase aiguë	11
5.1.	La neuroleptisation rapide	11
5.2.	Le titrage progressif du traitement antipsychotique	11
5.3.	Antipsychotiques en phase aiguë, dosage et traitement adjuvants	11
5.4.	Antipsychotiques en phase aiguë, dosage et sédation	12
6.	Réponse insatisfaisante aux antipsychotiques, dosage, délai de réponse	12
7.	Modulation de la dose antipsychotique en phase de maintien	12
7.1.	Modulation de la dose d'un antipsychotique en phase de maintien: réduire ou maintenir la dose pour prévenir une rechute?	13
7.2.	Rythme optimal de dégression de dose en phase de maintien	15
7.3.	Dose antipsychotique et phase de maintien: la pratique clinique	16
8.	Raisons spécifiques justifiant une modulation de la dose antipsychotique	17
8.1.	La comédication	17
8.2.	Le tabagisme	17
9.	Discussion	17
10.	Conclusion: propositions concernant une éventuelle modulation du traitement antipsychotique	18

1. Introduction

Le dosage est une variable clé dans l'optimisation de l'efficacité des antipsychotiques (APs) (1). Cependant, plusieurs décennies après l'introduction des APs, leur dosage optimal lors des diverses phases de traitement («phase aiguë», «phase de stabilisation» et «phase stable», les deux dernières étant parfois regroupées sous le vocable «phase de maintien») (2, 3) n'est pas encore fermement établi (4) et présente de nombreuses zones d'ombre en dépit des progrès de la recherche clinique.

Aux incertitudes de la recherche en la matière s'ajoutent les variabilités interindividuelles de la biodisponibilité d'un produit et/ou des courbes dose-réponse et dose-effets secondaires (la réponse à une dose donnée semble varier considérablement d'un patient à l'autre, et cela tant sur le plan de l'efficacité que sur celui des effets indésirables). L'extrapolation des données disponibles à la situation clinique particulière d'un individu s'avère dès lors complexe (5). De plus, la dose optimale est susceptible d'évoluer au cours de la maladie, et le traitement pharmacologique doit nécessairement être constamment réévalué et reconsidéré (6).

Mais pour quelles raisons adapter la posologie? Elles sont multiples. Citons entre autres une efficacité sous-optimale, les effets indésirables, la co-médication, le tabagisme, la rémission... Nous

proposons d'explorer les données scientifiques essentielles, ainsi que les facteurs cliniques et pharmacologiques qui peuvent, entre autres options, justifier une modulation du dosage d'un AP.

Décider de la dose adéquate d'un antipsychotique est un défi quotidien pour le psychiatre, confronté à des données parcellaires de la littérature.

2. Courbe dose-réponse d'un traitement antipsychotique

2.1. Approche clinique

L'utilisation judicieuse de tout agent pharmacologique passe par la compréhension de la courbe dose-réponse de cette molécule.

Au moins trois modèles de courbe sont proposés par la littérature pour les traitements antipsychotiques (**Figure 1**):

- A) une courbe dose-réponse de type linéaire;
- B) une courbe dose-réponse en cloche, qui forme la base du concept de fenêtre thérapeutique;
- C) une courbe dose-réponse sigmoïdale avec un plateau (ou asymptote horizontale), définie par deux valeurs: la «ED 50» ou dose effective médiane, et la «ED 85-ED 95» ou dose effective quasi maximale.

2.1.1. Courbe dose-réponse de type linéaire (Figure 1, courbe A)

Nombre d'auteurs ont proposé des tableaux d'équivalence de dose des différents APs. Les références les plus connues sont basées sur l'avis d'experts selon des enquêtes de Kane et al. (8), Buckley et al. (9), Simpson et al. (10) et Gardner et al. (11) (**Tableau 1**). Les différentes méthodologies visant à établir des équivalences de dose suggèrent de manière implicite un modèle de courbe dose-réponse de type linéaire. Cependant, la recherche a montré que le paradigme d'une relation dose-réponse linéaire n'est pas adapté pour la grande majorité, voire la totalité des APs (7).

2.1.2. Courbe dose-réponse en cloche (13,14) (Figure 1, courbe B)

Ce modèle pose que des doses trop faibles ou trop élevées d'AP donnent un moins bon résultat thérapeutique que des doses moyennes. Une dose plus forte peut entacher ou masquer l'efficacité (*efficacy/werkzaamheid*) du traitement antipsychotique par le développement d'effets secondaires dose-dépendants (par exemple les symptômes extrapyramidaux, la sédation ou «la zombification» du patient) («*neuroleptic-induced deficiency syndrome*») (= *effectiveness/doeltreffendheid, effectiviteit* ou *l'effet global du médicament sur la santé*). En tout état de cause, ce modèle a le mérite d'éveiller l'attention vis-à-vis de certains pièges dose-dépendants liés à l'utilisation des APs (5).

2.1.3. Courbe dose-réponse du type sigmoïde (Figure 1, courbe C et Figure 2)

Davis et Chen (7) proposent de décrire la courbe dose-réponse comme une fonction sigmoïde en utilisant comme paramètres descriptifs l'«ED 50» et l'«ED 85-ED 95» (**Figure 2**). Le terme ED est utilisé comme acronyme en anglais pour «*Equivalent Dose*» ou «Dose Équivalente». L'«ED 50», dose effective médiane, est la dose du produit qui soit apporte 50% de la réponse clinique, soit amène 50% des répondants à la réponse clinique définie. L'«ED 85-ED 95», dose effective quasi maximale («*near-maximal effective dose*»), est la

Figure 1: Courbes dose-réponse (d'après 7).

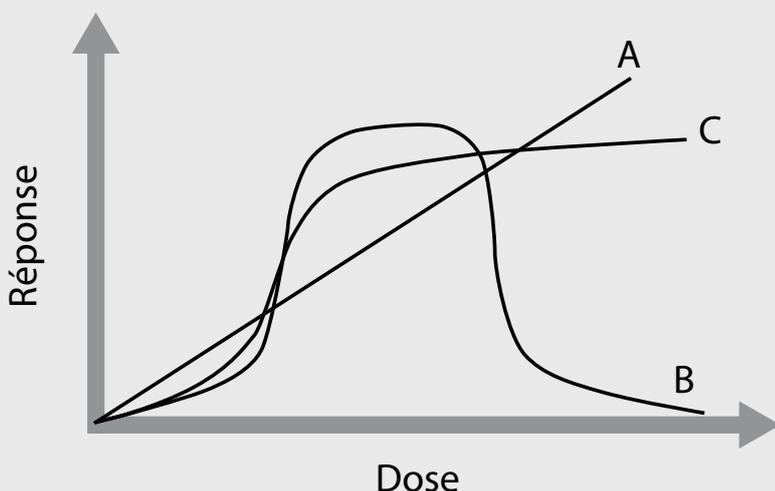


Tableau 1: Dose équivalente (mg/jour) des ASG et de l'halopéridol par voie orale selon l'avis des experts, utilisant la chlorpromazine 100mg/jour, l'olanzapine 20mg/jour ou la rispéridone 4mg/jour comme comparateurs (8-12).

Antipsychotique	Kane et al. (2003) Dose équivalente (mg/jour) des AP utilisant la rispéridone 4mg/jour comme comparateur (n = 49, consensus 90%)	Buckley et al. (2005) Dose équivalente (mg/jour) des AP utilisant la rispéridone 4mg/jour comme comparateur (n = 238, consensus 41-51%)	Simpson et al. (2006) Dose équivalente (mg/jour) des AP utilisant la rispéridone 4mg/jour comme comparateur	Gardner et al. (2010) Dose équivalente (mg/jour) des AP utilisant l'olanzapine 20mg/jour comme comparateur (n = 43, consensus 83%)	Patel et al. (2013) Dose équivalente (mg/jour) des AP utilisant la chlorpromazine 100mg/jour comme comparateur
Amisulpride	-	-	-	700	-
Aripiprazole	15	15 (41%)	-	30	7,5
Asénapine	-	-	-	-	-
Clozapine	350	-	-	400	-
Halopéridol	7,5	-	10	10	2
Olanzapine	15	15 (42%)	15	20	5
Palipéridone	-	-	-	9	-
Quétiapine	450	600 (51%)	600	750	75
Rispéridone	4	4	4	6	2
Sertindole	-	-	-	20	-
Sulpride	-	-	-	800	-

ASG = Antipsychotiques de seconde génération

dose du produit qui soit apporte 85 à 95% de la réponse clinique, soit amène 85 à 95% des répondeurs à la réponse clinique définie. Selon Davis et Chen, cette courbe s'applique pour de nombreux APs. Diverses revues et études (15-17) ont trouvé des résultats similaires à ceux de Davis et Chen (7).

Cette courbe dose-réponse permet de déterminer deux autres paramètres importants (18):

- la dose-seuil ou dose à partir de laquelle un effet apparaît;
- la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

Ces deux doses-limites encadrent les doses efficaces: à partir de la dose-seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, pour toute augmentation de dose, il y a une augmentation de l'effet pharmacologique. Plus la pente est forte (raide), plus une faible augmentation de dose entraîne une forte augmentation de l'effet. Pour des doses supérieures à la dose qui provoque l'effet maximal, le plateau de l'effet est atteint: l'augmentation de la dose n'entraîne généralement

pas d'augmentation de l'effet pharmacologique et s'avère donc rarement justifiée, d'autant qu'elle expose le patient à la survenue ou à l'aggravation d'effets indésirables dose-dépendants (18).

En sus de son utilité en clinique, soulignons l'importance de ce modèle

dans l'interprétation des études de non-infériorité contrôlées randomisées, et qui a pu contribuer à une polémique, qui ne semble pas clôturée, sur l'intérêt des antipsychotiques de seconde génération (ASG) par rapport aux neuroleptiques classiques (NL) (14,19).

Figure 2: Courbes dose-réponse: sigmoïdale avec un plateau (d'après 7).

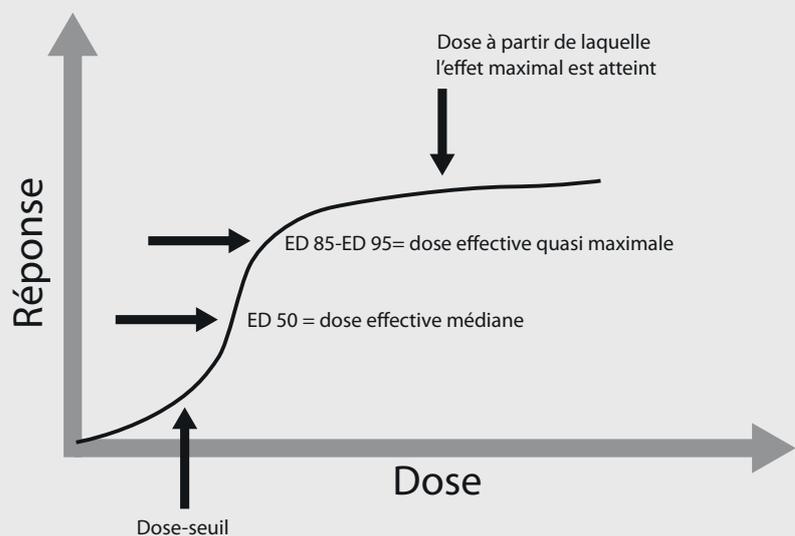
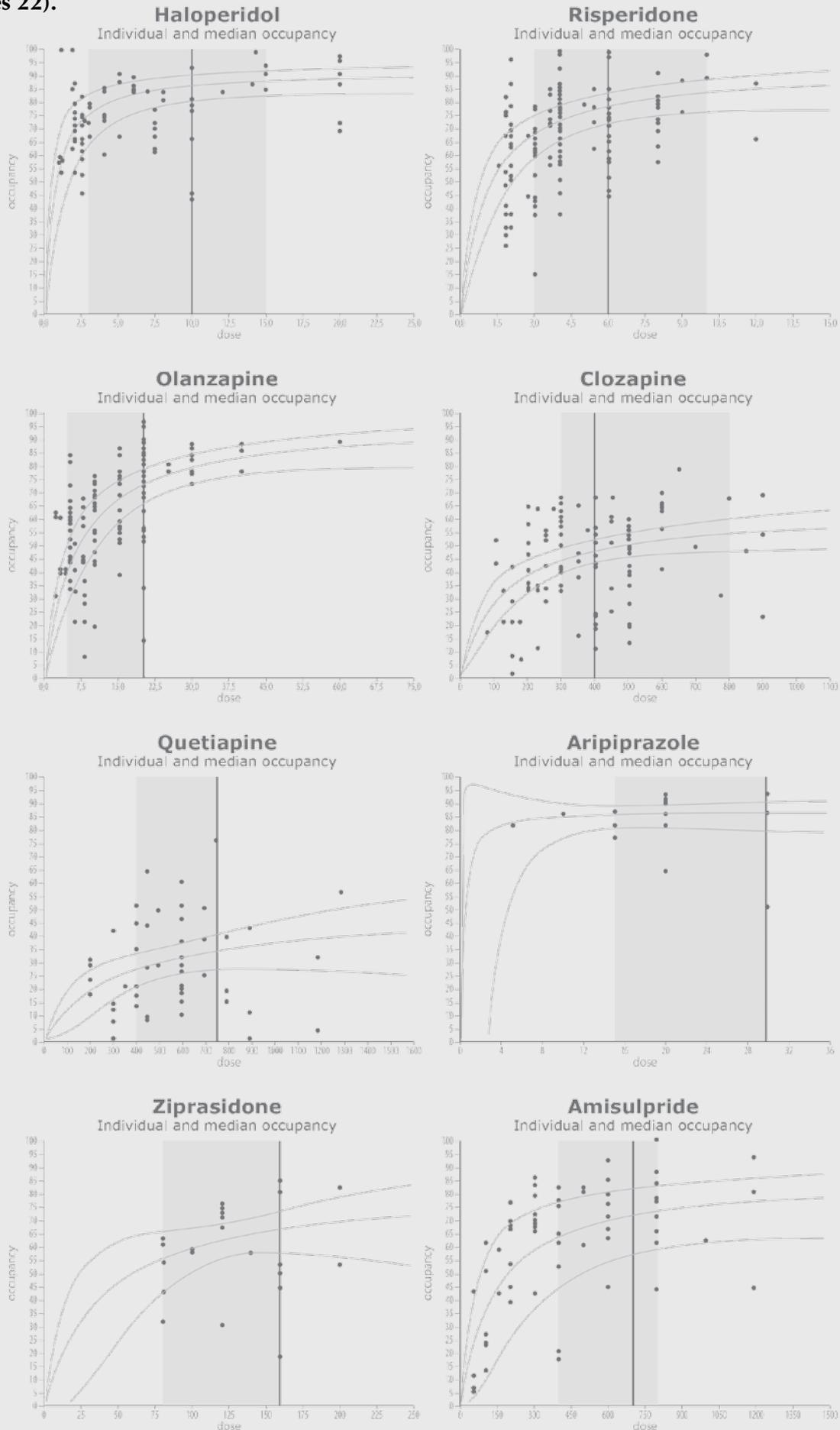


Figure 3: Occupation des récepteurs D2 du striatum à la tomographie par émission de positons (TEP) (d'après 22).



■ recommended dose range for multiple-episode patients WFSBP 2013 | "equivalent" dosing according to Gardner 2010, based on olanzapine 20mg

La recherche de la courbe dose-réponse est indispensable pour établir la relation entre posologie et effet thérapeutique (et effets indésirables) d'un antipsychotique. Bien que la courbe dose-réponse de type linéaire est un concept utile, elle s'avère peu judicieuse à l'usage. La courbe dose-réponse du type sigmoïde reflète l'effet sur les symptômes clés. La courbe dose-réponse en cloche exprime l'effet général qu'on observe sur la totalité des patients.

2.2. Approche pharmacologique

Kapur et Seeman (20) ont proposé une courbe dose-occupation des récepteurs D2, qui suppose l'antagonisme d'environ 60% des récepteurs D2 afin d'obtenir une réponse antipsychotique, et d'environ 80% des récepteurs D2 pour provoquer des symptômes extrapyramidaux. Cette courbe a été confirmée récemment par une méta-analyse de Lako et al. (21) pour 8 APs (halopéridol, rispéridone, olanzapine, clozapine, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone et amisulpride) (Figure 3). On remarquera toutefois que la clozapine et la quétiapine échappent à la règle de 60%.

Uchida et al. (22) ont encore montré que le taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux est corrélé au taux plasmatique d'antipsychotique, selon le même type de courbe que celle proposée par Kapur et Seeman (20). Ces auteurs ont dès lors proposé d'utiliser plus souvent les concentrations plasmatiques comme le reflet des taux d'occupation des récepteurs. Ceci permettrait de disposer de marqueurs objectifs pour déterminer les doses efficaces chez un individu, et pourrait s'avérer surtout utile lorsque la technique du «seuil neuroleptique» ou «seuil de symptôme extrapyramidal» (SSE) n'est pas applicable, e.a. pour des ASG tels que la quétiapine et la clozapine. Selon ces auteurs, les concentrations plasmatiques correspondant à la fenêtre thérapeutique (60%-78% de blocage D2) sont 10,5-38,2ng/ml pour la rispéridone, 13,9-43,6ng/ml

pour l'olanzapine, et 0,8-4,2ng/ml pour l'halopéridol, les symptômes extrapyramidaux apparaissant au-delà de cette fenêtre thérapeutique (22). Sparshatt et al. (23) ont trouvé une corrélation entre le taux d'occupation des récepteurs de type D2 et le taux plasmatique d'antipsychotique pour l'amisulpride, démontrant qu'une concentration plasmatique de 200ng/ml correspond à un taux d'occupation des récepteurs de type D2 striataux de 65%.

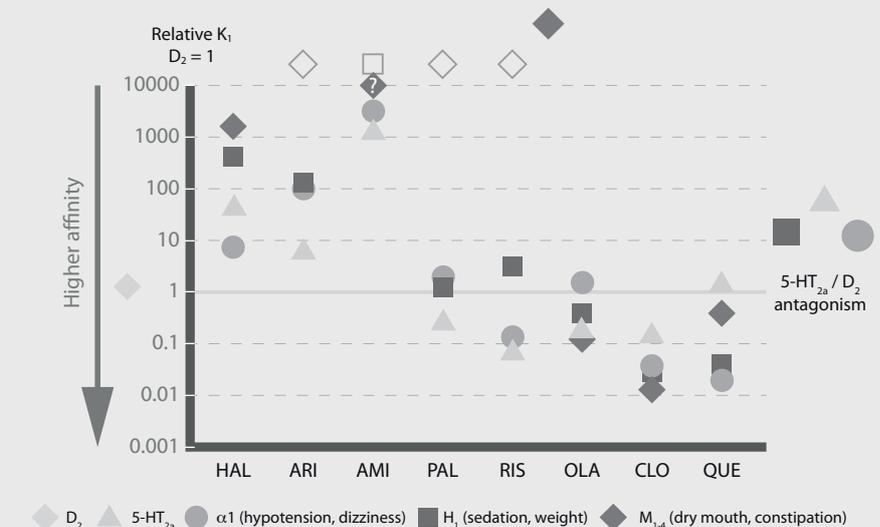
3. Courbe dose-effets secondaires d'un traitement antipsychotique

Les effets secondaires des APs sont très variés. Certains sont, à des degrés divers, clairement dose-dépendants (par ex. les symptômes extrapyramidaux, la constipation, la sédation), d'autres ne le sont guère ou se manifestent de façon idiosyncrasique (par ex. complications hépatiques avec la chlorpromazine, agranulocytose avec la clozapine...). Les effets secondaires métaboliques semblent dose-dépendants pour la clozapine et l'olanzapine, mais pas pour l'aripiprazole, l'amisulpride, la quétiapine et le sertindole (3, 25-38). Le caractère dose-dépendant d'un effet secondaire d'un AP peut dans une

Les études pharmacologiques, qui ont établi des rapports entre les concentrations plasmatiques (et/ou les doses) des antipsychotiques et leur capacité d'antagonisme des récepteurs D2, donnent des indications sur les dosages utiles de ces produits qui semblent confirmer les études cliniques à notre disposition, et suggèrent pour la plupart des antipsychotiques (avec l'exception d'aripiprazole) (24) une courbe dose-réponse sigmoïdale suivie d'un plateau.

certaine mesure être inféré sur base du rapport entre son affinité pour le ou les récepteurs impliqués dans cet effet secondaire et son affinité, ramenée à 1, pour le récepteur D2, principal récepteur ciblé pour obtenir une efficacité antipsychotique. Si l'affinité de la molécule pour un récepteur responsable d'un effet secondaire est supérieure à son affinité pour le récepteur D2, cette molécule va saturer en priorité ces récepteurs, avant de saturer les récepteurs D2 (Figure 4). Il y a dès lors peu de chance qu'une diminution de dose de la molécule incriminée puisse contrôler

Figure 4: Affinité des antipsychotiques pour les récepteurs et effets secondaires (d'après 39).



K₁ = concentration of drug required to bind to 50% of the receptors in vitro (i.e. lower number equals stronger receptor affinity/binding). ARI: aripiprazole; AMI: amisulpride; HAL: haloperidol; PAL: paliperidone; RIS: risperidone; OLA: olanzapine; CLO: clozapine; QUE: quetiapine

Adapted from Deleon, Clinical Therapeutics, 26(5), 2004 and Correll, Eur Psychiatry, 25(Suppl 2), 2010

Tableau 2a: Valeurs des demi-vies des ASG et NL (forme orale) (5,15,23,39,41-56).

Antipsychotique	Temps de demi-vie (heures)	Références	Tmax (pic des concentrations plasmatiques) (heures)	Références	Intervalle entre les administrations d'augmentation progressive de la dose (jours)
Risperidone	2-3/22-24*	(Correll, 2010; Preskorn, 2012; insert leaflet Risperdal®; résumé des caractéristiques du produit 07/2014; communication personnelle Janssen Beerse)	1-2	(Résumé des caractéristiques du produit 07/2014)	7 (mais une grande variabilité) (Sheehan et al., 2012) 5-7(Correll, 2010)
Quétiapine IR	6 6-7 7	(Preskorn, 2012; insert leaflet Seroquel®) (Correll, 2010) (Résumé des caractéristiques du produit 09/2013)	1,5	(http://www.drugs.com/ppa/quetiapine-fumarate.html , la date du dernier accès au site: 01/12/2014)	3 (mais une grande variabilité) (Sheehan et al., 2012)
Clozapine	12	(Correll, 2010; Preskorn, 2012; insert leaflet Clozaril®; résumé des caractéristiques du produit 01/2014)	2,1	(Résumé des caractéristiques du produit 01/2014)	5-7(Correll, 2010)
Amisulpride	12	(Sparshatt et al., 2009; Correll, 2010; insert leaflet Solian®; résumé des caractéristiques du produit 09/2013)	Deux pics d'absorption 1 et 3 à 4	(Résumé des caractéristiques du produit 10/2010)	5-7
Halopéridol	20-24 24 25,6	(Correll, 2010) (Insert leaflet Haldol®; résumé des caractéristiques du produit 05/2011) (Sheehan et al., 2012)	2-6	(Résumé des caractéristiques du produit 05/2011)	7 (Sheehan et al., 2012) 5-7 (Correll, 2010)
Zuclopenthixol	20	(Insert leaflet Clopixol®; résumé des caractéristiques du produit 03/2012)	4	(https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/Preparaatteksten/Z/zuclopenthixol.asp https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/Preparaatteksten/Z/zuclopenthixol.asp , la date du dernier accès au site: 01/12/2014)	5-7
Palipéridone ER	18 21/30* 23	(Preskorn, 2012) (Correll, 2010) (Sheehan et al., 2012) (Insert leaflet Invega®; résumé des caractéristiques du produit 03/2012)	24	(Résumé des caractéristiques du produit 05/2014)	5-7 (Correll, 2010)
Asenapine	24	(Preskorn, 2012; Citrome, 2013; insert leaflet Sycrest®; résumé des caractéristiques du produit, date pas mentionnée)	0,5-1,5	(Notices du produit, la date du dernier accès au site: 01/12/2014)	5-7 (Correll, 2010)
Quétiapine XR	24	(Correll, 2010)	6	(http://www.drugs.com/ppa/quetiapine-fumarate.html , la date du dernier accès au site: 01/12/2014)	
Olanzapine	30 33 32-33	(Correll, 2010; Preskorn, 2012; Sheehan et al., 2012; insert leaflet Zyprexa®) (Bishara et al., 2013) (Résumé des caractéristiques du produit, date pas mentionnée)	5-8	(Notices du produit, la date du dernier accès au site: 01/12/2014)	7 (Sheehan et al., 2012) 5-7(Correll, 2010)
Sertindole	53-102 48-96 72	(Correll, 2010) (Insert leaflet Serdolect®) (Résumé des caractéristiques du produit, 03/2014)	10	(Résumé des caractéristiques du produit, 03/2014)	10-14 (Correll, 2010)
Aripiprazole	50-72 75/146*	(Correll, 2010) (Preskorn, 2012; insert leaflet Abilify®; résumé des caractéristiques du produit, 03/2014)	3-5	(Résumé des caractéristiques du produit, 03/2014)	7 (Sheehan et al., 2012) 10-14 ou plus tôt (Correll, 2010)

* demi-vie pour les métaboliseurs rapides (normal)/lents pour l'enzyme CYP2D6

l'effet secondaire sans compromettre l'efficacité antipsychotique (39).

4. Dosage antipsychotique et demi-vie

4.1. Formes orales

L'ajustement posologique d'un AP est fonction de diverses variables, dont la demi-vie de l'AP. Celle-ci conditionne, d'une part, le nombre de prises quotidiennes et, d'autre part, le délai nécessaire pour atteindre les concentrations à l'équilibre (en règle générale atteint après 5 demi-vies) (39), et donc, pour les formes orales, le délai entre chaque ajustement de traitement. L'aripiprazole et le sertindole sont les ASG dont la demi-vie est la plus longue, à savoir 75-146 heures pour l'aripiprazole et 53-102 heures pour le sertindole. Cela signifie que l'état d'équilibre avec ces ASG n'est pas atteint avant 2 semaines (5 demi-vies pour atteindre l'état d'équilibre $\times 75-146h = 375-730h$, soit 15-30 jours pour l'aripiprazole; 5 demi-vies pour atteindre l'état d'équilibre $\times 53-102h = 265-510h$, soit 11-21 jours pour le sertindole) (40). Avec l'aripiprazole et le sertindole il faudrait laisser s'écouler 10-14 jours entre chaque modulation

de dose. Les APs dont la demi-vie est nettement plus brève (7-12 heures), tels que la quétiapine, parviendront à l'état d'équilibre beaucoup plus rapidement [5 demi-vies pour atteindre l'état d'équilibre $\times 7-12h = 35-60h$, soit 1-2 jour(s)]. L'adaptation posologique peut donc se faire plus rapidement (39). Les valeurs des demi-vies des principaux ASG et NL (forme orale) figurent dans le **tableau 2a**.

Pour les formes orales des APs, la caractéristique essentielle déterminant la pharmacocinétique d'un produit est sa demi-vie.

Ce tableau laisse entrevoir que la demi-vie d'élimination varie considérablement selon les molécules. De fait, l'instauration d'un AP à longue demi-vie s'avère plus complexe à gérer dans des situations nécessitant une réponse relativement rapide, et nécessite une progressivité importante en cas de

switch, particulièrement si l'AP initial est à demi-vie courte (39). Par contre, la demi-vie plus longue présente l'avantage d'une meilleure stabilité pharmacocinétique en cas d'oubli. En effet, lorsque la demi-vie d'un AP est brève, l'oubli d'une dose ou deux peut entraîner une intensification des symptômes (39, 57).

4.2. Formes parentérales retard

Les formes parentérales retard d'APs ont l'avantage, par rapport aux formes orales, de garantir des taux sériques de principe actif moins fluctuants et d'assurer une délivrance médicamenteuse continue et une certitude quant à l'adhésion au traitement (58). Du fait de la réduction des variations quotidiennes des taux plasmatiques, ce type de produit permet d'améliorer l'effectivité et la tolérance clinique (59), et d'éviter les chutes brutales des taux en fin de dose (60). De plus, les avantages des formes injectables à action prolongée d'APs ont été démontrés chez les patients atteints de schizophrénie (61, 62) ou de trouble bipolaire (63), ainsi que chez les patients ayant un premier épisode (64-66) ou double diagnostic (67), par de nombreuses études contrôlées (68) ou

Tableau 2b: Valeurs des demi-vies des ASG et NL (39,43,71-78).

Antipsychotique	Temps de demi-vie (jours)	Références	Tmax (jours)	Références
Rispéridone à action prolongée	4-6*	(Gefvert et al., 2005; Sheehan et al., 2012; insert leaflet Risperdal Consta®)	32	(Communication personnelle Janssen Beerse)
Halopéridol décanoate	21	(Sheehan et al., 2012; insert leaflet Haldol decanoas®; résumé des caractéristiques du produit, 02/2014)	1 (le plus souvent) ≤ 7 (toujours)	(Résumé des caractéristiques du produit, 02/2014)
Brompéridol décanoate	25	(insert leaflet Impromen decanoas®; résumé des caractéristiques du produit, 07/2014)	≤ 6	(Résumé des caractéristiques du produit, 07/2014)
Olanzapine pamoate	30	(Heres et al., 2014; Sheehan et al., 2012; insert leaflet Zypadhera®)	4	(Sheehan et al., 2012)
Palmitate de palipéridone	25-49	(Sheehan et al., 2012; insert leaflet Xeplion®)	13	(http://www.drugs.com/ppa/paliperidone.html ; Sheehan et al., 2012)

* demi-vie après une situation de *steady-state* (4-5 semaines après la dernière injection)

naturalistiques (69), soulignant que leur emploi réduisait les rechutes et la fréquence et la durée des hospitalisations (70), avec des bénéfices démontrés en termes d'efficacité, mais aussi de tolérance, par rapport aux formes orales.

Les valeurs des demi-vies des principaux ASG et NL (forme parentérale retard) figurent dans le **tableau 2b**. Toutefois, pour les formes retard, intégrer les demi-vies à un usage clinique rationnel n'est pas aussi simple que pour les formes orales. En effet, si le Tmax des formes orales se compte en heures, le Tmax des formes parentérales retard se compte en jours, voire en semaines, reflétant la libération, plus ou moins prolongée et progressive, voire différée (e.a rispéridone à action prolongée), du produit dans l'organisme.

Aussi, pour les APs de longue durée, existe-t-il des différences en temps de demi-vie, mais les implications sont différentes de celles des formes orales. En premier lieu, il ne paraît pas utile d'adapter la dose avant le moment de la prochaine administration prévue. Deuxièmement, comme pour les produits oraux, une situation de *steady-state* ne s'installera qu'après plusieurs administrations. N'oublions cependant pas que le *steady-state* n'est qu'une stabilité virtuelle, indiquant

que la moyenne entre pics et creux du profil des taux sanguins est une ligne horizontale. Le pic sera présent après quelques jours et le restant de la période d'activité sera représenté par une diminution graduelle.

Au début d'un traitement, le taux sanguin moyen maximal ne sera atteint qu'après 4-5 administrations. Dans le cas du palmitate de palipéridone, cet effet progressif est neutralisé par l'utilisation du schéma d'initiation. Si des effets indésirables s'annoncent dont on peut supposer qu'ils sont dépendants de la dose, il est prudent de diminuer la dose suivante. En cas d'efficacité inadéquate sérieuse, il est prudent d'augmenter la dose, mais si ce manque d'efficacité n'est que relatif, on peut envisager d'attendre la situation de *steady-state*.

Une fois le *steady-state* atteint, il y a deux façons de manipuler le profil pharmacocinétique: la dose en soi ou l'intervalle d'injection. Les deux tactiques auront des influences aussi bien sur les pics sanguins que sur les creux, mais une adaptation de la dose aura généralement plus d'effet sur les pics, tandis qu'une adaptation de l'intervalle aura surtout un effet sur les creux.

Si un effet indésirable nouveau se produit, il est recommandé de d'abord

investiguer d'autres explications que le produit en question. Il est évident qu'une diminution de la dose ne peut être envisagée que si cet effet est censé être dose-dépendant. Un effet immédiat de cette diminution ne peut être espéré. Si un manque d'efficacité est observé, il sera relatif puisque le traitement à cette dose est déjà bien en cours. Si ce manque est observé pendant toute la durée de l'intervalle d'administration, une augmentation de la dose d'un cran est logique. Si le manque est surtout observé à la fin de cet intervalle, une diminution de l'intervalle est préférable. Tenez compte du fait que dans ce cas, un nouveau *steady-state* ne s'installera pas aussitôt.

Bien que logiques, beaucoup de ces suggestions n'ont jamais été testées dans des vraies études structurées à cette intention et sont donc «*off label*» (79).

Le cas de la rispéridone à action prolongée est spécifique: étant donné sa formulation dans les microsphères, toute adaptation ou tout début de posologie est retardé de 3 semaines, donc n'est pas encore visible à la prochaine administration 2 semaines après. Le profil avec 3 semaines de retard, suivi par 2 semaines de montée en taux plasmatique, puis 2 semaines de diminution, implique que le chiffre de demi-vie est

Tableau 3: Dosage recommandé pour initier un traitement antipsychotique selon CPA 2005 et WFSBP 2013 (3, 80, 81).

Agent	Dose départ (mg)	Titration (mg 1 à 2x /semaines)	Doses cibles usuelles (mg)	Dose max rec. (mg)
Rispéridone	0,5 - 1 (CPA) 1-2 (WFSBP)	0,5 - 1	2 - 6 (CPA) 1-4 / 3-10 (WFSBP)	8 (CPA) 16 (WFSBP)
Olanzapine	5 - 10 (CPA) 5-10 (WFSBP)	2,5 - 5	10 - 20 (CPA) 5-15 / 5-20 (WFSBP)	20 (CPA) 20 (WFSBP)
Quétiapine	100 (CPA) 50 (WFSBP)	100 /jour	600 (CPA) 300-600 / 400-750 (WFSBP)	800 (CPA) 750 (WFSBP)
Clozapine*	12,5 - 25 (CPA) 25 (WFSBP)	25 - 50 (/jour?)	300 - 600 (CPA) 100-250 / 300-800 (WFSBP)	900 (CPA) 900 (WFSBP)
Ris Consta	25mg/2 sem. (CPA)	12,5mg/ 4 - 8 sem.	25- 37,5 / 2 sem. (CPA) 25 / 25-50 (WFSBP)	50g/2sem. (CPA)

D'après:

- Guidelines of Canadian Psychiatric Association (CPA, 2005)
- Guidelines World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, Hasan et al. 2013)
- Clozapine*: un essai adéquat devrait comprendre une période d'au moins 8 semaines avec des taux plasmatiques de clozapine d'au moins 350-400µl (Schulte 2003)

insuffisant à lui seul pour prédire la durée d'action. L'effet de chaque adaptation de posologie ne sera potentiellement observable qu'après un délai d'au moins 4 à 5 semaines.

La pharmacocinétique des formes parentérales retard d'antipsychotiques doit tenir compte non seulement de la demi-vie, mais aussi du Tmax.

5. Dosage antipsychotique en phase aiguë

Divers organismes (**Tableau 3**) proposent des recommandations pour le dosage des APs, tant pour l'initiation que pour les doses cibles usuelles.

Quarante années d'utilisation des NL ont conduit à proposer deux types de stratégie de traitement en phase aiguë: la neuroleptisation rapide versus la titration progressive du traitement antipsychotique. Ces deux stratégies ont aussi été décrites ou promues pour l'utilisation des ASG.

5.1. La neuroleptisation rapide

L'utilisation de cette stratégie, en cas d'agitation par exemple, consistait à administrer d'emblée une dose de charge élevée du traitement antipsychotique (type 20mg d'halopéridol par jour), puis de diminuer cette dose après quelques jours (82). Cette stratégie repose sur l'espoir d'un effet sédatif, voire d'une efficacité antipsychotique plus rapide. La confusion entre l'effet calmant/sédatif (peu spécifique, rapide?) sur la dimension excitatoire, voire l'anxiété, et l'effet antipsychotique (spécifique, progressif?) pourrait être à l'origine de l'utilisation pendant de nombreuses années de cette stratégie, et des dérives potentielles de celle-ci (7). Un large consensus dans les revues (e.g. 7 et 29) et dans les recommandations (e.g. 2, 83-85) permet de dire que des doses massives d'APs pour l'obtention d'une «neuroleptisation rapide» ne

procurent aucun avantage par rapport à des doses standard pour le traitement initial et qu'elles peuvent être associées à un plus grand risque de symptômes extrapyramidaux. De ce fait, cette stratégie n'est pas recommandée dans le traitement de la phase aiguë chez des sujets souffrant de schizophrénie.

5.2. Le titrage progressif du traitement antipsychotique

Le titrage progressif de la dose d'un AP constituerait la stratégie la plus adéquate. Ce titrage peut s'appuyer, pour nombre d'entre eux (NL, rispéridone, amisulpride), sur la stratégie dite du SSE, concept décrit par Haase en 1961 et développé par McEvoy dans les années 1980 et 1990. Cette stratégie propose une titration progressive de l'AP avec monitoring de la tolérance extrapyramidale du produit. Elle suppose l'abstention de traitement anticholinergique prophylactique et peut-être facilitée, entre autres mesures, par l'adjonction initiale de benzodiazépines (BZD). L'apparition de signes extrapyramidaux, même discrets, justifie l'arrêt de la titration et invite le clinicien à attendre l'effet, généralement progressif, du traitement antipsychotique. Il semble que la recherche de la dose antipsychotique efficace pour un patient déterminé est plus facile dans le cadre d'une titration progressive, s'appuyant sur la technique du SSE, que dans le cadre d'une titration dégressive (82).

5.3. Antipsychotiques en phase aiguë, dosage et traitement adjuvants

Une alternative susceptible de favoriser la titration progressive du traitement antipsychotique est de contrôler en aigu les dimensions impulsivité/hostilité, anxiété et troubles du sommeil par des BZD (86, 87). Le lorazépam est la molécule de référence la plus citée, à des doses pouvant aller jusque 6,25mg à 10mg par jour. La programmation d'emblée d'un titrage dégressif des BZD sur quelques jours à semaines limitera le risque de prescription excessive. Des traitements anti-impulsifs complémentaires, surtout thymorégulateurs, sont aussi proposés comme stratégie de 3^e ou 4^e ligne, à titre généralement transitoire, suivis d'un titrage dégressif program-

mé sur quelques semaines à quelques mois une fois la réponse escomptée obtenue. Cette stratégie anxiolytique et anti-impulsive alternative est proposée par de nombreux algorithmes thérapeutiques et guidelines récents (83, 88...). Si, en présence de symptômes psychotiques sévères, on sera tenté d'utiliser une dose d'antipsychotique initiale plus forte et un ajustement posologique plus rapide, il est cependant erroné de croire que l'acuité et l'intensité des symptômes justifient systématiquement une «dose de charge» importante (89).

Il convient de noter que certains auteurs estiment que l'adjonction de BZD risque de fausser le jugement concernant la dose antipsychotique efficace pour un patient déterminé (90, 91). A contrario, notons que les BZD restent le traitement de référence de la catatonie (particulièrement en cas de trouble schizo-affectif ou de trouble affectif) (92-95). En tout état de cause, l'ajout des BZD à l'AP n'augmenterait pas l'efficacité antipsychotique dans la prise en charge des psychoses schizophréniques, selon une méta-analyse récente (96). L'adjonction de BZD serait donc à réserver à la phase aiguë, pour le contrôle à court terme de la salience émotionnelle et comportementale des symptômes psychotiques, dans l'attente d'une réponse au traitement antipsychotique. Enfin, rappelons que l'injection simultanée d'olanzapine intramusculaire et de BZD parentérale est déconseillée en raison de la survenue potentielle d'une sédation excessive, d'une dépression cardio-respiratoire et, dans de rares cas, de décès (97, 98).

Il n'y a sans doute pas de stratégie antipsychotique sans faille en phase aiguë, mais bien des situations cliniques qui requièrent un monitoring rigoureux quant aux avantages et inconvénients de la stratégie adoptée. Atteindre trop progressivement la dose efficace est susceptible de différer la réponse attendue ou de ne pas protéger le patient suffisamment des complications aiguës, même si des stratégies alternatives (e.a BZD, anti-impulsifs, mesures non pharmacologiques) sont disponibles. A contrario, se situer très rapidement à la limite supérieure de l'éventail posologique majore le risque d'intolérance,

et donc de non-adhésion. En conséquence, on peut devoir se priver d'un traitement qui aurait pu se révéler efficace si on avait ajusté la posologie un peu plus progressivement (60).

5.4. Antipsychotiques en phase aiguë, dosage et sédation

Recherchée ou non, une certaine sédation liée au traitement antipsychotique peut être observée dès les premiers moments de la prise en charge, voire apparaître ultérieurement. Celle-ci peut être considérée par le patient comme ayant un impact négatif sur sa qualité de vie et/ou devenir un obstacle à une resocialisation et à l'adhésion au traitement. Cette situation pourra conduire, après réduction des éventuelles médications associées, à réduire le traitement antipsychotique par paliers successifs, au risque de descendre en dessous de la «dose minimale efficace» (DME) et de diminuer le pouvoir antipsychotique de la médication. C'est pour éviter cette situation qu'on préférera ajuster le traitement progressivement, si possible en impliquant le patient dans une recherche de la DME (voir plus loin) (60). Une autre manière d'éviter ce problème est de choisir un AP non sédatif dès le début, quitte à le combiner avec une BZD ou un autre sédatif, afin de permettre une gestion séparée de l'incisivité et de la sédation.

L'halopéridol IM a longtemps été considéré comme NL de choix pour le traitement de l'agitation aiguë (99, 100). Cependant, de sérieux effets secondaires ont été décrits qui incluent, outre le syndrome extrapyramidal, des cas de torsades de pointes liées à un allongement du QTc (100, 101). Le lorazépam, l'olanzapine IM et l'aripiprazole IM ont démontré une efficacité comparable ou supérieure à l'halopéridol IM dans le traitement de l'agitation (100, 102-105) et des symptômes extrapyramidaux moins fréquents (106). Bien que les recommandations récentes plaident pour l'usage des ASG sous forme orale (avec les formes parentérales des ASG comme alternatives) dans le traitement pharmacologique aigu de l'agitation psychotique (100), ils sont utilisés dans seulement un tiers des cas (99).

6. Réponse insatisfaisante aux antipsychotiques, dosage, délai de réponse

Près d'un tiers des patients atteints de schizophrénie montre une réponse partielle au traitement (107). Un nombre important d'études et des méta-analyses ont démontré que la clozapine est supérieure aux NL et à d'autres ASG dans le traitement des schizophrénies résistantes (108-112). Malgré cette évidence, de nombreuses observations naturalistiques ont montré que nombre de patients font l'objet, en cas de réponse insatisfaisante, de stratégies qui ne sont généralement pas prônées dans les recommandations de pratique clinique, telles que la prescription d'un AP à une dose plus élevée que la dose recommandée et/ou l'association avec un autre AP (polymédication antipsychotique) (107, 113) (au risque d'accroître les effets indésirables ainsi que les coûts, dans l'espoir d'un bénéfice non démontré). Citrome, dans un update de son article de 2005 (114), constate entre 1997 et 2010 une proportion croissante (jusqu'à 55%) de patients traités par certains ASG à des doses élevées, soit olanzapine (> 20mg) et quétiapine (> 750mg), et une proportion plutôt décroissante (environ 10%) d'autres ASG telles que la rispéridone (> 8mg) et l'aripiprazole (> 30mg), en dépit de l'absence d'intérêt démontrable dans les diverses études ayant comparé pour ces molécules l'efficacité de différents dosages.

Les études n'étant le reflet que de réalités «moyennées», on ne peut exclure que certains patients aient besoin, pour de multiples raisons, d'une plus haute dose que préconisée dans les monographies pour obtenir une réponse clinique adéquate. La prescription de doses supérieures aux recommandations d'usage n'est certainement pas à prohiber, mais c'est sa fréquence, ainsi que celle de la polymédication qui doit nous interpeller.

Diverses études (107, 115-124) ont montré qu'une amélioration dans les 2 premières semaines du traitement antipsychotique (voire 4 semaines dans les cas de troubles psychotiques sévères) (126) est déjà prédictive d'une

réponse favorable ultérieure. En cas de réponse clinique insuffisante après une durée d'au moins 2-4 semaines «à dose efficace», Leucht et al. (107) proposent de se poser certaines questions. Elles concernent l'adhésion, la posologie [trop faible, trop élevée, modifiée par des interactions pharmacocinétiques ou une prise en compte inadéquate de la demi-vie du produit (ou des produits en cas de switch...)]. La réponse à ces questions peut conduire à une stratégie d'augmentation de la dose, pendant par exemple 2 semaines, en cas d'efficacité insuffisante, ou à un switch.

En règle générale, si la réponse d'un individu à un produit n'est pas connue, on titrera progressivement un traitement antipsychotique sous forme orale au sein de sa fourchette de recommandations posologiques et à des intervalles proportionnels à la demi-vie. L'anxiolyse sera favorisée le cas échéant par une prescription de benzodiazépines, dont un schéma dégressif sera d'emblée programmé. Le dosage optimal sera déterminé en tenant compte de l'apparition d'un seuil neuroleptique (pour les antipsychotiques susceptibles d'être titrés selon cette méthode), mais aussi de la tolérance générale et bien entendu de l'efficacité. En l'absence d'amélioration dans les 2 à 4 semaines, l'augmentation de la dose (à condition que le «seuil neuroleptique» ne soit pas déjà atteint), le «switch», voire la potentialisation pourront être envisagés après réévaluation rigoureuse de la situation.

7. Modulation de la dose antipsychotique en phase de maintien

Les mois suivant un épisode aigu constituent la «phase de maintien» du patient psychotique. Les enjeux potentiellement dose-dépendants du traitement antipsychotique au cours de cette

Tableau 4: Avis des experts concernant la diminution de l'antipsychotique en phase stable (8).

		Diminueriez-vous la dose après quelques mois si le patient est stable?				Dans l'affirmative, quelle dose cible journalière moyenne utiliseriez-vous? (mg/jour)	
		Oui N (%)		Non N (%)		Moyenne (DS)	
ASG	Aripiprazole	9	(22%)	32	(78%)	12,9	(2,7)
	Clozapine	15	(34%)	29	(66%)	303,3	(66,7)
	Olanzapine	19	(41%)	27	(59%)	11,5	(3,4)
	Quétiapine	13	(29%)	32	(71%)	380,8	(131,6)
	Rispéridone	22	(49%)	23	(51%)	3,1	(0,8)
	Ziprasidone	12	(28%)	31	(72%)	85,5	(31,1)
NL	Chlorpromazine	26	(59%)	18	(41%)	307,4	(122,2)
	Fluphénazine	24	(57%)	18	(43%)	5,9	(2,7)
	Halopéridol	27	(60%)	18	(40%)	5,5	(2,3)
	Perphénazine	22	(52%)	20	(48%)	16,4	(7,4)
	Thioridazine	23	(53%)	20	(47%)	260,9	(105,5)
	Thiotixène	22	(54%)	19	(46%)	12,5	(5,4)
	Trifluopérazine	22	(52%)	20	(48%)	12,4	(7,1)
	Décanoate de fluphénazine (mg/2-3 semaines)	16	(41%)	23	(59%)	17,1	(9,6)
	Décanoate d'halopéridol	17	(43%)	23	(58%)	84,5	(43,2)

phase sont le «maintien» de la réponse jugée satisfaisante, la résolution symptomatique, la «prévention des rechutes» et l'optimisation du «fonctionnement» et de la tolérance au traitement antipsychotique.

Soulignons d'emblée certaines difficultés liées à l'interprétation des études cliniques concernant la modulation de la dose d'un AP en phase de maintien:

- la plupart des données disponibles dans la littérature sont issues de l'utilisation des NL (5, 6). Ces données doivent être réinterprétées en fonction de l'utilisation prédominante actuellement des ASG (5);
- les études de réduction de doses en phase de maintien ne précisent pas toujours la stratégie de traitement initiale en phase aiguë, stratégie qui va largement conditionner les processus qui auront lieu en aval. Or, nombre de données proviennent d'une époque où des doses supra-thérapeutiques étaient fréquemment utilisées,

alors qu'une stratégie de titration progressive ou encore de SSE est généralement considérée comme plus judicieuse (5).

7.1. Modulation de la dose d'un antipsychotique en phase de maintien: réduire ou maintenir la dose pour prévenir une rechute?

«Convient-il de moduler le dosage du traitement antipsychotique jugé efficace en phase (sub)aiguë?» (5). Il n'existe pas de consensus à ce sujet (127) et probablement pas de réponse univoque, comme le démontre, par exemple, l'«Expert Consensus Guideline Series for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders» (8) qui interrogait un panel de 47 experts. Le **tableau 4** laisse entrevoir que les experts semblent plus enclins à diminuer le traitement par NL que par ASG pendant la phase stable, chez un patient qui est traité au décours de la phase aiguë par une dose d'antipsychotique jugée moyenne par l'expert. En l'absence de motivation

précise à une diminution du traitement dans la vignette clinique présentée, on peut s'interroger sur les motifs des cliniciens qui ont choisi de diminuer la dose du traitement antipsychotique, et sur ce qui explique les différences entre les différents APs proposés.

Selon les recommandations de l'American Psychiatric Association (APA) (2), le traitement qui a été titré à une dose supérieure au SSE doit être diminué jusqu'à la DME, définie comme étant la dose la plus basse qui peut contrôler les symptômes à un degré satisfaisant (donc la dose d'antipsychotique suffisante pour prévenir les rechutes) avec un minimum d'effets secondaires (~Haase) (128, 129). Pour la plupart des NL et nombre d'ASG, l'APA recommande une dose qui se situe aux alentours du SSE (c'est-à-dire la dose qui induit des effets secondaires extrapyramidaux associés à une rigidité minimale détectable à un examen physique), des études indiquant que des doses supérieures ne sont généralement

Tableau 5: Recommandations concernant une réduction de dose après la phase (sub)aiguë (3,80,130,133,134,137-143).

	Réduction de dose en phase de maintien (en comparaison avec la phase (sub)aiguë)					
	Antipsychotiques en général		NL		ASG	
	Recommandation	Dose	Recommandation	Dose	Recommandation	Dose
WFSBP (2013)	Partiellement recommandé	NM	Partiellement recommandé	A l'équivalent de <600mg/jour de chlorpromazine	Non recommandée	Mentionnée dans le tableau
NICE (2013)	NM	NM	NM	NM	NM	NM
BAP (2011)	Non recommandée	Devra être donnée suivant l'intervalle recommandé	NM	NM	NM	NM
Leucht et al. (2011)	Non recommandée	Conservation des doses administrées durant la phase aiguë	NM	NM	NM	NM
Taylor et al. (2009)	NM	NM	Partiellement recommandée	A l'équivalent de < 8mg/jour de halopéridol	Non recommandée	Doses efficaces en phase (sub)aiguë
PORT (2009)	NM	NM	Recommandée	A l'équivalent de 300 à 600mg/jour de chlorpromazine	Non recommandée	Dose effective pour réduire les symptômes psychotiques positifs en phase (sub)aiguë
TMAP (2008)	Partiellement recommandée	NM	NM	NM	NM	NM
RANZCP (2005)	NM	NM	NM	NM	NM	NM
CPA (2005)	NM	NM	Partiellement recommandée	A l'équivalent de 300 à 600mg/jour de chlorpromazine	Partiellement recommandée	Devra être donnée suivant l'intervalle recommandé
APA (2004)	Partiellement recommandée	NM	Recommandée	Autour du seuil du symptôme extrapyramidal	Non recommandée	Doses qui sont encore nettement inférieures au seuil SSE
IPAP (2004)	Partiellement recommandée	NM	NM	NM	NM	NM
ECP (2003)	NM	NM	Partiellement recommandée	Mentionnée dans le tableau	Partiellement recommandée	Mentionnée dans le tableau
MSC (2002)	NM	NM	NM	NM	NM	NM

BAP: British Association for Psychopharmacology; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PORT: Patient Outcome Research Team; WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry; RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; CPA: Canadian Psychiatric Association; APA: American Psychiatric Association; IPAP: International Psychopharmacology Algorithm Project; ECP: Expert Consensus Panel; MSC: Mount Sinai Conference (Marder et al., 2002) NM: Non mentionnée

pas plus efficaces et qu'elles augmentent le risque d'effets secondaires subjectivement intolérables, par rapport à des doses inférieures qui peuvent être associées à une adhésion améliorée, à un meilleur état subjectif et, en fin de compte, à un meilleur fonctionnement. Le *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team* (PORT) (130, 131) recommande de ne pas diminuer la posologie d'ASG. Avec les NL, la dose «de maintien» peut être diminuée à l'équivalent de 300 à 600mg/jour de chlorpromazine (oral ou dépôt) au lieu de 300 à 1.000mg/jour préconisés pendant la phase aiguë.

Uchida et al. (127) se sont penchés sur l'efficacité des APs en prévention des rechutes dans la schizophrénie, et plus particulièrement sur l'intérêt éventuel de diminuer les doses après la phase aiguë. Dans une méta-analyse, incluant 1.395 patients atteints de schizophrénie et portant sur 13 études (≥ 24 semaines), les auteurs ont comparé les effets de trois doses différentes d'APs. Les patients ont été répartis en trois groupes: ceux conservant la dose initiale standard [= doses (*Defined Daily Doses*) proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé ou la dose moyenne selon les recommandations de PORT], ceux pour qui la dose était «faible», mais au moins supérieure à la moitié de la dose initiale standard, et ceux pour qui la dose était «minimale», c'est-à-dire inférieure à la moitié de la dose initiale standard. La dose «faible» ne semblait pas conduire à davantage de réhospitalisations que la dose standard. La dose «minimale» était en revanche associée à une efficacité significativement inférieure. Cependant, bien que les résultats tendent à montrer qu'une dose moindre, mais au moins égale à la moitié de la dose initiale, se révèle aussi efficace que cette dernière, les chercheurs mentionnent qu'on ne peut pas généraliser leurs conclusions en raison d'une quantité insuffisante de données. C'est pourquoi d'autres experts (132, 133) et recommandations (107, 134) n'hésitent pas à préconiser la conservation des doses administrées durant la phase aiguë (**Tableau 5**). Étant donné qu'il n'existe pas de réel consensus à ce sujet, ce tableau laisse entrevoir que nombre des recommandations ne prennent pas de position.

Donc, en fin de compte, patient et clinicien semblent souvent livrés à eux-mêmes. En effet, si l'utilisation de la DME d'un AP pour un patient peut amener une amélioration de son fonctionnement psychosocial et occupationnel, réduire significativement les effets secondaires et améliorer l'adhésion, son obtention par une approche dégressive ne peut être connue que par tâtonnements et implique le risque de descendre en dessous de son seuil de vulnérabilité biopsychosociale actuel, et de l'exposer à une rechute. Certaines situations critiques liées à cette approche dégressive de la DME méritent donc d'être évoquées:

- si la rechute lors de la recherche de la DME s'avérera le plus fréquemment progressive, modérée, susceptible d'être gérée sans trop de dommages en ambulatoire, elle peut parfois être brutale, avec d'éventuelles conséquences dramatiques, malgré une adhésion avérée;
- la rechute peut aussi s'accompagner d'une détérioration clinique progressive liée à une dose devenue infra-prophylactique, mais poursuivie par le patient. Cette situation peut compromettre de manière durable, insidieuse mais significative la qualité de vie et l'adaptation psychosociale d'un individu sans que celui-ci n'accepte une adaptation de son traitement. Dans ces conditions, il faudra parfois attendre bien longtemps une complication plus franche pour effectuer l'adaptation nécessaire à la restauration d'une situation satisfaisante;
- la rechute peut encore se manifester par l'allégation tardive et paradoxale d'effets secondaires subjectifs, alors qu'on est dans un processus de dégression de dose. Il s'agit généralement là d'un signe de rechute, signant une perte de conscience critique, et conduisant régulièrement à un arrêt de traitement (5) et à la rechute;
- ...

Pour Schooler (135), les rechutes peuvent s'observer en dépit d'une adhésion vérifiée à un traitement non modifié chez un patient «stabilisé».

Ceci pourrait signifier que la vulnérabilité biopsychosociale à la rechute est un phénomène évolutif, conditionné par l'évolution des facteurs de risque et des facteurs protecteurs. Dès lors, peut-on émettre l'hypothèse que la DME est susceptible d'évoluer dans le temps? En tout état de cause, cette hypothèse est renforcée par le constat concernant l'amélioration globale du sujet schizophrène vieillissant (136).

Décider de la posologie d'une médication antipsychotique durant la phase de maintien est compliqué du fait que l'on ne dispose pas d'une stratégie fiable permettant d'identifier la posologie efficace minimale pour prévenir une rechute

7.2. Rythme optimal de dégression de dose en phase de maintien

La recherche concernant la DME souffre également de l'absence de consensus concernant la durée adéquate de maintien de la dose jugée satisfaisante en phase (sub)aiguë avant une éventuelle dégression, ainsi que concernant le rythme optimal de dégression du traitement. Trois recommandations seulement réfèrent à la durée du traitement antipsychotique prouvé efficace pendant la phase (sub)aiguë avant de réduire la dose (144). Si le patient s'est amélioré avec un type de traitement donné, l'APA et le *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) recommandent la poursuite de ce traitement pour une durée d'au moins 6 mois pendant la phase de maintien. Cependant, la réponse clinique et les effets indésirables doivent être régulièrement surveillés et, si nécessaire, le traitement pharmacologique doit être ajusté.

Le rythme de dégression du traitement est exprimé en termes de temps (délai entre chaque palier) et de dose (hauteur du palier). Plusieurs méthodes sont décrites pour aboutir à cette DME. Selon Leucht et al. (107), la réduction de la posologie doit être faite lentement et

soigneusement (par exemple, pas plus de 20% par mois). Kissling et al. (145) rapportent le Consensus de Bruges (1989), qui proposait une diminution par paliers $\leq 20\%$ de la dose tous les 6 mois. Notre groupe, dans un article de 2005, a recommandé une réduction de 10% de la posologie toutes les 6 semaines, jusqu'à l'apparition des signes précoces de rechute ou jusqu'au seuil inférieur de l'intervalle recommandé (6mg d'équivalents d'halopéridol par jour) (4). Cependant, cette technique peut être insuffisante et le recours à des critères objectifs en accroît la fiabilité. Un critère objectif repose sur la quantification de l'occupation des récepteurs D2 par tomographie par émission de positons, selon les deux valeurs-seuils reconnues, soit un pourcentage d'occupation des récepteurs D2 $\geq 72\%$ pour l'efficacité antipsychotique (= une réduction de $\geq 50\%$ des symptômes, 60% pour une réduction de $\geq 25\%$ des symptômes) et $\leq 77-78\%$ pour limiter les effets neurologiques (22, 146). Selon Uchida et al., les concentrations plasmatiques correspondant à cette fenêtre thérapeutique (60%-78%) sont 10,5-38,2ng/ml pour la rispéridone, 13,9-43,6ng/ml pour l'olanzapine et 0,8-4,2ng/ml pour l'halopéridol (22).

7.3. Dose antipsychotique et phase de maintien: la pratique clinique (5)

Pour répondre à la question de l'évolution du traitement en «phase de maintien», il convient sans doute de préciser au mieux les situations auxquelles on s'adresse. S'agit-il d'un premier épisode ou d'une forme récurrente ou chronique évoluant depuis plusieurs années? Observe-t-on une résolution symptomatique et fonctionnelle, une réponse partielle des dimensions cliniques qui ont motivé la prise en charge, une résolution de certaines dimensions mais la persistance d'autres? Y a-t-il une comorbidité (assuétude, retard mental...), des facteurs de bon pronostic ou de mauvais pronostic prémorbide (147)? Quelle a été la qualité du développement psycho-social, prémorbide? Qu'en est-il de sa conscience critique, de ses attentes, de celles de son entourage, de la qualité du soutien familial et social dont il bénéficie?

On peut penser que le maintien de la dose jugée efficace en phase (sub) aiguë est la solution la plus sûre en termes de prévention des rechutes. Mais qu'en est-il en cas de premier épisode? Selon une étude récente, le taux de rétablissement (*recovery*) à long terme chez des patients ayant connu un premier épisode psychotique par multiples causes semble supérieur après une stratégie de réduction précoce des doses de médicament, par rapport à un traitement de maintien. Wunderink et al. (148) ont analysé les données de suivi à 7 ans de 103 patients ayant participé à un essai clinique randomisé afin de comparer une stratégie de réduction précoce avec un traitement de maintien. Après 7 ans de suivi, le taux de rétablissement était de 40,7% (n = 21) avec la stratégie de réduction précoce de doses, contre 17,6% (n = 9) avec le traitement de maintien (p = 0,004), soit une différence de plus du double. Bien que le taux de rémission symptomatique était similaire entre les deux groupes (69,2%, n = 36 vs 66,7%, n = 34 respectivement), le taux de rémission fonctionnelle était aussi supérieur avec la réduction précoce de doses (46,2%, n = 24 vs 19,6%, n = 10). Ces résultats semblent nous inviter à envisager les stratégies de réduction des doses chez tous les patients qui ont fait un premier épisode psychotique et qui sont en rémission pour promouvoir la récupération fonctionnelle. Cependant, selon ces auteurs, les résultats nécessitent à présent d'être confirmés par d'autres afin d'envisager d'autres stratégies thérapeutiques après un premier épisode psychotique.

La «prévention des rechutes» n'est qu'un des paramètres intervenant dans la qualité de vie de la personne. Il semble bien que dose du traitement antipsychotique, qualité de vie et prévention des rechutes n'entretiennent pas une relation de type linéaire, mais au mieux une relation en plateau, voire en cloche (13). Enfin, rappelons que la vulnérabilité biopsychosociale d'un individu à la maladie n'est probablement pas une constante. Il est dès lors envisageable, pour une partie de la population, que la dose prophylactique puisse être diminuée avec le temps, mais aussi qu'une dose prophylac-

tique longtemps efficace puisse devenir insuffisante (135).

Le dosage adéquat du traitement antipsychotique, tant en phase (sub) aiguë qu'en phase de maintien, ne peut être envisagé de manière dogmatique, dichotomique et univoque, car il doit s'inscrire dans un algorithme décisionnel complexe et multi-déterminé. Il convient, après avoir évalué la situation, de définir et de discuter au préalable, avec le patient et/ou son entourage, des motivations, des bénéfices espérés et des risques potentiels d'une modulation de la dose du traitement antipsychotique.

Une personne se trouve en phase «de maintien» si la réponse clinique est jugée satisfaisante. Dans cet algorithme, les questions cliniques concernant l'adaptation de la dose du traitement antipsychotique (par exemple le diagnostic différentiel et le traitement d'un état déficitaire pouvant en imposer pour un syndrome déficitaire induit par les APs, un syndrome négatif primaire, un état dépressif post-psychotique, ou encore une hypersomnie, pour laquelle une hypothèse iatrogène ne peut être exclue) ne se posent qu'en phase subaiguë, qui peut dès lors durer de quelques semaines à quelques mois, voire années... Soit tant que l'on est dans une logique d'optimisation du traitement pour des motifs d'efficacité jugée insuffisante. La question de la modulation du traitement antipsychotique ne se poserait donc guère en phase de maintien, sauf problème de tolérance ne posant pas la question d'un diagnostic différentiel entre une dimension clinique et un effet secondaire «psychotrope» du traitement, et qui pourrait être accessible à une stratégie d'adaptation de dose ou de traitement.

Quoi qu'il en soit, les situations qui pourraient amener le clinicien à diminuer le traitement antipsychotique sont les suivantes:

- a) à la demande irréductible de l'intéressé et de son entourage (de diminution, voire d'arrêt);
- b) dans l'espoir d'une diminution d'effets secondaires réputés dose-dépendants.

8. Raisons spécifiques justifiant une modulation de la dose antipsychotique

8.1. La comédication

Les APs, administrés avec des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes de cytochromes, peuvent voir leurs taux plasmatiques respectivement réduits ou augmentés, modifiant ainsi leur efficacité ou leurs effets secondaires et pouvant justifier une modification de la dose antipsychotique.

La schizophrénie est souvent associée à des symptômes appartenant à la lignée dépressive. Une attitude courante consiste en la prescription associée d'antidépresseurs et d'APs chez ces patients. La connaissance de l'interaction entre un AP, un antidépresseur et les iso-enzymes du cytochrome P450 constitue la base d'une anticipation correcte des effets pharmacocinétiques induits par la comédication et donc d'un ajustement approprié de la dose antipsychotique. Par exemple, la clozapine et l'olanzapine sont principalement métabolisées par le cytochrome P450 CYP1A2 (149). Administrées en même temps que la fluvoxamine, un puissant inhibiteur de ce cytochrome (149), leurs taux plasmatiques vont augmenter. Une élévation substantielle des concentrations plasmatiques de clozapine (150-158) de 5 à 10 fois (159, 160), et un doublement (24, 149, 160-164) des concentrations plasmatiques d'olanzapine ont été signalés chez des patients recevant ces médications associées à la fluvoxamine. Ce phénomène peut provoquer une augmentation de l'aspect sédatif de l'olanzapine (24) ou une hypersalivation (165). Concernant la clozapine, le risque de crises convulsives, voire de symptômes extrapyramidaux (166) est signalé. En présence de fluvoxamine, les doses de clozapine et d'olanzapine devront par conséquent être réduites. L'adjonction de thymorégulateurs peut également nécessiter une réévaluation de la dose de l'AP afin de prévenir le risque de sur- ou sous-dosage antipsychotique. Pour obtenir plus d'information à ce sujet, nous référons le lecteur à l'article «la comédication dans la schizophrénie» de notre groupe (90).

8.2. Le tabagisme

Parmi les inducteurs connus de l'activité de l'iso-enzyme CYP1A2, citons le tabagisme (91, 160). Les hydrocarbures polycycliques aromatiques de la fumée de tabac, de cannabis et de marijuana ont un effet inducteur du cytochrome P450 1A2 qui métabolise plusieurs APs (e.a. olanzapine et clozapine). La prise de tabac concomitante à celle de clozapine ou d'olanzapine entraîne donc des diminutions des taux plasmatiques (de 33 à 75% pour la clozapine) (91, 160, 167). Ceci explique que les schizophrènes fumeurs ont besoin de plus fortes doses de ces APs pour atteindre un effet thérapeutique. Cette interaction implique qu'en cas d'arrêt ou de forte réduction du tabagisme, il faut réduire le dosage de ces APs en se basant sur les taux sanguins (168-170). Faber et Fuhr suggèrent de diminuer la dose de clozapine de 40% en 4 jours chez les usagers qui arrêtent de fumer 20 cigarettes ou plus par jour (171). Pour les usagers qui fument de 7 à 20 cigarettes quotidiennement, il n'existe pas de données probantes pour guider l'ajustement posologique de clozapine. On suggère une diminution de 30 à 40% guidée par des dosages plasmatiques de clozapine avant, pendant et après l'arrêt tabagique (167, 172).

9. Discussion

Si la recherche dans le domaine de la schizophrénie a fait des progrès considérables depuis l'introduction des APs dans les années 1950, elle met surtout l'accent sur la question du choix du traitement antipsychotique.

Chez chaque patient, en phase (sub) aiguë, il convient de s'aligner sur l'éventail posologique recommandé pour chaque médicament. On ne recommande pas d'augmenter les doses au-delà de l'intervalle posologique enregistré, même si aucun effet thérapeutique n'est observé, dans un souci d'éviter une exposition inutile à des effets indésirables dose-dépendants. Les études naturalistiques constatent cependant l'utilisation en pratique clinique de stratégies de doses élevées, que ce soit en monothérapie ou de par le fait d'associations d'AP, sans que ces

stratégies n'aient démontré leur utilité en études randomisées et contrôlées. La prévention de certains effets secondaires dose-dépendants s'appuiera sur une stratégie de titration progressive du traitement antipsychotique, initiée à une dose située entre la dose-seuil et la dose effective médiane, et rythmée par la demi-vie du produit, qui permet d'évaluer le moment auquel sera atteint le *steady-state* pharmacocinétique.

Chez chaque patient, il faut régler la dose en fonction de l'éventail posologique recommandé pour chaque médicament. Les doses ne devraient normalement pas être augmentées au-dessus de l'intervalle posologique enregistré, même si aucun effet thérapeutique n'est observé. En effet, des doses élevées peuvent accroître le risque d'apparition d'effets indésirables.

Il faut donc toujours utiliser la stratégie du titrage progressif et viser la dose minimale efficace, si possible. Il convient d'intégrer un éventuel délai de quelques jours entre l'établissement du *steady-state* pharmacocinétique et celui d'un effet clinique, l'efficacité optimale d'un traitement antipsychotique à une dose définie ne pouvant vraisemblablement pas être estimée dès l'établissement du *steady-state* pharmacocinétique. Enfin, il convient de garder à l'esprit que la recherche clinique propose des données statistiques, s'appliquant à une population, et que, de par les variabilités interindividuelles de la biodisponibilité d'un produit et/ou des courbes dose-réponse et dose-effets secondaires, certains individus parmi cette population peuvent présenter des besoins divergeant fortement de la «moyenne» de celle-ci. Le clinicien ne pourra dès lors jamais appliquer des directives de manière rigide, mais bien s'appuyer sur celles-ci pour individualiser le traitement antipsychotique afin de maximiser le succès thérapeutique. Dans cette optique, une modulation

devrait être précédée d'une évaluation qui se doit de tenir compte de plusieurs facteurs, y compris le caractère dose-dépendant d'un effet secondaire (par ex. les symptômes extrapyramidaux ou la sédation versus d'autres qui sont peu dose-dépendants ou se manifestent de façon idiosyncrasique comme les complications hépatiques avec la chlorpromazine), l'effectivité totale d'un AP (e.a., la résolution symptomatique, la prévention des rechutes et l'optimisation du fonctionnement), la pharmacocinétique d'un produit (la demi-vie et le Tmax), la forme disponible (par ex. l'existence d'une forme de longue durée, qui a l'avantage, par rapport aux formes orales, de garantir des taux sériques de principe actif moins fluctuants) et les attentes du patient.

À cause des variabilités interindividuelles de la biodisponibilité d'un produit et/ou des courbes dose-réponse et dose-effets secondaires, le clinicien doit toujours individualiser le traitement antipsychotique afin de maximiser le succès thérapeutique.

Pendant la phase de maintien, il est évident que la dose doit être suivie régulièrement et éventuellement corrigée (par ex. après un stress psychosocial intense). Si le traitement durant cette phase est jugé suffisamment efficace, une réduction du traitement antipsychotique peut être considérée, après avoir été dûment évaluée et motivée, en concertation avec l'utilisateur et idéalement avec son entourage. Le clinicien tiendra compte des antécédents du patient, des facteurs de stress, de la qualité du soutien social et du caractère récent ou ancien de la psychopathologie présentée par ce patient. S'il y a des arguments en faveur d'une diminution du traitement antipsychotique, la vitesse de cette diminution sera déterminée, entre autres, par l'évolution clinique du patient, la demi-vie du produit et la dose actuelle utilisée. A contrario,

en cas d'aggravation symptomatique significative, il conviendra d'envisager une augmentation du traitement antipsychotique.

Enfin, les formes parentérales retard d'APs peuvent constituer une option thérapeutique alternative pendant chaque phase de traitement, que ce soit pour éviter une non-adhésion cachée au traitement antipsychotique ou pour améliorer la tolérance (du fait de la réduction des variations quotidiennes des taux plasmatiques).

10. Conclusion: propositions concernant une éventuelle modulation du traitement antipsychotique (5)

Si le traitement antipsychotique est jugé suffisamment efficace et suffisamment bien toléré, il n'y a en principe ni indication de moduler le dosage antipsychotique efficace en phase subaiguë, ni indication de switch. Si l'efficacité est jugée insuffisante, en l'absence d'effets secondaires limitant une stratégie d'augmentation, celle-ci pourra être considérée prudemment.

L'objectif essentiel d'une diminution du traitement sera de limiter d'éventuels effets secondaires dose-dépendants du traitement antipsychotique. Il convient d'insister sur la difficulté du diagnostic différentiel de certains de ces effets secondaires avec la psychopathologie schizophrénique, et sur les implications cliniques de cette difficulté.

L'évaluation de la balance risque attendu/bénéfice espéré d'une diminution du traitement antipsychotique se doit de tenir compte:

- des antécédents de la personne (essais antérieurs de diminution du traitement, conséquences connues des épisodes psychotiques antérieurs...);
- de la tolérance au traitement, du caractère vraisemblablement dose dépendant ou non des problèmes de tolérance suspectés, des stratégies alternatives permettant de gérer ce problème de tolérance, du caractère intolérable ou non de ce problème de tolérance...;
- de l'évolution des facteurs de risque, des facteurs de stress et des facteurs protecteurs de la personne au moment considéré (par exemple une abstinence en cannabis depuis plusieurs mois est susceptible d'autoriser une diminution du traitement antipsychotique, au contraire d'une

CONCLUSION

- perte de soutien social...);
- de la qualité du soutien social, du caractère récent ou ancien de la psychopathologie présentée par la personne, de la qualité de son développement psycho-social optimal prémorbide, de la présence de comorbidités;
- du degré de réponse des dimensions excitatoires, psychotiques et de désorganisation présentées par la personne au moment de l'évaluation.

Un exemple de situation complexe est celui d'un jeune présentant un état de rémission ou de réponse satisfaisante, s'exposant au stress d'une session d'examens lors de la reprise de ses études supérieures et sollicitant une diminution de son traitement antipsychotique, auquel il attribue des troubles cognitifs, ou encore de la fatigabilité...

Sauf exceptions (effets secondaires extrapyramidaux aigus...), une réduction du traitement antipsychotique sera précédée le cas échéant d'une diminution, et si possible d'un arrêt:

- sur quelques jours à quelques semaines du traitement par BZD et hypnotiques;
- sur quelques semaines à quelques mois du traitement adjuvant (anti-épileptiques...).

Cette diminution et si possible l'arrêt du traitement adjuvant permettront d'éclaircir le diagnostic différentiel des éventuels problèmes de tolérance suspects (sédation, hypersomnie, fatigabilité, troubles cognitifs...).

Rappelons les points suivants en cas d'effets secondaires extrapyramidaux aigus (dystonie, syndrome akinétorigide, tremblements, acathisie):

- des anticholinergiques peuvent être proposés immédiatement, en titrage dégressif sur quelques jours à quelques semaines;
- en cas de titration progressive du traitement AP, le dosage du traitement antipsychotique sera dimi-

nué au palier précédant le palier ayant provoqué les problèmes de tolérance;

- la situation sera revue à intervalles de quelques jours à quelques semaines, jusqu'à arrêt des correcteurs et résolution du problème;
- à noter que, dans le cas de l'utilisation de la technique du seuil neuroleptique, les ajustements à proposer seront généralement discrets, de même que la détresse causée, ce qui en rend parfois le diagnostic d'autant plus difficile.

Le syndrome déficitaire induit par les NL:

il arrive fréquemment de juger un traitement suffisamment efficace sur les dimensions cliniques initialement problématiques (par exemple les dimensions psychotiques, de désorganisation et excitatoires), mais d'observer le développement de dimensions cliniques initialement non problématiques (par exemple les dimensions dépressives, négatives, cognitives, mais aussi hypersomnie, sédation...). Cette situation renvoie au diagnostic différentiel du syndrome déficitaire induit par les NL avec une dimension négative primaire, un syndrome dépressif.

Toute la difficulté, s'il y a des arguments en faveur d'une diminution du traitement antipsychotique, est de déterminer le rythme de cette diminution. Celle-ci dépendra de l'intensité et de l'urgence de la situation incriminée, ainsi que du contexte particulier de la personne. En l'absence d'urgence absolue, les auteurs proposent une titration dégressive par paliers (un palier est alors généralement défini comme le plus petit changement de dose autorisé par la galénique du produit à un intervalle allant d'un palier tous les 3 à 12 jours à un palier tous les 3 à 12 mois... (en fonction de la demi-vie de l'AP, mais surtout de la clinique et de l'appréciation risque/bénéfice).

La vitesse de diminution du traitement antipsychotique et l'arrêt de cette diminution seront conditionnés par:

- l'évolution clinique (obtention du bénéfice espéré de la diminution, maintien de la réponse jugée satisfaisante des dimensions initialement problématiques, signes annonciateurs de rechute...);
- les données disponibles pour la molécule concernant les «doses minimales efficaces» recommandées en prophylaxie et la demi-vie du produit;
- la dose actuelle utilisée (plus la dose est faible, plus la diminution sera lente);
- l'éventuelle définition préalable d'un seuil prophylactique du produit utilisé pour l'intéressé dans son histoire clinique, lors d'une tentative précédente de diminution de l'antipsychotique concerné;
- l'évolution des facteurs de risque, des facteurs de stress et des facteurs protecteurs de la personne;
- la qualité du soutien psycho-social de la personne.

En cas de résurgence ou d'aggravation des dimensions psychotiques, de désorganisation, anxiodépressives ou excitatoires au cours d'une dégression du traitement:

- l'épisode pourra être jugulé par simple adjonction temporaire d'anxiolytiques dans certains cas;
- le plus souvent, le traitement antipsychotique sera augmenté d'un ou deux paliers en parallèle à l'instauration d'une anxiolyse. Un nouveau cycle de l'algorithme thérapeutique est alors initié;
- cette récurrence n'exclut pas nécessairement un essai ultérieur, dûment motivé, de dégression du traitement antipsychotique, idéalement après contrôle ou amélioration des éventuels facteurs de stress ayant contribué à la rechute. La dégression proposée sera toutefois encore plus progressive que lors de l'essai précédent.

Annexe (3,173,174)

Molécule	Forme galénique	Doses cibles usuelles (mg) selon le WFSBP 2013
Amisulpride (Solian®)	comprimé: 50, 100, 200 et 400mg. solution buvable: 100mg-ml	400-800
Aripiprazole (Abilify®)	comprimé: 10, 15 et 30mg. solution injectable: 7,5mg-ml	15-30
(Abilify Maintena®)	poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée: 400mg	Pas mentionnée
Asénapine (Sycrest®)	comprimé sublingual: 5 et 10mg	5-20
Clozapine (Leponex®)	comprimé: 25 et 100mg	300-800
Halopéridol (Haldol®)	comprimé: 2, 5 et 20mg solution buvable en gouttes: 2mg-ml liquide oral: 10mg-ml solution injectable: 5mg-ml	3-15
(Haldol Decanoas®)	solution injectable: 50, 100, 150mg-ml	100-200
Olanzapine (Zyprexa®)	comprimé: 5, 7,5 et 10mg. poudre pour solution injectable: 10mg	5-20
(Zyprexa Velotab®) (ZypAdhera®)	comprimé orodispersible: 5 et 10mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée: 210, 300 et 405mg	150-210/2 semaines 300-405/4 semaines
Palipéridone (Invega®) (Xeplion®)	comprimé à libération prolongée: 3, 6 et 9mg suspension injectable à libération prolongée: 25, 50, 75, 100 et 150mg	3-12 25-150
Quétiapine (Seroquel®) (Seroquel XR®)	comprimé: 25, 100, 200, 300mg comprimé à libération prolongée: 50, 200, 300 et 400	400-750 400-750
Rispéridone (Risperdal®)	comprimé: 1, 2, 3, 4 et 6mg solution buvable: 1mg-ml	3-10
(Risperdal Instasolv®) (Risperdal Consta®)	comprimé orodispersible: 1 et 2mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée: 25, 37.5 et 50mg-2ml	25-50
Sertindole (Serdolect®)	comprimé: 4, 12, 16 et 20mg	12-24
Sulpiride (Dogmatil®)	comprimé: 200mg gélule: 50mg solution buvable: 0,5g-100ml solution injectable: 100mg-2ml	Pas mentionnée
Zuclopenthixol (Clopixol®)	comprimé: 2, 10 et 25mg solution buvable en gouttes: 20mg-ml	25-50
(Clopixol Depot®) (Clopixol Acutard®)	solution injectable: 200mg-ml solution injectable: 50mg-ml	200-400

Références

- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100(1-3):20-38.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
- Dubois V, De Nayer A, Masson A, et al. Posologie et forme des médicaments antipsychotiques au cours des différentes phases du traitement des troubles schizophréniques. *Neurone* 2005;10(8) (Suppl).
- Mallet L. Dosage du traitement antipsychotique en phase «de maintien». Dans: Peuskens J (Ed.) (2009). N.O.T.I.S. Schizophrénie. La prévention des rechutes a d l'importance. Academia Press.
- Yamin S, Vaddadi K. Are we using excessive neuroleptics? An argument for systematic neuroleptic dose reduction in stable patients with schizophrenia with specific reference to clozapine. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(2):138-47.
- Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):192-208.
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 12):5-19.
- Buckley PF. Dosing equivalency of second-generation antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):501-2.
- Simpson GM, Mahmoud RA, Lasser RA, et al. A 1-year double-blind study of 2 doses of long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1194-203.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93.
- Patel MX, Arista IA, Taylor M, Barnes TR. How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophr Res* 2013;149(1-3):
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(1):79-91.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371-6.
- Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A, Kapur S, Taylor D, Patel MX. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(3):329-35.
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(5):359-88.
- Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold? *Psychopharmacology (Berl)* 2013;225(3):505-18.
- Loichot C, Grima M. Mécanismes d'action des médicaments: comment caractériser la liaison médicament-récepteur. *Faculté de Médecine de Strasbourg*, octobre 2011. http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/module_dcem1.htm.
- Hughenoltz GW, Heerdink ER, Stolker JJ, Meijer WE, Egberts AC, Nolen WA. Haloperidol dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(6):897-903.
- Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25(2):161-6.
- Lako IM, van den Heuvel ER, Kneegtinger H, Bruggeman R, Taxis K. Estimating dopamine D2 receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(5):675-81.
- Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D2 receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(3):318-25.
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(6):416-28.
- Stahl S (2008). *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide: Revised and Updated Edition (Essential Psychopharmacology Series)*.
- Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2012;35(5):244-53.
- Deng C. Effects of antipsychotic medications on appetite, weight, and insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:545-63.
- De Hert M, Hudyana H, Dockx L, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* 2011;26(1):34-44.
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28(5):421-53.
- Kinon BJ, Ahl J, Stauffer VL, Hill AL, Buckley PF. Dose response and atypical antipsychotics in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18(9):597-616.
- Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. *Drug Saf* 2006;29:303-19.
- Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
- Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008;7(1):58-62.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
- Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs* 2011;25(8):659-71.
- Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl 2):3-7.
- Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011;1(2):47-66.
- Sliwa JK, Fu DJ, Bossie CA, Turkoz I, Alphas L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. *BMC Psychiatry* 2014;14:52.
- Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009;70(7):1041-50.
- Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25(Suppl 2):S12-21.
- McIntyre RS. Stratégies de substitution d'antipsychotique: considérations pratiques. *Options Médicales - Psychiatrie*, février 2010.
- Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 1):4-17.
- Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach. *CNS Drugs* 2013;27(11):879-911.
- Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ, Alphas L. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci* 2012;9(7-8):17-23.
- Preskorn SH. Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer «atypical» antipsychotics: Part 1. *J Psychiatr Pract* 2012;18(3):199-204.
- Risperdal®. Highlights of prescribing information. Revised 11/2013. <http://www.janssenpharmaceuticalsinc.com/assets/risperdal.pdf>.
- Invega®. Highlights of prescribing information. Revised 04/2014. <http://www.invega.com/prescribing-information>
- <http://www.otsuka-us.com/Documents/Abilify.PI.pdf>. Revised 08/2013.
- <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Clozaril.pdf>. Revised 11/2013.
- <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>. Revised 07/2013.
- <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/seroquel.pdf>. Revised 07/2013.
- http://www.frx.com/pi/saphris_pi.pdf. Revised 02/2014.
- <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/fanapt.pdf>. Revised 04/2014.
- <http://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf>. Revised 07/2013.
- <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/psychopharmacologicdrugsadvisorycommittee/ucm161900.pdf>. 30/06/2008.
- <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=584#page=1>. Revised 01/2014.
- <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/s/Soliantab-Sol.pdf>. Revised 01/2013.
- McIntosh DM, Schaffer A, Procyshyn R. Implications cliniques de la pharmacologie antipsychotique. *Le clinicien*, avril 2011, 11-22.
- Spanarelo S, La Ferla T. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014;9(3):310-7.
- Park EJ, Amatya S, Kim MS, et al. Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. *Arch Pharm Res* 2013;36(6):651-9.
- De Nayer A, Masson B, Delatte, et al. Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques en schizophrénie: un nouveau paradigme? *Neurone* 2013;18(10) (Suppl.).
- Cañas F, Möller HJ. Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(5):683-97.

62. Kirk Morton N, Zubek D. Adherence challenges and long-acting injectable antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2013;51(3):13-8.
63. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs* 2012;26(5):403-20.
64. De Berardis D, Marini S, Carano A, et al. Efficacy and safety of long acting injectable atypical antipsychotics: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(3):256-64.
65. Taylor M, ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(7):624-30.
66. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry* 2013;7(3):247-54.
67. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable antipsychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *J Dual Diagn* 2012;8(1):50-61.
68. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):83-92.
69. Rossi G, Frediani S, Rossi R, Rossi A. Long-acting antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: use in daily practice from naturalistic observations. *BMC Psychiatry* 2012;12:122.
70. Offord S, Wong B, Mirski D, Baker RA, Lin J. Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *J Med Econ* 2013;16(2):231-9.
71. http://www.janssen.com.au/files/Products/Haldol_PI.pdf.
72. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/015923s084lbl.pdf
73. <http://www.risperdalconsta.com/sites/default/files/RisperdalConstaPI.pdf>. Revised 06/2012.
74. Olanzapine pamoate (Zyprexa Relprevv). National Drug Monograph. December 2010. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, and VISN Pharmacist Executives.
75. <http://www.invegasustenna.com/pdf/invegasustenna-prescribing-info.pdf>. Revised 08/2012.
76. Impromen decanoas. <file:///netapp1/basimap/k0731/Downloads/123817.pdf>. Revised 05/2013.
77. Heres S, Kraemer S, Bergstrom RF, Detke HC. Pharmacokinetics of olanzapine long-acting injection: the clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(6):299-312.
78. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8(1):27-36.
79. De Nayer A, Masson A, Domken MA, et al. Prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des antipsychotiques. *Neurone* 2013;18(3) (Suppl.).
80. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):75-575.
81. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine? Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(7):607-18.
82. De Nayer A, Lotstra F. Troubles psychotiques (pp.-). In: Claes S, Constant E, Cosyns P, De Nayer A, Dierick M, Souery D (Eds.) (2012) (troisième édition). *Manuel de psychopharmacothérapie*. Academia Press, Gent, Belgique.
83. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update) [Internet]. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Leicester (UK): British Psychological Society; March 2009.
84. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132-91.
85. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(5):318-78.
86. Walther S, Moggi F, Horn H, et al. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(1):124-8.
87. Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, et al. Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety? *Front Psychiatry* 2013;4:26.
88. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1751-62.
89. Audenaert K, Godenir F, Geerts P, van Gils L, Detraux J. IMPACT (Invega in the Management of Patients in the ACute seTting): Results from a Belgian study using paliperidone extended-release in the management of psychotic patients with acute agitation and/or aggression. *Acta Psychiatr Belg* 2013;113(4):21-30.
90. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(7) (Suppl).
91. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013;27(12):1021-48.
92. Rosebush PL, Mazurek MF. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull* 2010;36(2):239-42.
93. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;441(1):1-47.
94. Lin CC, Huang TL. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry* 2013;54(8):1210-4.
95. Fink M. Catatonia: a syndrome appears, disappears, and is rediscovered. *Can J Psychiatry* 2009;54(7):437-45.
96. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1023-33.
97. Marder SR, Sorsaburu S, Dunayevich E, et al. Case reports of postmarketing adverse event experiences with olanzapine intramuscular treatment in patients with agitation. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):433-41.
98. Wilson MP, MacDonald K, Vilke GM, Feifel D. Potential complications of combining intramuscular olanzapine with benzodiazepines in emergency department patients. *J Emerg Med* 2012;43(5):889-96.
99. Wilson MP, Minassian A, Bahramzi M, Campillo A, Vilke GM. Despite expert recommendations, second-generation antipsychotics are not often prescribed in the emergency department. *J Emerg Med* 2014;46(6):808-13.
100. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* 2012;13(1):26-34.
101. Muzyk AJ, Rivelli SK, Jiang W, Heinz H, Rayfield A, Gagliardi JP. A computerized physician order entry set designed to improve safety of intravenous haloperidol utilization: a retrospective study in agitated hospitalized patients. *Drug Saf* 2012;35(9):725-31.
102. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 10:13-21.
103. Bosanac P, Hollander Y, Castle D. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australas Psychiatry* 2013;21(6):554-62.
104. De Filippis S, Cuomo I, Lionetto L, et al. Intramuscular aripiprazole in the acute management of psychomotor agitation. *Pharmacotherapy* 2013;33(6):603-14.
105. Suzuki H, Gen K, Takahashi Y. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2014;29(1):83-8.
106. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 2008;69(12):1869-79.
107. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Pharmacological treatment of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(5):e1-13.
108. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):990-9.
109. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):518-26.
110. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
111. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(4):715-23.
112. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, «just the facts» 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3):1-23.
113. Floris M, Masson AM, De Nayer A, et al. La polymédication antipsychotique dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(4) (Suppl).
114. Citrome L, Jaffe A, Levine J. Dosing of second-generation antipsychotic medication in a state hospital system. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):388-91.
115. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):230-40.
116. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1163-71.
117. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):176-80.
118. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(3):352-60.
119. Chang YC, Lane HY, Yang KH, Huang CL. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):554-9.

120. Leucht S, Shamsi SA, Busch R, Kissling W, Kane JM. Predicting antipsychotic drug response - replication and extension to six weeks in an international olanzapine study. *Schizophr Res* 2008;101(1-3):312-9.
121. Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, McMeniman M, Kane JM. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):2063-5.
122. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(2):581-90.
123. Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia: Results from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 2009;24(8):501-6.
124. Schreiner A, Hoeben D, Tessier C, et al. Predictors for high treatment response in acute patients with schizophrenia. Poster presented at the 2nd Schizophrenia International Research Society (SIRS) Conference, 10-14 April 2010, Florence Italy.
125. Lin CH, Chou LS, Lin CH, et al. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1522-7.
126. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al. Early and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2009;42(6):277-83.
127. Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Arenovich T, Mamo DC. Low dose vs standard dose of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Bull* 2011;37(4):788-99.
128. Haase HJ. [Dosage of neuroleptics (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr* 1980;122(50):1808-13.
129. McEvoy JP, Kamaraju L, Nelson L, Haase HJ. Exegesis of the neuroleptic threshold. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1):64-5.
130. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
131. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010;36(1):94-103.
132. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 12):5-19.
133. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(2):269-84.
134. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567-620.
135. Schooler NR. Maintenance medication for schizophrenia: strategies for dose reduction. *Schizophr Bull* 1991;17(2):311-24.
136. Jeste DV, Maglione JE. Treating older adults with schizophrenia: challenges and opportunities. *Schizophr Bull* 2013;39(5):966-8.
137. National Institute for Health and Clinical Excellence Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update), 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>. Last update: 25 January 2013.
138. Taylor D, Paton C, Kapur S (2009). *The Maudsley Prescribing Guidelines, Tenth Edition*. Informa Healthcare, London.
139. Argo TR, Crismon ML, Miller AL, Moore TA, Bendele SD, Suehs B (2008). *Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual, Schizophrenia Treatment Algorithms*. <http://www.harding.edu/DrugInfo/PDF/TMAPAlgorithmForSchizophrenia.pdf>.
140. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
141. International Psychopharmacology Algorithm Project -- Schizophrenia Algorithm, 2004. <http://www.ipap.org/schiz/>.
142. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl 12):2-97.
143. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28(1):5-16.
144. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Mimura M. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134(2-3):219-25.
145. Kissling W (1991). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia (Proceeding of a Consensus Conference held April 19-20, 1989, in Bruges). Berlin: Springer-Verlag.
146. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Dopamine D2 receptor occupancy and clinical effects: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):497-502.
147. Constant E, Geerts P, Cercle de Discussion Belge sur la Rémission Fonctionnelle. La rémission fonctionnelle dans la schizophrénie – une perspective belge. *Acta Psychiatr Belg* 2013;113(1):23-40.
148. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. 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* 2013;70(9):913-20.
149. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008;30(7):1206-27.
150. Fabrizio M, La Pia S, Monteleone P, et al. Fluvoxamine increases plasma and urinary levels of clozapine and its major metabolites in a time- and dose-dependent manner. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):708-10.
151. Heeringa M, Beurskens R, Schouten W, Verduijn MM. Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine. *Pharm World Sci* 1999;21(5):243-4.
152. Chang WH, Augustin B, Lane HY, et al. In vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. *Psychopharmacol (Berl)*;1999;145:91-8.
153. Szegedi A, Anghelescu I, Wiesner J, et al. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(4):148-53.
154. Lammers CH, Deuschle M, Weigmann H, et al. Coadministration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients—clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(2):76-7.
155. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, et al. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(1):2-9.
156. DuMortier C, Lochu A, Colen de Melo P, et al. Elevated clozapine plasma concentrations after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):738-9.
157. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(1):69-71.
158. Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994;16(4):368-74.
159. Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(6):305-13.
160. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-22.
161. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, et al. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(5):502-6.
162. Weigmann H, Gere S, Zeisig A, Muller M, Harter S, Hiemke C. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 2001;23(4):410-3.
163. de Jong J, Hoogenboom B, van Troostwijk LD, de Haan L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(2):219-20.
164. Hiemke C, Weigmann H, Harter S, Dahmen N, Wetzel H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(4):279-81.
165. Hori T, Makabe K, Nemoto K, Asada T. Hypersalivation induced by olanzapine with fluvoxamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(4):758-60.
166. Kuo FJ, Lane HY, Chang WH. Extrapyramidal symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):483-4.
167. Rouleau B, Vincent P, Martel J. Le monitoring thérapeutique de la clozapine: une nécessité clinique. *Pharmaceut* 2008;41(2):87-93.
168. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46(3):262-73.
169. Humair J-P. Arrêt du tabac chez les patients avec un trouble psychiatrique. *Rev Med Suisse* 2009;5:1472-5.
170. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(3):141-3.
171. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(2):178-84.
172. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010;44(4):727-32.
173. Communication personnelle avec la pharmacie de l'UPC, campus Kortenberg
174. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé) <http://www.fagg-afmps.be/fr/>

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

