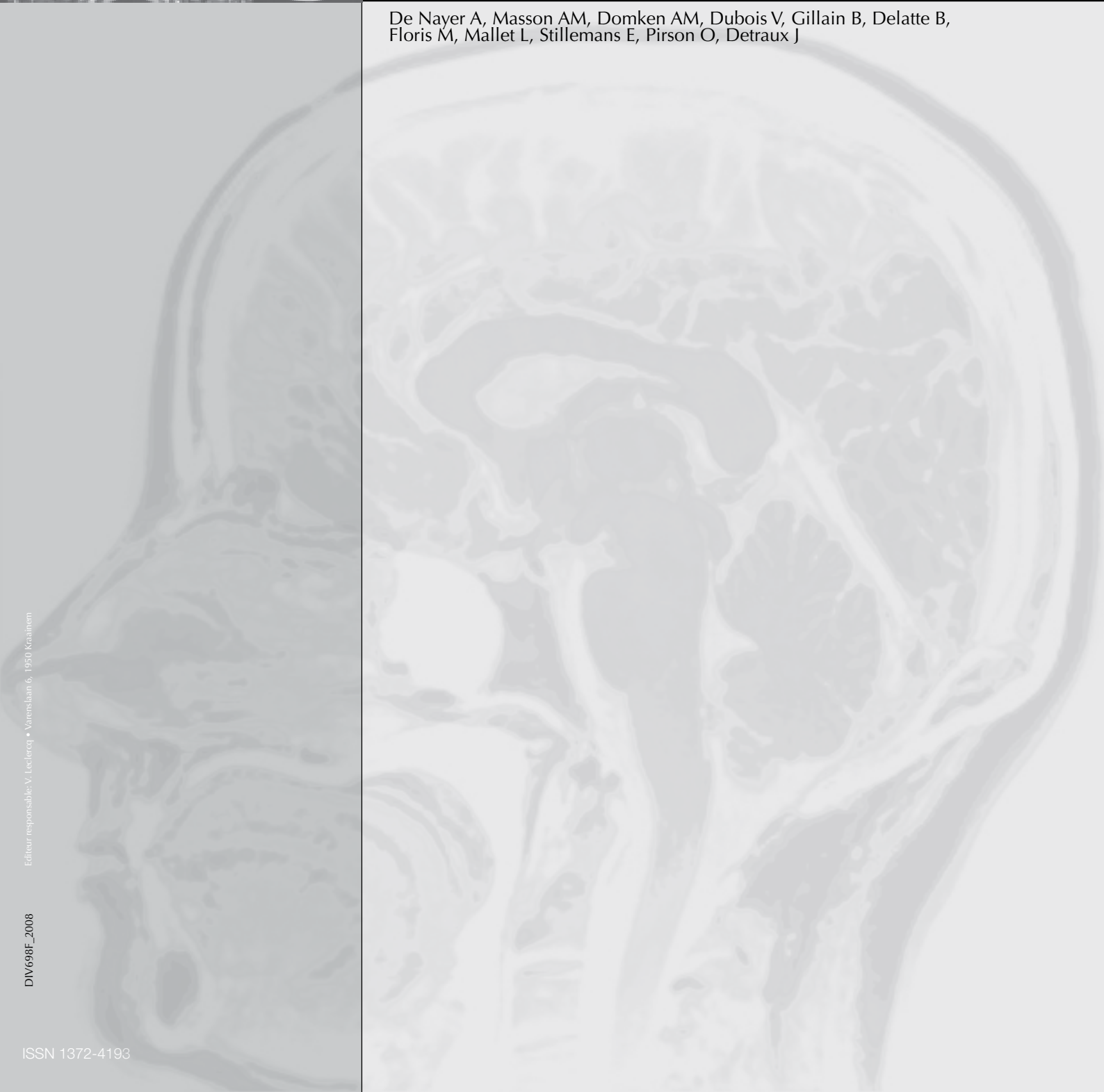


Supplément à *Neurone* 2008; Vol 13 (N°7)

# La comédication dans la schizophrénie

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





## Table des matières

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introduction                                                                                     | 5  |
| 2. Prévalence                                                                                       | 5  |
| 2.1. Généralités                                                                                    | 5  |
| 2.2. Belgique                                                                                       | 5  |
| 2.3. Remarques                                                                                      | 7  |
| 3. Les antidépresseurs                                                                              | 9  |
| 3.1. Eléments pharmacocinétiques                                                                    | 9  |
| 3.1.1. Le cytochrome P450 1A2                                                                       | 9  |
| 3.1.2. Le cytochrome P450 2D6                                                                       | 12 |
| 3.1.3. Le cytochrome P450 3A4                                                                       | 13 |
| 3.2. Eléments pharmacodynamiques                                                                    | 13 |
| 3.2.1. Le traitement par antidépresseurs des symptômes négatifs: une coprescription nécessaire?     | 13 |
| 3.2.2. L'ajout des antidépresseurs pour traiter les symptômes dépressifs des patients schizophrènes | 14 |
| 4. Les thymorégulateurs                                                                             | 15 |
| 4.1. Lithium                                                                                        | 15 |
| 4.1.1. Lithium en monothérapie                                                                      | 15 |
| 4.1.2. Lithium comme traitement adjuvant aux antipsychotiques                                       | 15 |
| 4.2. Carbamazépine                                                                                  | 15 |
| 4.3. Valproate                                                                                      | 16 |
| 4.4. Lamotrigine                                                                                    | 16 |
| 5. Les anxiolytiques                                                                                | 16 |
| 5.1. Les benzodiazépines (BZD)                                                                      | 16 |
| 5.1.1. Benzodiazépines et systèmes GABA-ergiques                                                    | 16 |
| 5.1.2. Benzodiazépines en monothérapie                                                              | 17 |
| 5.1.3. Benzodiazépines en association avec les antipsychotiques                                     | 17 |
| 5.1.4. Benzodiazépines et anxiété                                                                   | 17 |
| 5.1.5. Benzodiazépines et agitation psychotique                                                     | 17 |
| 5.1.6. Benzodiazépines et effets secondaires des neuroleptiques                                     | 18 |
| 6. Les anticholinergiques                                                                           | 18 |
| 7. Conclusion                                                                                       | 18 |



## 1. Introduction

A l'heure actuelle, les antipsychotiques constituent le traitement le plus probant des psychoses schizophréniques. Cependant, ils ne permettent toujours pas d'atteindre la guérison. Selon Robinson et al. (1), 47,2% des patients atteignent la rémission symptomatique après 5 ans, et 25,5% l'amélioration fonctionnelle et sociale. Seuls 13,7% rencontrent les critères qualifiés selon l'auteur de *full recovery* ou de rétablissement complet, soit la rémission symptomatique et l'amélioration fonctionnelle et sociale.

Face au décours complexe de la maladie, le psychiatre recourt très souvent aux alternatives cliniques, telle la polymédication, à savoir l'utilisation concomitante de plusieurs antipsychotiques, ou la comédication (2-4).

Le recours à la comédication chez des patients souffrant de troubles psychotiques est une pratique largement répandue, sans qu'il soit possible pour autant d'en argumenter l'efficacité de façon suffisamment scientifique (5). L'ajout de médicaments adjuvants à un antipsychotique en vue de potentialiser la réponse thérapeutique est une stratégie souvent utilisée chez des patients réfractaires ou partiellement résistants aux antipsychotiques. L'efficacité se voit fréquemment mentionnée pour recourir aux associations médicamenteuses (3,6). Plusieurs molécules ont été proposées comme traitement adjuvant aux antipsychotiques chez des patients schizophrènes chroniques résistants, pour potentialiser l'efficacité antipsychotique (p.ex. la carbamazépine). Toutefois, la recherche n'apporte que peu d'éléments contributifs concernant ces traitements combinés.

La coprescription d'antidépresseurs, d'anxiolytiques, d'anticholinergiques, et de thymorégulateurs, fréquente dans la schizophrénie, confirme la complexité du traitement pharmacologique (Tableau 1). La comorbidité dépressive, très présente dans la psychose, explique la constante progression de la prescription d'antidépresseurs associée à un antipsychotique. À cet égard, soulignons l'importance de différencier les symptômes négatifs de la schizophrénie de ceux d'un épisode dépressif (7-11) (voir point 3.2.1. et 3.2.2.). Lam et al. (12), évoquent cette combinaison, et ce même en absence des différents éléments diagnostiques des troubles de l'humeur. Les troubles de l'humeur associés aux troubles psychotiques expliquent l'association des thymorégulateurs chez près d'un patient sur quatre (13). Diverses enquêtes montrent que les anxiolytiques sont également souvent associés aux antipsychotiques. La schizophrénie génère des états anxieux, et dans certains cas, notamment au début de l'épisode psychotique, la présence d'anxiété et/ou d'agitation accompagnant les idées délirantes peut amener à associer un produit sédatif, tel une benzodiazépine. Enfin, hélas, les anticholinergiques ne sont pas seulement couramment utilisés lors du traitement d'effets extrapyramidaux précoces aigus induits

par les neuroleptiques conventionnels, mais sont également administrés, à l'encontre des recommandations actuelles, au début du traitement antipsychotique, pour prévenir la survenue éventuelle d'effets extrapyramidaux.

Les auteurs proposent d'utiliser le mot polymédication lors de la prescription de divers antipsychotiques, réservant le terme comédication à la coprescription d'un antipsychotique avec un médicament issu d'une autre classe. Le terme cotraitement sera, quant à lui, d'application lors de l'administration conjointe d'un traitement non-pharmacologique, tel les électrochocs. La polymédication vise à atteindre une plus grande incisivité sur les symptômes clés des patients atteints de la schizophrénie pour *in fine* tendre vers la rémission, tandis que la comédication se fixe comme objectif le traitement des symptômes annexes, non-psychotiques, à savoir la comorbidité.

## 2. Prévalence

### 2.1. Généralités

La comédication est fréquente (Figure 1). Le tableau 2 laisse entrevoir les études de prévalence de la coprescription de 2000 à 2007 chez les patients schizophrènes.

### 2.2. Belgique

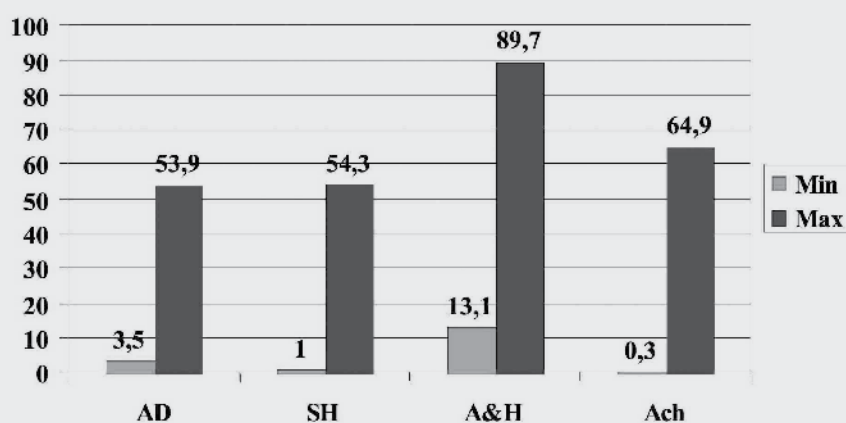
Selon la base de données du projet PECC\* (30), seules données qui nous ont permis de dissocier l'utilisation des benzodiazépines à visée hypnotique ou anxiolytique, 57% des patients schizophrènes hospitalisés en Belgique recevaient des BZD (22,8% pour des raisons hypnotiques, 77,2% pour des raisons anxiolytiques), 44,8% recevaient d'autres agents psychotropes (principalement des antidépresseurs) et 37% utilisaient des anticholinergiques. Hanssens et al. (21) relèvent l'utilisation des thymorégulateurs dans 15,2% des cas ambulatoires, des benzodiazépines dans 36,2%, des antidépresseurs dans 39,1%, et des anticholinergiques dans 21,6%.

Selon une étude réalisée par l'*International Market Statistics* (IMS) en Belgique, pour toutes indications confondues, 59% des patients ambulatoires reçoivent d'autres agents psychotropes en combinaison avec un antipsychotique (Figure 2a).

**Tableau 1: Recommandations concernant l'utilisation de la comédication dans la schizophrénie (selon 14).**

|                                   | Phase aiguë                                                                             | Phase stable                                                                                                      |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Benzodiazépines</b>            | Traitement de la schizophrénie catatonique<br>Traitement de l'agitation et de l'anxiété | Traitement de l'agitation et de l'insomnie                                                                        |
| <b>Antidépresseurs</b>            | Dépression majeure et trouble obsessionnel compulsif                                    | Dépression majeure et trouble obsessionnel compulsif                                                              |
| <b>Stabilisateurs de l'humeur</b> | Réduction de la sévérité de l'agressivité et de l'hostilité récurrente                  | Réduction de la sévérité de l'agressivité et de l'hostilité récurrente<br>Traitement de l'instabilité de l'humeur |

**Figure 1: Prévalences minimale et maximale de l'utilisation de psychotropes associés aux antipsychotiques chez les patients schizophrènes dans les études de prévalence citées.**



AD = antidépresseurs ; SH = stabilisateurs de l'humeur ; A&H = anxiolytiques et hypnotiques ; Ach = anticholinergiques

**Tableau 2: Etudes de prévalence de la coprescription depuis 2000 chez les patients schizophrènes (5,13,15-29).**

| Etude                   | Pays       | Population                                                                                                                                                | Antidépresseurs                                                          | Stabilisateurs de l'humeur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Anxiolytiques et hypnotiques                                      | Anticholinergiques                 |
|-------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Citrome et al. (2000)   | Etats-Unis | Schizophrénie<br>N = 8.405 (1994)<br>N = 7.047 (1995)<br>N = 6.054 (1996)<br>N = 5.599 (1997)<br>N = 4.992 (1998)<br>Syndrome schizoaffectif<br>N = 2.593 | NR                                                                       | Li schizophrénie:<br>13,2% (1994),<br>13,3% (1995),<br>11,8% (1996),<br>11,7% (1997),<br>11,3% (1998)<br><br>Li schizoaffectif:<br>24,9%<br>C schizophrénie:<br>7,4% (1994),<br>6,5% (1995),<br>5,5% (1996),<br>4,5% (1997),<br>3,5% (1998)<br><br>C schizoaffectif:<br>7,2% (1998)<br>V schizophrénie:<br>12,3% (1994),<br>19,8% (1995),<br>27,2% (1996),<br>32,4% (1997),<br>35% (1998)<br><br>V schizoaffectif:<br>54,3% (1998) | NR                                                                | NR                                 |
| Clark et al. (2002)     | Etats-Unis | N = 836                                                                                                                                                   | 18,5% (1995),<br>35,6% (1999)<br>(SSRI 1995, 13,5%;<br>SSRI 1999, 25,2%) | 17,7% (1995),<br>30% (1999)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19,9% (1995),<br>33,5% (1999)                                     | 28,8% (1995),<br>20,7% (1999)      |
| McCue et al. (2003)     | Etats-Unis | N = 459 (1995)<br>N = 584 (2000)                                                                                                                          | 3,5% (1995),<br>14,2% (2000)                                             | 6,5% (1995),<br>19,2% (2000)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anxiolytiques:13,1% (1995), 24,8% (2000)                          | 64,9% (1995),<br>48,6% (2000)      |
| Welch & Snaterse (2005) | Canada     | N = 94                                                                                                                                                    | NR                                                                       | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | NR                                                                | 12% (RISAP)<br>73% (NLd)           |
| Chakos et al. (2006)    | Etats-Unis | N = 1.380                                                                                                                                                 | 38%                                                                      | 4% (Li),<br>15% (autres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Anxiolytiques: 22%                                                | NR                                 |
| Correll et al. (2007)   | Etats-Unis | N = 364                                                                                                                                                   | 48,3% (mono AP),<br>37,1% (poly AP)                                      | 34,7% (mono AP),<br>42,9% (poly AP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Anxiolytique/<br>hypnotique:<br>51% (mono AP),<br>54,3% (poly AP) | 6,8% (mono AP),<br>14,3% (poly AP) |
| Beauclair et al. (2007) | Canada     | N = 69                                                                                                                                                    | NR                                                                       | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Anxiolytiques: 33,3%<br>Hypnotiques: 18,8%                        | 58%                                |
| Hanssens et al. (2006)  | Belgique   | N = 1.000                                                                                                                                                 | 39,1%                                                                    | 15,2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 36,2% (BZD)                                                       | 21,6%                              |
| De Hert et al. (2003)   | Belgique   | N = 1.463                                                                                                                                                 | 36,4%                                                                    | 14,5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 55,4% (BZD)                                                       | 35,2%                              |
| Acquaviva et al. (2005) | France     | N = 922                                                                                                                                                   | 51,2%                                                                    | 19,4%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 47% (BZD), 52,3% (anxiolytiques),<br>26,1% (hypnotiques)          | 32,9%                              |

|                                |                     |                                                    |                                                                   |           |                                                                                                                   |                                                                             |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Magliano et al. (2004)         | Italie              | N = 682                                            | 10% (57% SSRI)                                                    | 8%        | 47% (BZD)                                                                                                         | 25%                                                                         |
| Simon et al. (2005)            | Suisse              | N = 733                                            | 22,2%                                                             | 10,9%     | 19,6% (hypnotiques)                                                                                               | NR                                                                          |
| Huguelet et al. (2006)         | Suisse              | N = 253                                            | 11%                                                               | 17%       | 58% (BZD)                                                                                                         | NR                                                                          |
| Edlinger et al. (2005)         | Autriche            | N = 333<br>(1989:58;1995: 80;<br>1998:98; 2001:97) | 12,1% (1989),<br>7,5%<br>(1995), 18,4%<br>(1998),<br>16,5% (2001) | NR        | BZD: 75,9% (1989),<br>78,8% (1995), 80,6%<br>(1998), 89,7% (2001);<br>patients à la sortie<br>de l'hôpital: 44,3% | 48,3%<br>(1989),<br>41,3%<br>(1995),<br>21,4%<br>(1998),<br>14,4%<br>(2001) |
| Chong et al. (2006)            | Singapour           | N = 145                                            | 11,3%                                                             | 1%        | 57,3% (BZD)                                                                                                       | 24,6%                                                                       |
| De las Cuevas & Sanz (2004)    | Iles de<br>Canaries | N = 659                                            | 53,9% (SSRI),<br>8,6% (TCA),<br>9,4% (AA)                         | 1,4% (Li) | 74,6% (BZD)                                                                                                       | 0,3%                                                                        |
| Haro & Salvador-Carulla (2006) | Europe              | N = 10.972                                         | 8-23%                                                             | 7-19%     | 22-37%                                                                                                            | 5-29%                                                                       |

Li = Lithium; C = Carbamazépine; V = Valproate; SSRI = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; TCA = les dérivés de structure tricyclique ou «imipraminiques»; AA = les autres antidépresseurs; BZD = Benzodiazépines; RIS AP = rispéridone à action prolongée; NLd = les neuroleptiques conventionnels en forme dépôt; NR = Not reported.

**Tableau 3a: Pourcentage des comédications chez les patients hospitalisés atteints de schizophrénie (données recueillies dans le cadre du projet PECC) (De Hert et al., communication personnelle).**

| Comédication par classe    | N médicaments en ajout des APs |        |       |
|----------------------------|--------------------------------|--------|-------|
|                            | 0                              | 1      | < 2   |
| Antidépresseurs            | 58,65%                         | 34,90% | 6,45% |
| Stabilisateurs de l'humeur | 80,65%                         | 17,01% | 2,35% |
| Hypnotiques                | 80,06%                         | 19,94% |       |
| Anticholinergiques         | 62,17%                         | 37,24% | 0,59% |
| Anxiolytiques              | 61%                            | 34,31% | 4,69% |

**Tableau 3b: Pourcentage des comédications chez les patients hospitalisés atteints de schizophrénie (données recueillies dans le cadre du projet PECC) (De Hert et al., communication personnelle).**

| N médicaments en ajout des APs | Comédication par classe |                            |             |                    |               |
|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------|--------------------|---------------|
|                                | Antidépresseurs         | Stabilisateurs de l'humeur | Hypnotiques | Anticholinergiques | Anxiolytiques |
| 1                              | 24,34%                  | 11,86%                     | 13,91%      | 25,97%             | 23,93%        |
| 2                              | 45,65%                  | 17,39%                     | 0%          | 4,35%              | 32,61%        |
| 3                              | 0%                      | 0%                         | 0%          | 0%                 | 100%          |
| 4                              | 100%                    | 0%                         | 0%          | 0%                 | 0%            |

Dans une autre analyse de la même banque de données, il ressort clairement que la comédication est également une pratique largement répandue en ambulatoire auprès des patients psychotiques (**Figure 2b**).

La comédication est encore plus fréquente lors des hospitalisations. L'étude de De Hert et al. (32) nous laisse entrevoir que les patients hospitalisés (N = 341) reçoivent en moyenne 4 médicaments. Le **tableau 3** donne un résumé des résultats du PECC quant à l'utilisation de la comédication chez les individus lors de l'hospitalisation.

### 2.3. Remarques

#### La comédication au fil du temps

La lecture attentive des résultats du **tableau 2** permet de constater une hausse dans la comédication au fil du temps. Aux Etats-Unis, selon l'étude de McCue et al. (16), 38% des patients atteints de schizophrénie, «bénéficiaient» d'une comédication: en 1995, 3,5% avaient été traités par des antidépresseurs, 6,5% par des thymorégulateurs, et 13,1% par des anxiolytiques. Après 5 ans on constate un accroissement significatif de la comédication (**Tableau 2**). Dans l'étude de Edlinger et al. (27), les auteurs ont démontré que le recours à la comédication dans la prise en charge de la schizophrénie s'est accru entre 1989 et 2001 (**Tableau 2**). L'étude de Clark et al. (5) arrive à la même conclusion (**Tableau 2**). Les anticholinergiques, quant à eux, sont sensi-

blement moins souvent utilisés chez les patients sous antipsychotiques de seconde génération. Il ressort clairement de ces études que la mise sur le marché des antipsychotiques de seconde génération a abouti à une diminution significative et logique de l'utilisation d'anticholinergiques. On s'étonnera néanmoins du haut pourcentage subsistant, et ce même malgré l'arrivée des antipsychotiques de seconde génération, conçus pour les éviter.

### La comédication et les classes d'antipsychotiques

- Selon Acquaviva et al. (23), les antipsychotiques de seconde génération (à l'exception de la clozapine) sont fréquemment coprescrits à des antidépresseurs. Au vu de la potentialité antidépressive, lors des troubles bipolaires, revendiquée par certains antipsychotiques de seconde génération ce résultat peut être qualifié d'étonnant. S'agit-il d'une conséquence du blocage dopaminergique générant une anhédonie? Lam et al. (12) évoquent cette combinaison, et ce même lors d'un faible nombre d'éléments diagnostiqués des troubles de l'humeur.
- L'amisulpride, l'halopéridol, les phénothiazines à action sédatrice, et les neuroleptiques conventionnels en forme dépôt ont été fréquemment prescrits en combinaison avec les anticholinergiques (23). L'utilisation des anticholinergiques chez des patients sous rispéridone semble dose-dépendante (33).
- Enfin, selon Novick et al. (33), la rispéridone ( $p < 0,0001$ ) et la quétiapine ( $p < 0,01$ ) sont plus fréquemment prescrites avec des anxiolytiques/hypnotiques que l'olanzapine.

### Les hypnotiques

Il est important de distinguer l'effet anxiolytique et l'effet hypnotique des benzodiazépines. Pourtant, cette distinction s'avère difficile à établir (34). Les études décrites (à l'exception de l'étude PECC dans le tableau 2 ne précisent pas si les benzodiazépines sont utilisées comme anxiolytique ou hypnotique. Toutefois, en général, les Européens sont de grands consommateurs de sédatifs et d'hypnotiques. Selon les rapports de 2000 et 2007 de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) (35,36), l'Europe occupe le premier rang quant à l'usage médical des hypnotiques et sédatifs. Les figures 3 et 4 laissent entrevoir que la consommation moyenne des hypnotiques et sédatifs de type benzodiazépine par habitant est plus haute en Europe par rapport aux autres continents. Les niveaux de consommation des substances hypnotiques et sédatives en doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques (DDD) par millier d'habitants et par jour sont calculés selon les données statistiques de la fabrication et du commerce établies et fournies par les différents gouvernements.

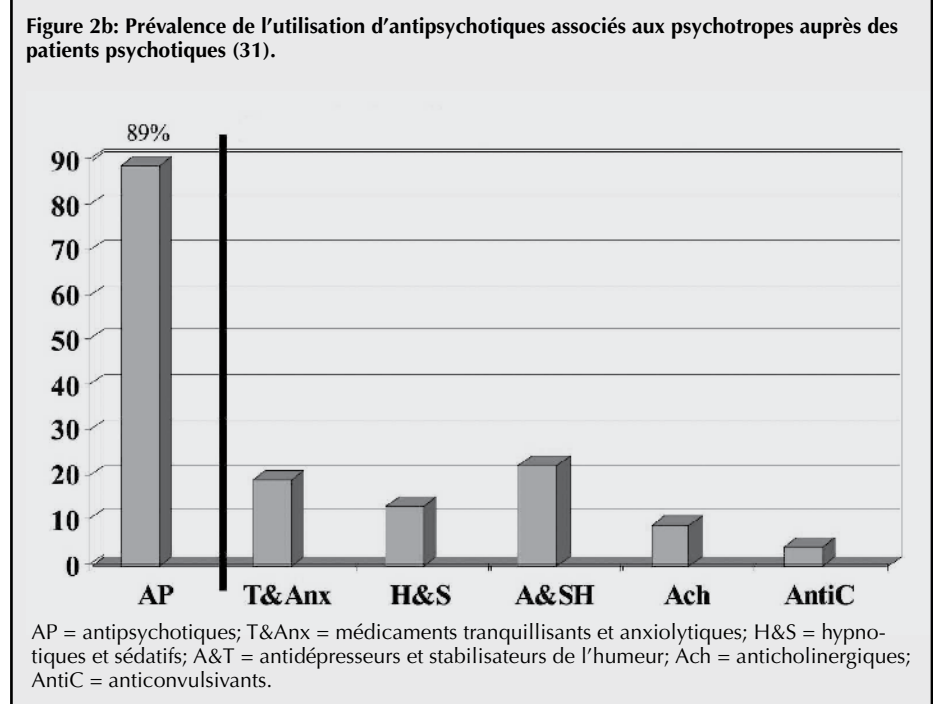
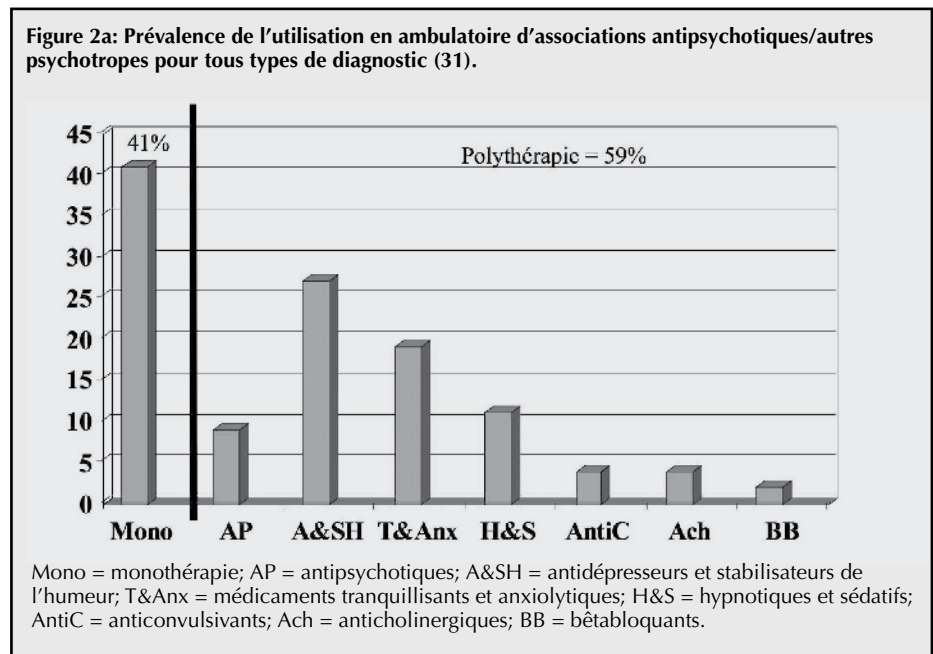
Ces chiffres doivent être interprétés avec une certaine prudence, car ils ne reflètent pas le niveau réel de consommation, et sont indépendants du diagnostic. Toutefois, ils permettent une certaine approximation, montrant que leur utilisation paraît plutôt être d'ordre culturel.

### La comédication et la forme du traitement antipsychotique

La rispéridone à action prolongée (RIS AP) permet de réduire significativement la comédication par rapport aux formes dépôts de neuroleptiques conventionnels. Dans l'étude de Welch & Snaetser (17) (N = 94), l'introduction de la RIS AP réduisait considérablement la polymédication (de 63 à 31%) et la comédication des anticholinergiques (de 47 à 12%). A contrario, l'introduction des formes dépôts de neuroleptiques conventionnels augmentait la polymédication (de 29 à 73%) et la comédication des anticholinergiques (de 31

à 73%). En Allemagne, dans le projet/l'étude e-STAR (*electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry*), Naber et al. (37) (N = 781) ont constaté une réduction significative dans l'utilisation des BZD et des anticholinergiques après un traitement de 12 mois ( $p < 0,001$ ) chez des patients ayant reçu des injections intramusculaires de RIS AP. Le tableau 4 laisse entrevoir les fréquences de la comédication chez les individus atteints de schizophrénie au début et après 6 mois de traitement avec RIS AP en Belgique, Espagne et Australie dans ce même projet/étude e-STAR (38).

Le tableau 5 donne un résumé d'une autre analyse sur l'utilisation de la comédication dans le cadre de e-STAR en Belgique de Peuskens et al. (39), portant sur 410 patients atteints de schizophrénie, au début et après 1 an de traitement avec RIS AP.





### La comédication dans les études phase III

Il est d'usage, lors des études cliniques, d'autoriser une comédication contrôlée. Le plus souvent, il s'agit d'une benzodiazépine à visée hypnotique ou sédatif. Le rapport des médications anticholinergiques est aussi de rigueur. Le **tableau 6** nous laisse entrevoir que ces 2 types de comédication sont très fréquents. Certains investigateurs ont parfois recours à des comédications telles qu'antidépresseurs et stabilisateurs de l'humeur, et ce même dans des études rigoureuses, conçues en vue de l'enregistrement de la molécule. C'est dire ô combien la pratique de la comédication est fortement enracinée dans la clinique.

### 3. Les antidépresseurs

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'antipsychotiques chez ces patients (**Tableau 2**). Il existe six grands groupes d'antidépresseurs (61): les antidépresseurs tricycliques ou «imipraminiques» (TCA), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAOI), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI), les inhibiteurs sélectifs de recapture de la noradrénaline (NARI), les inhibiteurs combinés de la recapture de sérotonine-norépinéphrine (SNRI), et les autres antidépresseurs.

#### 3.1. Eléments pharmacocinétiques

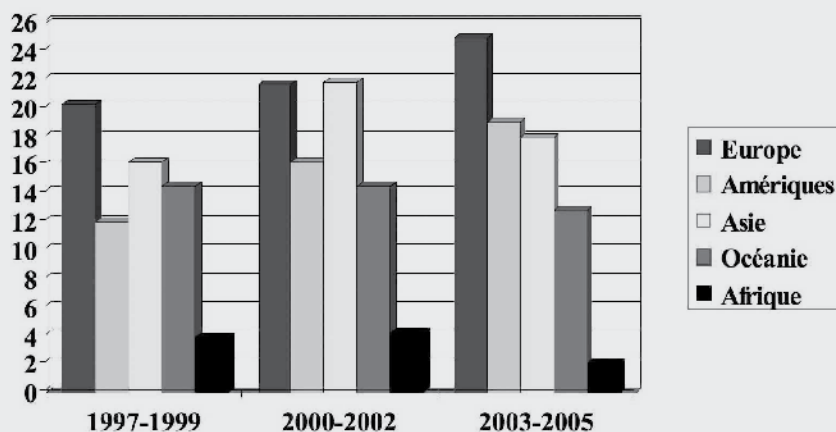
L'existence d'interactions métaboliques et pharmacocinétiques entre antidépresseurs et antipsychotiques mérite d'être connue. Il n'est pas sans importance de considérer le rôle des différents cytochromes P450 afin de prédire et de prévenir les interactions importantes sur le plan clinique. Administrées avec des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes de CYP, les taux plasmatiques des antipsychotiques peuvent se voir respectivement réduits ou augmentés, modifiant ainsi l'efficacité ou les effets secondaires des antipsychotiques. Le **tableau 7a** répertorie les antidépresseurs, inhibiteurs des enzymes CYP450 1A2, 3A4 et 2D6, ainsi que les antipsychotiques métabolisés par ces enzymes.

Le **tableau 7b** laisse entrevoir que l'inverse n'est pas identique.

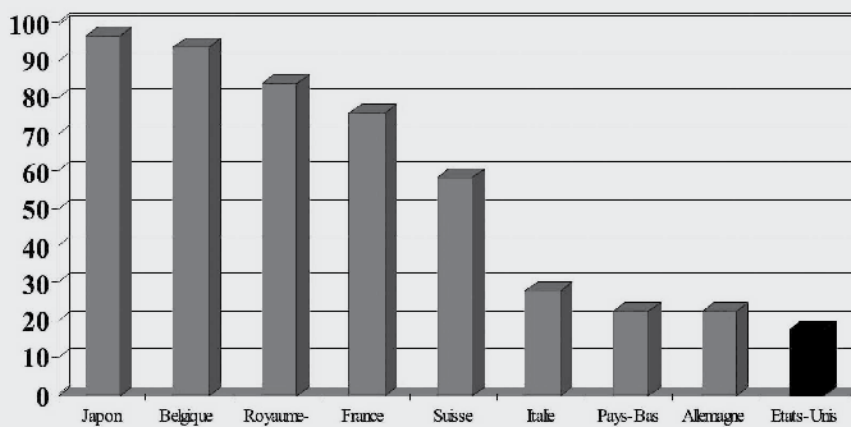
#### 3.1.1. Le cytochrome P450 1A2

La clozapine et l'olanzapine sont principalement métabolisées par le cytochrome P450 1A2. Administrées en même temps qu'un inhibiteur de l'enzyme, telle la fluvoxamine, un puissant inhibiteur du cytochrome P450 1A2, leurs taux plasmatiques vont augmenter. Une élévation substantielle des concentrations plasmatiques de clozapine (61,63-72) de 5 à 10 fois (9,73),

**Figure 3: Sédatifs-hypnotiques de type benzodiazépine: consommation nationale moyenne en doses quotidiennes (DDD) par millier d'habitants par jour des différentes régions pour les périodes 1997-1999, 2000-2002 et 2003-2005 (35).**



**Figure 4: Consommation de sédatifs-hypnotiques 2002-2005 en doses moyennes quotidiennes (DDD) par millier d'habitants par jour des différents pays européens par rapport aux Etats-Unis et au Japon (35).**



**Tableau 4: Pourcentage de la comédication chez les individus atteints de schizophrénie au début et après 6 mois de traitement avec RIS AP en Belgique, Espagne et Australie dans le projet/étude e-STAR (38).**

| Pays                | Antidépresseurs |        | Stabilisateurs de l'humeur |        | Benzodiazépines |        | Anticholinergiques |        |
|---------------------|-----------------|--------|----------------------------|--------|-----------------|--------|--------------------|--------|
|                     | début           | 6 mois | début                      | 6 mois | début           | 6 mois | début              | 6 mois |
| Belgique (N = 180)  | 41,1            | 34,4*  | 11,1                       | 11,1   | 52,2            | 46,7   | 22,2               | 17,2*  |
| Espagne (N = 919)   | 21,5            | 17,0** | 14,1                       | 11,5^  | 51,0            | 40,8** | 35,3               | 15,5** |
| Australie (N = 506) | 16,8            | 18,2   | 26,1                       | 25,1   | 43,9            | 36,0^^ | 21,3               | 19,8^  |

\*\* p < 0,001; \*p = 0,05 par rapport au début; ^ p = 0,01 par rapport au début; ^^ = 0,002 par rapport au début

**Tableau 5: Pourcentage de la comédication chez les individus atteints de schizophrénie au début et après 1 an de traitement avec RIS AP en Belgique dans le projet/étude e-STAR (39).**

| Pays               | Antidépresseurs |      | Stabilisateurs de l'humeur |      | Benzodiazépines |      | Anticholinergiques |       |
|--------------------|-----------------|------|----------------------------|------|-----------------|------|--------------------|-------|
|                    | début           | 1 an | début                      | 1 an | début           | 1 an | début              | 1 an  |
| Belgique (N = 410) | 40,7            | 40,7 | 12,0                       | 13,3 | 52,7            | 45,3 | 23,3               | 13,3* |

\* p < 0,01 par rapport au début

**Tableau 6: Comédication dans les études phase III (40-60).**

| Etude                       | Population              | Comédication mentionnée dans la méthodologie                                                                | Anti-dépresseurs                                                             | Stabilisateurs de l'humeur | Anxiolytiques et hypnotiques                                                                                                                                 | Anticholinergiques                                                                                                   |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RIS</b>                  |                         |                                                                                                             |                                                                              |                            |                                                                                                                                                              |                                                                                                                      |
| Chouinard et al. (1993)     | N = 135<br>8 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques                                                  | NR                                                                           | NR                         | Hypnotiques (hydrate de chloral ou lorazépam)<br>Placebo = 68,1%<br>RIS 2mg = 75%<br>RIS 6mg = 59%<br>RIS 10mg = 77,2%<br>RIS 16mg = 75%<br>HAL 20mg = 71,4% | Placebo = 27,3%<br>RIS 2mg = 25%<br>RIS 6mg = 31,8%<br>RIS 10mg = 45,5%<br>RIS 16mg = 50%<br>HAL 20mg = 71,4%        |
| Marder & Meibach (1994)     | N = 388<br>8 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques                                                  | NR                                                                           | NR                         | NR                                                                                                                                                           | Placebo = 18%<br>RIS 2mg = 22%<br>RIS 6mg = 20%<br>RIS 10mg = 31%<br>RIS 16mg = 39%<br>HAL 20mg = 47%                |
| Peuskens et al. (1995)      | N = 1.362<br>8 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques<br>/anxiolytiques                                                  | NR                                                                           | NR                         | NR                                                                                                                                                           | RIS 1mg = 9,6%<br>RIS 4mg = 17,1%<br>RIS 8mg = 19,5%<br>HAL 10mg = 29,6%                                             |
| <b>RIS AP</b>               |                         |                                                                                                             |                                                                              |                            |                                                                                                                                                              |                                                                                                                      |
| Kane et al. (2003)          | N = 400<br>12 semaines  | NR                                                                                                          | Placebo = 12%<br>RIS AP 25mg = 15%<br>RIS AP 50mg = 18%<br>RIS AP 75mg = 20% | NR                         | Hypnotiques (e.g. hydrate de chloral, lorazépam, témazépam)<br>Placebo = 51%<br>RIS AP 25mg = 43%<br>RIS AP 50mg = 45%<br>RIS AP 75mg = 57%                  | Placebo = 13%<br>RIS AP 25mg = 12%<br>RIS AP 50mg = 23%<br>RIS AP 75mg = 23%                                         |
| Fleischhacker et al. (2003) | N = 615<br>1 an         | BZD<br>Anticholinergiques<br>Stabilisateurs de l'humeur<br>Antidépresseurs<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques | NR                                                                           | NR                         | Hypnotiques (e.g. diazépam, lorazépam, oxazépam)<br>RIS AP 25mg = 45%<br>RIS AP 50mg = 54%<br>RIS AP 75mg = 72%                                              | RIS AP 25mg = 23%<br>RIS AP 50mg = 34%<br>RIS AP 75mg = 37%                                                          |
| Chue et al. (2005)          | N = 640<br>12 semaines  | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques                                                  | NR                                                                           | NR                         | Hypnotiques (e.g. clonazépam, lorazépam, oxazépam)<br>RIS orale 2, 4, 6mg = 37,1%<br>RIS AP 25, 50, 75mg = 43,9%                                             | RIS orale 2, 4, 6mg = 12,1%<br>RIS AP 25, 50, 75mg = 15,4%                                                           |
| <b>ARIPI</b>                |                         |                                                                                                             |                                                                              |                            |                                                                                                                                                              |                                                                                                                      |
| Kane et al. (2002)          | N = 414<br>4 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques                                                                                   | NR                                                                           | NR                         | NR                                                                                                                                                           | Benztropine<br>Placebo = 12%<br>ARIPI 15mg = 8%<br>ARIPI 30mg = 15%<br>HAL 10mg = 30%                                |
| Potkin et al. (2003)        | N = 404<br>4 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques                                                                                   | NR                                                                           | NR                         | NR                                                                                                                                                           | NR                                                                                                                   |
| <b>OLZ</b>                  |                         |                                                                                                             |                                                                              |                            |                                                                                                                                                              |                                                                                                                      |
| Beasley et al. (1996)       | N = 335<br>6 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques                                                                                   | NR                                                                           | NR                         | BZD<br>Placebo = 76,5%<br>OLZ 5 ± 2,5mg = 72,3%<br>OLZ 10 ± 2,5mg = 78,1%<br>OLZ 15 ± 2,5mg = 62,3%<br>HAL 15 ± 5mg = 76,8%                                  | Placebo = 11,8%<br>OLZ 5 ± 2,5mg = 10,8%<br>OLZ 10 ± 2,5mg = 21,9%<br>OLZ 15 ± 2,5mg = 27,5%<br>HAL 15 ± 5mg = 68,1% |
| Beasley et al. (1996)       | N = 152<br>6 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques                                                                                   | NR                                                                           | NR                         | BZD<br>OLZ 1mg = 80,8%<br>OLZ 10mg = 84%<br>Placebo = 82%                                                                                                    | OLZ 1mg = 7,7%<br>OLZ 10mg = 8%<br>Placebo = 16%                                                                     |
| Beasley et al. (1997)       | N = 431<br>6 semaines   | BZD<br>Anticholinergiques                                                                                   | NR                                                                           | NR                         | BZD<br>OLZ 1mg = 73,9%<br>OLZ 5 ± 2,5mg = 73,6%<br>OLZ 10 ± 2,5mg = 69,8%<br>OLZ 15 ± 2,5mg = 70,8%<br>HAL 15 ± 5mg = 72,8%                                  | HAL > OLZ<br>OLZ 1mg (p ≤ 0,001)<br>OLZ 5mg (p ≤ 0,001)<br>OLZ 10mg (p ≤ 0,001)<br>OLZ 15mg (p ≤ 0,001)              |
| Tollefson et al. (1997)     | N = 1.996<br>6 semaines | NR                                                                                                          | NR                                                                           | NR                         | BZD<br>OLZ 13,2mg/j = 60,5%<br>HAL 11,8mg/j = 66,2%                                                                                                          | NR                                                                                                                   |

| QUE                              |                       |                                                                      |                                                             |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Borison et al. (1996)            | N = 109<br>6 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques<br>Autres | NR                                                          | NR | Hypnotiques<br>hydrate de chloral<br>Placebo = 80%<br>QUE 75-750mg = 70%<br>Lorazépam<br>Placebo = 30%<br>QUE 75-750mg = 30%                                                                                                                                                                              | benztropine<br>Placebo = 10,9%<br>QUE 75-750mg = 9,3%                                                                     |
| Arvanitis et al. (1997)          | N = 361<br>6 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques           | NR                                                          | NR | Hypnotiques<br>hydrate de chloral<br>Placebo = 78%<br>QUE 75mg/j = 68%<br>QUE 600mg/j = 61%<br>HAL 12mg/j = 79%<br>Lorazépam<br>Placebo = 49%<br>QUE 75mg/j = 62%<br>QUE 600mg/j = 43%<br>HAL 12mg/j = 62%                                                                                                | benztropine<br>Placebo = 14%<br>QUE 75, 150, 300, 600,<br>750mg/j ≤ 12%<br>HAL 12mg/j = 48%                               |
| Small et al. (1997)              | N = 286<br>6 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques<br>Autres | NR                                                          | NR | Hypnotiques<br>hydrate de chloral<br>Placebo = ± 50%<br>QUE ≤ 250mg = ± 50%<br>QUE ≤ 750mg = ± 50%<br>BZD (e.g. lorazépam)<br>Placebo = 40%<br>QUE ≤ 250mg = 51%<br>QUE ≤ 750mg = 38%                                                                                                                     | Placebo = 10,4%<br>QUE ≤ 250mg = 3,2%<br>QUE ≤ 750mg = 7,3%                                                               |
| Copolov et al. (2000)            | N = 448<br>6 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/anxiolytiques<br>Autres     | NR                                                          | NR | BZD<br>QUE 455mg/j = 67%<br>HAL 8mg/j = 74%                                                                                                                                                                                                                                                               | QUE 455mg/j = 13%<br>HAL 8mg/j = 49%                                                                                      |
| AMI                              |                       |                                                                      |                                                             |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                           |
| Pallièrre Martinot et al. (1995) | N = 20<br>6 semaines  | NR                                                                   | NR                                                          | NR | NR                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | NR                                                                                                                        |
| Boyer et al. (1995)              | N = 84<br>6 semaines  | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques           | NR                                                          | NR | Anxiolytiques et /ou<br>hypnotiques<br>Placebo = 10/30<br>AMI 100mg/j = 10/30<br>AMI 300mg/j = 10/24                                                                                                                                                                                                      | Au début<br>Placebo = 2/30<br>AMI 100mg/j = 2/30<br>AMI 300mg/j = 2/24<br>Jour 42<br>Placebo = 1/30<br>AMI 300mg/j = 1/24 |
| Möller et al. (1997)             | N = 191<br>6 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques           | NR                                                          | NR | BZD<br>51% des patients<br>Hypnotiques<br>hydrate de chloral<br>32% des patients                                                                                                                                                                                                                          | 23% des patients:<br>AMI 800mg/j = 22/95<br>HAL 20mg/j = 22/96                                                            |
| Loo et al. (1997)                | N = 141<br>6 mois     | BZD<br>Hypnotiques/<br>anxiolytiques                                 | Au début de<br>l'étude<br>Placebo = 8%<br>AMI 100mg/j = 17% | NR | Anxiolytiques et /ou<br>hypnotiques<br>Oxazépam (jusqu'à<br>150mg/j),<br>lorazépam (jusqu'à<br>7,5mg/j),<br>lévomépromazine (jusqu'à<br>50mg/j)<br>Anxiolytiques au début<br>de l'étude<br>Placebo = 17%<br>AMI 100mg/j = 13%<br>Hypnotiques au début de<br>l'étude<br>Placebo = 21%<br>AMI 100mg/j = 16% | Placebo = 8/72<br>AMI 100mg/j = 12/69                                                                                     |
| Puech et al. (1998)              | N = 319<br>4 semaines | BZD<br>Anticholinergiques<br>Hypnotiques/anxiolytiques               | NR                                                          | NR | BZD: 27% des patients<br>hydrate de chloral:<br>42% des patients                                                                                                                                                                                                                                          | AMI 100mg/j = 11%<br>AMI 400mg/j = 8%<br>AMI 800mg/j = 32%<br>AMI 1200mg/j = 29%<br>HAL 16mg/j = 41%                      |

BZD = Benzodiazépines; NR = Non rapporté.

et un doublement (73) des concentrations plasmatiques d'olanzapine ont été signalés chez des patients recevant cette médication associée à la fluvoxamine (61,74-77). Une posologie initiale plus faible ou une diminution de la posologie de l'olanzapine doit être envisagée lors d'une comédication avec un inhibiteur du CYP1A2 (Notice d'emploi Zyprexa®, 2005). Ce phénomène peut provoquer une augmentation de l'aspect sédatif de l'olanzapine (61) ou une hypersalivation (78). Concernant la clozapine, le risque de crises convulsives ou des symptômes extrapyramidaux (79) est augmenté. En présence de fluvoxamine, les doses de clozapine devront par conséquent être réduites. Si le clinicien répugne à faire ce choix, il devra procéder à la prescription d'un autre antidépresseur. Parmi les inducteurs connus de l'activité de l'isoenzyme 1A2, citons le tabagisme. La fluvoxamine entraîne une augmentation moyenne du Cmax de l'olanzapine de 54% chez les femmes non-fumeuses et de 77% chez les hommes fumeurs. La prise du tabac concomitante à celle de la clozapine ou de l'olanzapine entraîne des diminutions des taux plasmatiques. En théorie, les fumeurs devraient donc recevoir de plus fortes doses que les non fumeurs. En cas d'abandon soudain du tabac, les concentrations plasmatiques de clozapine peuvent ainsi augmenter et entraîner une augmentation des effets indésirables (61). Des élévations moins marquées ont également été observées chez des patients prenant de la clozapine avec d'autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) tels que la paroxétine (80), la sertraline et la fluoxétine (81).

La connaissance de l'interaction entre un antipsychotique, un antidépresseur et les isoenzymes du cytochrome P450 constitue la base d'une anticipation correcte des effets médicamenteux induits par la comédication.

### 3.1.2. Le cytochrome P450 2D6

Le 2D6 est l'autre enzyme important du cytochrome P450 impliqué dans la métabolisation des antipsychotiques de seconde génération. La rispéridone, la clozapine et l'olanzapine sont métabolisées par le 2D6. Certains antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine) sont également des inhibiteurs du CYP450 2D6 et peuvent donc augmenter le taux de ces trois antipsychotiques (73, 81-89) (Tableau 8).

Théoriquement, les doses de ces antipsychotiques devraient se voir réduites bien que cette pratique ne soit pas souvent nécessaire (61).

**Tableau 7a: Inhibition de la métabolisation de certains antipsychotiques par l'enzyme P450 induite par certains antidépresseurs (selon 62).**

|                                     | CYP 450 1A2                                                                                                                                                  | CYP 450 2D6                                                                                                                               | CYP 450 3A4                                                                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AP métabolisés par CYP 450</b>   | clozapine (1), olanzapine (2), ziprasidone halopéridol, chlorpromazine, fluphénazine, thioridazine, thiothixène, trifluopérazine mésochlorazine perphénazine | clozapine, quétiapine, rispéridone, halopéridol, aripiprazole chlorpromazine fluphénazine perphénazine, thioridazine                      | clozapine, aripiprazole rispéridone quétiapine, ziprasidone (!), halopéridol, pimozide (!), chlorpromazine, perphénazine |
| <b>AD inhibant l'enzyme CYP 450</b> | fluvoxamine (**)                                                                                                                                             | amitriptyline, bupropion (**), désipramine, fluoxétine (**), paroxétine (**), imipramine, norfluoxétine (**), sertraline (°), venlafaxine | fluvoxamine, fluoxétine, néfazodone (**), norfluoxétine (**), sertraline paroxétine                                      |

(1) au moins 50% de la substance est métabolisée par 1A2

(2) 30-40% de la substance est métabolisée par 1A2

(\*\*) inhibiteur puissant

(°) inhibiteur dose dépendante (corrélation positive)

(!) la cardiotoxicité à haute dose peut être accrue par des interactions médicamenteuses, en particulier avec des inhibiteurs puissants de 3A4

**Tableau 7b: Inhibition de la métabolisation de certains antidépresseurs par l'enzyme P450 induite par certains antipsychotiques (selon 62).**

|                                     | CYP 450 1A2                                                               | CYP 450 2D6                                                                                                                                                                                       | CYP 450 3A4                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AD métabolisés par CYP 450</b>   | amitriptyline, clomipramine, fluvoxamine, imipramine (1), mirtazapine (1) | amitriptyline, clomipramine, désipramine, doxépine imipramine, nortriptyline trimipramine fluoxétine, fluvoxamine, maprotiline mirtazapine néfazodone paroxétine sertraline trazodone venlafaxine | amitriptyline, citalopram, clomipramine, doxépine fluoxétine, imipramine, mirtazapine néfazodone paroxétine réboxétine sertraline trazodone trimipramine venlafaxine |
| <b>AP inhibant l'enzyme CYP 450</b> | fluphénazine, perphénazine                                                | clozapine, rispéridone, halopéridol, chlorpromazine, fluphénazine, perphénazine, thioridazine                                                                                                     | halopéridol, pimozide                                                                                                                                                |

(1) au moins 50% de la substance est métabolisée par 1A2

L'élimination de la rispéridone dépend principalement du CYP2D6 (73). La fluoxétine est également un inhibiteur puissant du CYP2D6 (85). L'association de ces deux médicaments se traduira par une réduction marquée de l'élimination de l'antipsychotique, dont les doses devront par conséquent être réduites, sous peine d'atteindre rapidement des taux plasmatiques trop élevés. Lors de l'arrêt du traitement inhibiteur, les cytochromes P450 retrouveront leur fonctionnalité d'origine après l'élimination de la substance inhibitrice. Pour la fluoxétine, ce temps sera très

long (plusieurs semaines) (85). L'interaction pharmacocinétique avec la paroxétine a été évaluée lors d'une étude de Spina et al. (84) (N = 10) où l'on mesurait les taux plasmatiques de rispéridone (4-8mg/jour) et de ses métabolites à l'état d'équilibre avant et après un traitement de quatre semaines concomitamment avec la paroxétine (20mg/jour). Les concentrations totales de la rispéridone et de la 9-hydroxy-rispéridone (ensemble et fraction active) ont subi une augmentation significative (p < 0,05) de 45% par rapport au départ. La combinaison était généralement bien

**Tableau 8: Effet des SSRI sur le taux plasmatique des antipsychotiques de seconde génération (données basées sur les études contrôlées) (63,66,68,71,72,74,75,80-82,84,85,88-96).**

| SSRI                        | Antipsychotique | Effet sur le taux plasmatique                                             | Références                                                                                                               |
|-----------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fluoxétine                  | CLZ             | Augmentation de 40-70%                                                    | Centorrino et al. (1994)<br>Centorrino et al. (1996)<br>Spina et al. (1998)                                              |
|                             | RIS             | Augmentation de 75%<br>Pas de changement ou augmentation minimale (0-20%) | Spina et al. (2002)                                                                                                      |
|                             | OLZ             |                                                                           | Gossen et al. (2002)                                                                                                     |
|                             | QUE             | Pas de changement ou augmentation minimale (0-20%)                        | Potkin et al. (2002)<br>Spina et al. (2003)                                                                              |
| Paroxétine                  | CLZ             | Augmentation de 20-40%                                                    | Centorrino et al. (1996)<br>Wetzel et al. (1998)<br>Spina et al. (2000)                                                  |
|                             | RIS             | Augmentation de 40-50%                                                    | Spina et al. (2001)<br>Saito et al. (2005)                                                                               |
| Fluvoxamine                 | CLZ             | Augmentation de 5 à 10 fois                                               | Hiemke et al. (1994)<br>Jerling et al. (1994)<br>Wetzel et al. (1998)<br>Szegeci et al. (1999)<br>Fabrazzo et al. (2000) |
|                             | RIS             | Augmentation minimale (10-20%)                                            | D'Arrigo et al. (2005)                                                                                                   |
|                             | OLZ             | Augmentation de 100%                                                      | Weigmann et al. (2001)<br>Hiemke et al. (2002)                                                                           |
| Sertraline                  | CLZ             | Pas de changement                                                         | Centorrino et al. (1996)<br>Spina et al. (2000)                                                                          |
|                             | RIS             | Augmentation minimale (0-20%)                                             | Spina et al. (2004)                                                                                                      |
|                             | OLZ             | Pas de changement                                                         | Weigmann et al. (2001)                                                                                                   |
| Citalopram/<br>escitalopram | CLZ             | Pas de changement                                                         | Taylor et al. (1998)<br>Avenoso et al. (1998)                                                                            |
|                             | RIS             | Pas de changement                                                         | Avenoso et al. (1998)                                                                                                    |

**Tableau 9: Effet de la carbamazépine sur le taux plasmatique des antipsychotiques de seconde génération (72, 99-107).**

| Antipsychotique | Effet sur le taux plasmatique             | Références                                                                  |
|-----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| CLZ             | Diminution de 50%                         | Jerling et al. (1994)<br>Tiihonen et al. (1995)                             |
| RIS             | Diminution de 50-70%                      | Spina et al. (2000)<br>Ono et al. (2002)                                    |
| OLZ             | Diminution de 30-70%<br>Pas de changement | Olesen & Linnet (1999)<br>Linnet & Olesen (2002)<br>Bergemann et al. (2004) |
| QUE             | Diminution de 80%                         | Skogh et al. (2002)                                                         |
| ZIPRA           | Diminution de 20-40%                      | Grimm et al. (2006)<br>Miceli et al. (2000)                                 |

tolérée par les patients. Toutefois, dans une autre étude de Spina et al. (85) (N = 10), un tiers des patients ont développé du parkinsonisme et de l'akathisie. Dans cette étude, où l'on mesurait les taux plasmatiques avant et après un traitement de quatre semaines avec la fluoxétine, l'ajout de celle-ci a augmenté d'environ 75% (p < 0,01) les concentrations totales de la fraction active par rapport au début. Parmi les autres effets secondaires constatés avec une combinaison rispéridone-fluoxétine citons: la gynécomastie (97), la rétention urinaire et les effets extrapyramidaux (98). Ces données valent également pour la forme à action prolongée (voir notice Risperdal® Consta®).

### 3.1.3. Le cytochrome P450 3A4

Cette enzyme métabolise la clozapine, la quétiapine, et la ziprasidone. Plusieurs antidépresseurs, tels la fluvoxamine et la fluoxétine, sont

des inhibiteurs faibles de l'enzyme. Plusieurs autres médicaments non psychotropes sont de puissants inhibiteurs 3A4; citons le kétoconazole, les inhibiteurs des protéases, l'érythromycine. L'administration concomitante des antipsychotiques de seconde génération et d'un inhibiteur 3A4 conduit à une augmentation des taux plasmatiques antipsychotiques. La carbamazépine, inducteur de l'enzyme, se voit fréquemment coprescrite, en tant que thymorégulateur, avec un antipsychotique de seconde génération. Dès lors, la posologie de ce dernier devra progressivement être augmentée (61).

### Interactions antipsychotiques-aliments: Le jus de pamplemousse et le cytochrome P450 3A4

Le jus de pamplemousse inhibe l'activité des enzymes du cytochrome P450 3A4 et à un degré moindre P450 1A2 (108-112). Les médicaments pouvant être sujets à cette interaction sont nombreux. Les médicaments les plus susceptibles

d'être affectés par cette interaction le sont par une faible biodisponibilité due à leur inactivation dans la paroi intestinale et leur métabolisation par les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450 (108). L'halopéridol est métabolisé par le 3A4 et pourrait donc interagir avec le jus de pamplemousse. Cependant sa haute biodisponibilité (entre 60 et 70%), rend cette interaction peu probable (108,111,112). Dans l'étude de Yasui et al. (113) par exemple, l'administration simultanée du pamplemousse (600ml/jour pendant 7 jours) chez 12 patients atteints de schizophrénie n'augmentait pas les concentrations plasmatiques d'halopéridol (12mg/jour). Diverses études arrivent à la même conclusion quant à la clozapine (109,114,115). Selon les auteurs Greenblatt et al. (108) et Hare & Elliott (111), l'utilisation du jus de pamplemousse, en combinaison avec la quétiapine, peut entraîner une interaction modérée.

## 3.2. Eléments pharmacodynamiques

### 3.2.1. Le traitement par antidépresseurs des symptômes négatifs: une coprescription nécessaire?

Les symptômes négatifs de la schizophrénie peuvent poser bien des problèmes quant à leur traitement. Les antipsychotiques de seconde génération possèdent un effet significatif sur ces symptômes, mais lors de la subsistance de symptômes négatifs résiduels, la question d'un éventuel lien avec la dépression peut se voir posée (7,116). Dans ce cas de figure, l'ajout d'antidépresseurs pourrait revêtir un certain intérêt. Certaines lignes directrices préconisent l'ajout d'antidépresseurs. Toutefois, la littérature n'apporte que peu d'éléments contributifs à cette forme de combinaison. Etonnamment, peu d'études contrôlées comprenant un groupe placebo y ont été consacrées, alors que cette pratique est courante en clinique.

En 2007, l'utilisation d'antidépresseurs de type SSRI a été proposée afin de potentialiser l'action des antipsychotiques sur la symptomatologie négative. Regroupant dans une méta-analyse les travaux publiés à ce sujet (études en double aveugle, contrôlées et randomisées; 11 études, N = 393), Amir Ali Sepehry et al. (7) suggèrent que l'ajout de ces antidépresseurs pourrait s'avérer modérément bénéfique chez les patients qualifiés de «chroniques» (non définis par les auteurs) (p = 0,014). Cependant, selon les mêmes auteurs, leur méta-analyse ne permet pas de cautionner cette forme de comédication. Rummel et al. (117) ont conduit une méta-analyse des études contrôlées et randomisées (N = 202, 7 études) en vue de déterminer l'efficacité d'une combinaison antidépresseur-antipsychotique par rapport à l'efficacité d'antipsychotiques en monothérapie chez des patients présentant des symptômes négatifs persistants. Les auteurs ont démontré une différence significative entre les 2 groupes de traitements, en termes de certains sous-scores de

**Tableau 10: Symptômes négatifs et dépressifs distincts dans la schizophrénie (selon 119-124).**

| Symptômes négatifs                                                                                                                                                                                                    | Symptômes dépressifs                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PANSS-N</b><br>Affect émoussé (N1)<br>Retrait émotionnel (N2)<br>Interactions médiocres (N3)<br>Difficultés d'abstraction (N5)<br>Manque de spontanéité et<br>flot de conversation (N6)<br>Pensée stéréotypée (N7) | <b>MADRS</b><br>Tristesse exprimée<br>Tension intérieure<br>Insomnie<br>Pessimisme<br>Les idées suicidaires<br><b>Facteur dépressif de la PANSS</b><br>Trouble somatique (G1)<br>Angoisse (G2)<br>Sentiments de culpabilité (G3)<br>Humeur dépressive/Dépression (G6) |

la SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*). Toutefois, selon les auteurs, les résultats sont inconsistants.

Bien qu'un traitement combiné s'est montré supérieur à un traitement en monothérapie, une nouvelle fois, des études contrôlées s'avèrent nécessaires (seules trois études menées avec des antipsychotiques de seconde génération existent à ce jour) pour déterminer l'efficacité et la tolérance des diverses stratégies de combinaison d'antipsychotiques et d'antidépresseurs pour les symptômes négatifs. L'information à ce moment est donc trop peu fournie que pour permettre toute recommandation clinique.

### 3.2.2. L'ajout des antidépresseurs pour traiter les symptômes dépressifs des patients schizophrènes

#### 3.2.2.1. Corrélation symptômes négatifs et dépressifs

Certains symptômes dépressifs tels que le retrait social, le ralentissement moteur, l'anhédonie, et le déficit d'attention sont cliniquement difficiles à distinguer de ceux des symptômes négatifs (**Tableau 10**). Malgré l'existence d'un certain chevauchement entre les symptômes négatifs et dépressifs, il est important de différencier ces deux groupes pour évaluer l'efficacité des antipsychotiques (7-11,118-120). Diverses études ont montré la relative indépendance de ces deux groupes de symptômes et la nécessité d'établir cette distinction (9). Kibel et al. (119) ont observé que cinq items (tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, pessimisme, idées de suicide) de la MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*), n'étaient pas corrélés significativement avec les symptômes négatifs. Prosser et al. (120) ont trouvé que les signes dénommés par eux «cognitifs» de la dépression (à savoir les idées suicidaires, le sentiment de culpabilité, et l'humeur dépressive) n'étaient pas corrélés avec les symptômes négatifs de la BPRS. Les signes «végétatifs» de la dépression, toujours cités comme tels par les auteurs, (la diminution des activités et du travail, le ralentissement moteur, et la diminution de la libido) pourraient être corrélés avec le facteur dépressif de la BPRS. Les résultats d'une

étude de Oosthuizen et al. (121) établissent une absence de corrélation positive entre les facteurs dépressifs de la PANSS (trouble somatique, (G1), angoisse (G2), sentiments de culpabilité (G3), et dépression (G6)) et les symptômes négatifs de la PANSS, confirmant la possibilité de distinguer les deux groupes. Les liaisons des symptômes négatifs avec les symptômes dépressifs confirment la nécessité d'utiliser des évaluations spécifiques.

Au sein de la population des patients schizophrènes, 25% de patients souffrent au cours de leur vie d'un épisode dépressif associé, et jusqu'à 81% des patients souffrent de symptômes dépressifs (125).

Actuellement, nous souffrons d'une carence de données pour soutenir ou réfuter l'utilisation d'antidépresseurs combinés à un antipsychotique de seconde génération pour le traitement des symptômes négatifs et/ou de la dépression dans le cadre de la schizophrénie.

Les échelles traditionnelles d'évaluation de la symptomatologie dépressive s'avèrent peu adaptées à la quantification des dépressions schizophréniques. Elles n'ont, en général, pas été validées dans la population des patients schizophrènes. Les échelles de dépression existantes sont destinées à l'évaluation de la dépression chez les patients non-psychotiques (126). Dans ce contexte, des échelles de dépression spécifiquement adaptées aux patients schizophrènes ont été développées. Parmi celles-ci, la *Calgary Depression Scale* (127) mesure la gravité de symptômes tels que l'humeur dépressive, le désespoir, la culpabilité, l'insomnie et le suicide. Ce questionnaire a été traduit en français (**Tableau 11**) (126) et en néerlandais.

#### 3.2.2.2. Données concernant l'utilisation d'antidépresseurs avec des antipsychotiques

Une méta-analyse récente de Micallef et al. (8) a

**Tableau 11: Echelle de dépression de Calgary (*Calgary Depression Scale*).**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. DEPRESSION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Comment pourriez-vous décrire votre humeur durant les deux dernières semaines: avez-vous pu demeurer raisonnablement gai ou est-ce que vous avez été très déprimé ou plutôt triste ces derniers temps? Durant les deux dernières semaines, combien de fois vous êtes-vous senti ainsi, tous les jours? Toute la journée? |
| <b>2. DESEPOIR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Comment entrevoiez-vous le futur pour vous-même? Est-ce que vous pouvez envisager un avenir pour vous? Ou est-ce que la vie vous apparaît plutôt sans espoir? Est-ce que vous avez tout laissé tomber ou est-ce qu'il vous apparaît y avoir encore des raisons d'essayer?                                                |
| <b>3. AUTO-DEPRECIATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Quelle est votre opinion de vous-même en comparaison avec d'autres personnes? Est-ce que vous vous sentez meilleur ou moins bon, ou à peu près comparable aux autres personnes en général? Vous sentez-vous inférieure ou même sans aucune valeur?                                                                       |
| <b>4. IDEES DE REFERENCE ASSOCIEE A LA CULPABILITE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Avez-vous l'impression que l'on vous blâme pour certaines choses ou même qu'on vous accuse sans raison? A propos de quoi? (ne pas inclure ici des blâmes ou des accusations justifiés. Exclure le délire de culpabilité)                                                                                                 |
| <b>5. CULPABILITE PATHOLOGIQUE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Avez-vous tendance à vous blâmer vous-même pour des petites choses que vous pourriez avoir faites dans le passé? Pensez-vous que vous méritez d'être aussi préoccupé à propos de cela?                                                                                                                                   |
| <b>6. DEPRESSION MATINALE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Lorsque vous vous êtes senti déprimé aux cours des deux dernières semaines, avez-vous remarqué que la dépression était pire à certains moments de la journée?                                                                                                                                                            |
| <b>7. EVEIL HATIF</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vous réveillez-vous plus tôt le matin qu'à l'accoutumée? Combien de fois par semaine cela vous arrive-t-il?                                                                                                                                                                                                              |
| <b>8. SUICIDE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Avez-vous déjà eu l'impression que la vie ne valait pas la peine d'être vécue? Avez-vous déjà pensé mettre fin à tout cela? Qu'est-ce que vous pensez que vous auriez pu faire? Avez-vous effectivement essayé?                                                                                                          |
| <b>9. DEPRESSION OBSERVEE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Basée sur les observations de l'interviewer durant l'entretien complet. La question "est-ce que vous ressentez une envie de pleurer?", utilisée à des moments appropriés durant l'entretien, peut stimuler la production d'informations utiles à cette observation.                                                      |

montré un effet bénéfique à un faible niveau de confiance des antidépresseurs (tricycliques, SSRI, ou autres) chez le patient atteint de schizophrénie présentant une symptomatologie dépressive. Dans une méta-analyse Cochrane de 11 études d'antidépresseurs (imipraminiques, IMAO, SSRI

et autres types) prescrits pendant une durée inférieure ou égale à douze semaines à des patients schizophrènes en vue de traiter un épisode dépressif, les antidépresseurs se sont montrés plus efficaces que le placebo. Toutefois, en fonction des études randomisées actuellement disponibles, aucune évidence établie n'existe pour soutenir ou réfuter l'utilisation d'antidépresseurs dans la schizophrénie (128,129). On pourrait tenter d'y voir à nouveau la nécessité d'établir une distinction entre symptômes négatifs et dépressifs. Des études contrôlées s'avèrent nécessaires pour confirmer ou infirmer l'intérêt des antidépresseurs dans cette indication.

#### 4. Les thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont prescrits en association dans les troubles schizo-affectifs, les états d'excitation ou d'agressivité et les formes résistantes (14,130-132). Selon Citrome et al. (3,133), l'utilisation concomitante des thymorégulateurs chez des patients atteints de schizophrénie avoisine les 50% lors d'une réponse insuffisante à un antipsychotique. Quatre molécules seront abordées: le lithium, la carbamazépine, le valproate, et la lamotrigine. Selon les recommandations de l'APA (134), le lithium et le valproate constituent le traitement de première intention de la maladie bipolaire.

##### 4.1. Lithium

Soixante ans après sa découverte, le lithium continue d'occuper une position préminente dans la pharmacopée des troubles bipolaires (135). Toutefois, il n'y a que très peu d'études randomisées et contrôlées quant à l'usage du lithium dans la schizophrénie. La plupart des études consistent en des descriptions de vignettes cliniques (131).

##### 4.1.1. Lithium en monothérapie

Si utile pour les troubles bipolaires et schizo-affectifs, l'utilisation en monothérapie du lithium n'a pas fait de preuves d'efficacité dans la prise en charge de la schizophrénie (131,136,137).

##### 4.1.2. Lithium comme traitement adjuvant aux antipsychotiques

Leucht et al. (131) ont effectué une méta-analyse des études randomisées (N = 320; 11 études). Malgré le fait que certaines études démontraient que l'augmentation du lithium avait une certaine efficacité, les résultats ne sont guère convainquants (3).

##### 4.1.2.1. Lithium et neuroleptiques conventionnels

En combinaison avec le lithium, les neuroleptiques conventionnels tels que l'halopéridol (138-144), la thioridazine (145,146), la fluphénazine et la chlorpromazine (141,147) peuvent générer une neurotoxicité sévère sous forme d'apparition d'effets secondaires extrapyra-

midiaux (dyskinésies tardives) (142,148-151), arythmies cardiaques (141), modifications de l'EEG (143-145,147), hypotension (147), délire (145,151), encéphalopathie (145,146), et crise d'épilepsie (141,145). Toutefois, la majorité des effets secondaires sont mineurs et dose-dépendants, et le risque accru de toxicité en cas d'association lithium-neuroleptiques reste rare et prévenu par une surveillance clinique et biologique. Les effets secondaires possibles incluent les tremblements, une soif accrue, la pollakiurie, la diarrhée, des vomissements, le gain de poids, des troubles de la mémoire, une diminution de la concentration, la somnolence, une faiblesse musculaire, une perte de cheveux, l'acné et un hypofonctionnement thyroïdien. Certains effets secondaires peuvent s'atténuer après quelques semaines (14). L'instauration du lithium obéit aux précautions habituelles de sa prescription, en veillant notamment à ne pas dépasser la fourchette de lithémie communément admise entre 0,5 et 1,2meq/litre (134,152).

##### 4.1.2.2. Lithium et antipsychotiques de seconde génération

La combinaison clozapine-lithium s'est avérée positive dans plusieurs études de traitement des troubles bipolaires (153-155) et des troubles schizo-affectifs (156,157). Toutefois, l'association à la clozapine peut donner des troubles neuro-psychiques type désorientation, myoclonies et tremblement. L'adjonction de lithium à la clozapine peut augmenter le risque d'un syndrome neuroleptique malin (155,158,159). La littérature laisse entrevoir qu'une combinaison de lithium avec d'autres antipsychotiques de seconde génération, comme la rispéridone (4,160-163), la ziprasidone (164), l'aripiprazole (165), et l'olanzapine (166) peut également entraîner un syndrome neuroleptique malin. Des recherches plus approfondies sont requises, la plupart des publications consistant en des descriptions de cas controversés (131).

Le lithium a parfois été prescrit en tant qu'inducteur leucocytaire à des patients sous clozapine avec une numération limite des granulocytes, en vue d'éviter des interruptions fréquentes de traitement à la clozapine suite à de petites variations du nombre de leucocytes (167-

169). Cette façon de faire n'est pas adéquate et ne permet pas d'éviter la survenue de leucopénie ou d'agranulocytose (167,170,171).

#### 4.2. Carbamazépine

##### Eléments pharmacocinétiques

La carbamazépine engendre un risque de diminution des taux plasmatiques de certains antipsychotiques et de leur efficacité, par augmentation du métabolisme hépatique (14,152,172). Elle peut diminuer les taux plasmatiques, ou même inhiber l'activité de certains antipsychotiques, comme la rispéridone, l'olanzapine et la ziprasidone (**Tableau 9**). Une surveillance clinique et, si besoin, une adaptation posologique de l'antipsychotique de seconde génération pendant le traitement par carbamazépine peut s'avérer nécessaire.

Le cytochrome P450 3A4 est le principal enzyme catalysant la formation d'époxy-10,11-carbamazépine. L'administration simultanée d'inhibiteurs du CYP 3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques. Cette augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine peut entraîner des effets indésirables (p.ex. étourdissements, somnolence, ataxie). Il y a lieu d'adapter la posologie et/ou de surveiller les concentrations plasmatiques. La fluoxétine et la fluvoxamine (agents inhibants l'enzyme P450 3A4) peuvent augmenter les taux plasmatiques de carbamazépine (Notice d'emploi Tegretol®, 2005).

##### Eléments pharmacodynamiques

La carbamazépine est proposée en association avec des antipsychotiques lors d'états d'excitation ou d'agressivité majeure (3,173), ou lors d'anomalies temporales sans épilepsie à l'EEG (173). Okuma et al. (174), dans une étude en double aveugle (N = 162), ont démontré que la carbamazépine peut être utile en association avec les neuroleptiques conventionnels chez les patients présentant une agressivité persistante, toutefois, sans amélioration symptomatique significative du score de la BPRS.

Leucht et al. (6) ont conduit une méta-analyse de 10 études contrôlées et randomisées (N = 283) ayant trait à la carbamazépine dans la schizophrénie, en monothérapie ou associée aux neu-

**Tableau 12: Effet du valproate sur le taux plasmatique des antipsychotiques de seconde génération (82,100,175,179-185).**

| Antipsychotique | Effet sur le taux plasmatique                                        | Références                                                                                             |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CLZ             | Pas de changement ou une augmentation ou diminution minimale (0-20%) | Centorrino et al. (1994)<br>Finley & Warner (1994)<br>Longo & Salzman (1995)<br>Facciola et al. (1999) |
| RIS             | Pas de changement                                                    | Spina et al. (2000)<br>Yoshimura et al. (2007)                                                         |
| OLZ             | Pas de changement ou diminution de 53,6%                             | Gex-Fabry et al. (2003)<br>Bergemann et al. (2006)                                                     |
| QUE             | Augmentation de 70-80%                                               | Aichorn et al. (2006)                                                                                  |
| ARIPI           | Diminution de 20-30%                                                 | Citrome et al. (2005)                                                                                  |

roleptiques conventionnels ou à la clozapine. L'adjonction de la carbamazépine à un antipsychotique chez les patients non-répondeurs ou partiellement répondeurs (N = 147, 6 études), se traduit par une baisse non significative de 20% (p = 0,08) et de 35% (p = 0,09) du score de la BPRS. Bien qu'il y ait une tendance en faveur d'une stratégie d'augmentation au moyen de la carbamazépine, les résultats obtenus jusqu'à présent n'atteignent pas un niveau significatif.

L'utilisation combinée de clozapine et de carbamazépine est formellement contre-indiquée, la carbamazépine pouvant induire une agranulocytose, tout comme la clozapine (14).

#### 4.3. Valproate

##### Éléments pharmacocinétiques

Le valproate est un inhibiteur des isoenzymes CYP2C9, CYP3A4 et CYP2D6 du cytochrome P450 (62). La métabolisation de la clozapine, la quétiapine, l'aripiprazole et la rispéridone se fait par voie hépatique via les cytochromes P450 3A4 et 2D6. Des interactions médicamenteuses avec le valproate sont donc théoriquement plausibles (**Tableau 12**). Cependant, les études de Yoshimura et al. (175) et Spina et al. (100), ainsi que la revue de Spina et de Leon (73), ont montré que la comédication du valproate n'a pas une influence majeure sur le taux plasmatique de la rispéridone. Par contre, selon une revue récente de Besag & Berry de 2006 (176), le valproate peut légèrement augmenter ou diminuer le taux plasmatique de la clozapine sans signification clinique associée. Le valproate semble légèrement abaisser le taux sanguin de l'aripiprazole. Certains rapports de cas indiquent que l'ajout du valproate aux antipsychotiques de seconde génération peut diminuer significativement leurs concentrations plasmatiques (cas de l'olanzapine), et de cette manière augmenter le risque d'une rechute (177), ou entraîner des effets indésirables, telle la neutropénie, avec la quétiapine (178).

Une interaction pharmacocinétique valproate-ziprasidone n'a pas été trouvée dans la littérature.

##### Éléments pharmacodynamiques

Des études non contrôlées ont suggéré que l'augmentation du valproate peut diminuer les

symptômes positifs (e.g. hallucinations) (186-188), certains symptômes négatifs (e.g. affect émoussé) (188), l'hostilité (187), la durée des hospitalisations (188,189), les scores de la BPRS (190), les déficits cognitifs (191) et maintenir la rémission (192). Cependant, une étude randomisée publiée en 2007 dans *l'International Clinical Psychopharmacology* ne démontre pas l'avantage d'une combinaison rispéridone/valproate versus rispéridone en monothérapie en vue de traiter le comportement agressif de patients atteints de schizophrénie (193). Des améliorations cliniques ont été également rapportées en combinaison avec la rispéridone (194).

Cependant, la *Cochrane Collaboration* mentionne très peu de données en faveur de l'adjonction du valproate aux antipsychotiques. Une méta-analyse de Basan et al. (195) de cinq études contrôlées et randomisées (N = 379) n'a montré aucune supériorité globale dans l'ajout du valproate au traitement antipsychotique. À l'exception d'une d'entre elles, les études sont petites, à court terme et incomplètement rapportées. Toutefois, l'une d'elle a montré un début d'action plus rapide. Dans cette étude en double aveugle et randomisée de 28 jours, Casey et al. (196) ont examiné l'association de divalproex avec la rispéridone ou l'olanzapine (N = 249) lors d'une exacerbation aiguë. Les patients ayant souffert de symptômes relatifs à un trouble de l'humeur ont été exclus de l'étude. Au jour 7, 53% des patients ont fait montre d'une amélioration supérieure ou égale à 20% du score PANSS total par rapport au début du traitement. Les groupes traités par la rispéridone ou l'olanzapine en monothérapie n'atteignent ce résultat que 7 jours plus tard. Plusieurs auteurs (197,198) ont critiqué ces résultats.

Selon les études randomisées actuellement disponibles, aucune donnée ne soutient ou ne réfute l'utilisation du valproate en combinaison avec des antipsychotiques bien qu'il y ait des indices d'effet plus rapide. Des recherches plus approfondies auprès des patients résistants sont donc requises avant de pouvoir établir des recommandations claires. Malgré le peu d'évidence, l'utilisation du valproate en combinaison peut avoisiner 35% (15).

#### 4.4. Lamotrigine

La lamotrigine est un anticonvulsivant, qui est employé depuis quelques années pour traiter les états dépressifs des troubles bipolaires de type II.

##### Éléments pharmacocinétiques

Il y a peu de données publiées quant à l'existence d'interactions pharmacocinétiques entre la lamotrigine et les antipsychotiques de seconde génération (73). Le **tableau 13** laisse entrevoir les données sur les interactions pharmacocinétiques dans les études contrôlées et randomisées.

Une interaction pharmacocinétique lamotrigine-ziprasidone, lamotrigine-aripiprazole, ou lamotrigine-quétiapine n'a pas été trouvée dans la littérature.

##### Éléments pharmacodynamiques

La plupart des études consistent en des descriptions de cas. Certaines ont démontré que l'augmentation de la lamotrigine avait une certaine efficacité chez des patients réfractaires ou partiellement résistants à la clozapine: diminution significative du score BPRS (203-205), amélioration significative sur les symptômes positifs, généraux (199,206,207) et négatifs (206). L'étude en double aveugle de Kremer et al. (207) et les rapports de cas de Thomas et al. (208) ont prouvé une certaine efficacité d'une stratégie d'augmentation chez des patients sous neuroleptiques conventionnels et d'autres antipsychotiques de seconde génération. Toutefois, Chan et al. (209) et Stuve et al. (210) ont signalé une aggravation des symptômes psychotiques, respectivement chez un patient sous quétiapine et olanzapine, après l'adjonction de la lamotrigine.

### 5. Les anxiolytiques

#### 5.1. Les benzodiazépines (BZD)

Les benzodiazépines (BZD) sont les anxiolytiques les plus couramment utilisés. Depuis l'introduction des BZD dans la pharmacopée au début des années 1960, elles ont rapidement supplanté les barbituriques dans le traitement de l'agitation et de l'anxiété, ces derniers impliquant des symptômes de sevrage très sévères tout en présentant un risque très élevé de morbidité et de mortalité lors d'intoxication. Les BZD possèdent cinq effets cliniques: l'anxiolyse, la sédation/l'induction du sommeil, la myorelaxation, l'anticomitialité, et l'amnésie.

L'analyse des principaux travaux met en évidence l'intérêt de leur utilisation chez le patient atteint de schizophrénie – diminution de l'anxiété, amélioration du sommeil, sédation de l'agitation psychotique – et leur utilité dans certains états catatoniques (211,212).

##### 5.1.1. Benzodiazépines et systèmes

##### GABA-ergiques

L'hypothèse de l'existence d'effets spécifiques repose sur le mécanisme d'action pharmacolo-

**Tableau 13: Effet de la lamotrigine sur le taux plasmatique des antipsychotiques de seconde génération (199-202).**

| Antipsychotique | Effet sur le taux plasmatique                          | Références                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| CLZ             | Pas de changement                                      | Tiihonen et al. (2003)<br>Spina et al. (2006)                    |
| RIS             | Pas de changement                                      | Spina et al. (2006)                                              |
| OLZ             | Pas de changement ou une augmentation minimale (0-20%) | Sidhu et al. (2006)<br>Jann et al. (2006)<br>Spina et al. (2006) |



gique des BZD. Les BZD facilitent la transmission GABA-ergique. Cette stimulation du GABA entraîne secondairement une diminution de la transmission dopaminergique liée à une amélioration des symptômes positifs. Les BZD seraient à l'origine d'une diminution du relargage présynaptique de dopamine au niveau mésolimbique et retarderaient l'adaptation post-synaptique des neurones dopaminergiques aux neuroleptiques conventionnels, ce qui potentialiserait l'action de ces derniers dans les schizophrénies résistantes. Les BZD agiraient également sur les régions méso-préfronto-corticales où les neuroleptiques seraient moins efficaces (212,213).

### 5.1.2. Benzodiazépines en monothérapie

Quelques auteurs ont montré l'intérêt des BZD, utilisées en monothérapie, lors des phases aiguës de psychose schizophrénique (214). Certaines molécules de BZD auraient des effets antipsychotiques plus spécifiques. Le diazépam et l'estazolam (non-commercialisé en Belgique) ont ainsi été crédités de propriétés antihallucinatoires, alors que l'alprazolam pourrait avoir une action sur la symptomatologie schizophrénique négative (215). Toutefois, leur action en monothérapie sur les symptômes psychotiques productifs et déficitaires reste controversée et peu convaincante. Selon une revue de Gaillard et al. (212), environ 30 à 50% des sujets atteints de schizophrénie montrent une réponse modeste aux traitements par BZD en monothérapie, cette réponse se maintenant pendant une courte période. Les auteurs ont identifié seulement 11 études en double aveugle portant sur l'utilisation des BZD en monothérapie dans la schizophrénie. Sur ces 11 études, 8 font état d'une amélioration sous BZD, mais dans la plupart de ces études, certains patients ont bien répondu au traitement et d'autres peu. De plus, ces publications font l'objet de multiples critiques (hétérogénéité des critères d'évaluation, hétérogénéité et grande variabilité dans l'approche méthodologique, utilisation d'instruments non standardisés, analyses statistiques inadéquates, variabilité des doses des BZD, divergence des résultats). Ces résultats amènent à ne pas pouvoir recommander leur utilisation en monothérapie.

### 5.1.3. Benzodiazépines en association avec les antipsychotiques

#### **Intérêt éventuel de l'association BZD-NL conventionnel**

Certains auteurs soulignent l'intérêt éventuel de l'association BZD-NL conventionnel. Cette association peut avoir un double intérêt: diminuer la posologie des NL conventionnels et diminuer certains effets indésirables. Cette association est particulièrement utile chez les patients résistants ou chez les patients présentant une forte anxiété avec ou sans intolérance aux NL conventionnels. L'amélioration porte sur les symptômes anxieux

mais également sur les symptômes positifs et négatifs (212). Dans la revue de Gaillard et al. (212), 14 études en double aveugle portant sur l'utilisation des BZD en association aux antipsychotiques dans la schizophrénie ont été identifiées. Sur ces 14 études, 8 font état d'une efficacité de cette association, et 1 d'une amélioration chez les patients ayant les symptômes les plus sévères, et par contre d'une aggravation – notamment de la désorganisation – chez les autres.

#### **Intérêt éventuel de l'association BZD-AP de la seconde génération**

L'association CLZ-BZD nécessite une prudence plus marquée, pour avoir été mise en cause à plusieurs reprises dans la survenue de collapsus pouvant entraîner le décès du patient, en particulier à l'initiation du traitement. Borentain et al. (216) ont rapporté deux cas cliniques dans lesquels cette complication est survenue suite au décès du patient dans un cas. Cette association apparaît donc déconseillée en pratique. Lorsqu'elle s'impose, une surveillance cardiovasculaire attentive doit être préconisée.

Notons que les AP de seconde génération peuvent se distinguer en deux catégories: les sédatifs possédant une action antihistaminique élevée et ceux qui en sont dépourvus. Dans la première citons la CLZ, l'OLZ, et la QUE, qui ne devraient pas être associés à une BZD de par leur capacité sédatrice intrinsèque.

### 5.1.4. Benzodiazépines et anxiété

L'anxiété peut être considérée comme étant un des symptômes majeurs du trouble schizophrénique, mais reste cependant sous-estimée (212). Utilisées à de fortes posologies, les BZD se révèlent capables de diminuer l'angoisse psychotique, en combinaison avec les antipsychotiques. Dans ce cas, leur utilisation peut renforcer l'effet des neuroleptiques conventionnels tout en permettant d'en réduire la posologie et d'en améliorer la tolérance (215). De nombreux travaux sur l'activité des anxiolytiques du type benzodiazépines chez les patients atteints de schizophrénie ont montré une efficacité modérée (212).

### 5.1.5. Benzodiazépines et agitation psychotique

En août-septembre 2003, notre groupe a mené une enquête sur la pratique des antipsychotiques (EEPA: Enquête sur l'Emploi Pratique des Antipsychotiques) auprès des médecins belges. 115 médecins ont complété le questionnaire. Cette enquête visait à connaître le comportement en matière de prescription d'antipsychotiques, ainsi que les attentes et les besoins des médecins selon le type et la forme des antipsychotiques, et ce en fonction des différentes phases du traitement et de la nature du diagnostic. Conclusion: lors d'un premier épisode psychotique, un antipsy-

chotique de seconde génération, seul ou combiné à une BZD, s'avère être le choix privilégié dans la prise en charge de l'agitation. Une plus grande efficacité ainsi qu'une plus grande rapidité d'action, avec en outre la moindre survenue d'effets secondaires dus à l'usage de doses moindres du NL conventionnel, et l'induction du sommeil (217) sont les arguments évoqués en faveur de l'association d'antipsychotiques avec les BZD.

**En cas de schizophrénie, l'ajout du lithium, de la carbamazépine, ou du valproate à l'antipsychotique ne se voit pas confirmé dans la littérature scientifique.**

Tant les BZD, que certains NL et AP de la deuxième génération possèdent des effets sédatifs. Il est logique de vouloir associer un atypique non sédatif à une BZD, lorsque la situation d'agitation le requiert. Selon Dubois (218), le traitement de première intention se doit de privilégier un AP de seconde génération sous forme orale, seul ou combiné à une BZD, au cas où la potentialisation de la sédation s'avère être utile. Selon la *Cochrane Collaboration*, à l'heure actuelle, des données fiables manquent pour formuler des lignes directrices concernant l'utilisation des BZD seules ou combinées à un AP dans la prise en charge de la schizophrénie (2).

Dans les situations de danger accompagnées d'une non-collaboration persistante, parfois en fonction du choix du patient, une forme d'AP en IM, accompagnée ou non de l'adjonction de BZD, peut être privilégiée. L'injection simultanée d'OLZ IM et de BZD parentérale est néanmoins déconseillée. Si un traitement par une BZD parentérale s'avère nécessaire, celui-ci doit être administré au minimum une heure après l'injection d'OLZ IM (219,220). Des cas d'hypotension, de bradycardie, de dépression respiratoire et de décès ont été associés au traitement par l'OLZ IM chez des patients ayant reçu des BZD (Notice Zyprexa IM®, 221). De plus, la *Cochrane Collaboration* indique que les données existantes sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'utilisation d'une BZD seule ou combinée à un AP dans les psychoses aiguës, associées à des comportements violents (2,222). Ces différents points amènent à la conclusion que l'association BZD en IM doit être limitée à un NL conventionnel.

La prescription de BZD chez des patients atteints de schizophrénie et présentant une problématique d'abus ou de dépendance à une substance est controversée. En effet, l'utilisation des BZD peut exacerber des troubles liés à l'abus de substance préexistants ou créer de toute pièce une difficulté de ce type (218).

### 5.1.6. Benzodiazépines et effets secondaires des neuroleptiques

Les BZD ont été proposées comme traitement des effets indésirables des neuroleptiques conventionnels. Certains effets secondaires des neuroleptiques (notamment l'akathisie) peuvent être améliorés de façon sensible par les BZD. Leur efficacité sur les dyskinésies tardives n'est pas évidente. La méta-analyse de Cochrane de McGrath & Soares (223) n'a pas montré d'efficacité supérieure au placebo. L'étude en double aveugle de Horiguchi et al. (224) a montré l'efficacité du clonazépam sur l'akathisie et le syndrome parkinsonien induits par les neuroleptiques conventionnels à l'arrêt des correcteurs parkinsoniens chez des patients atteints de schizophrénie chronique.

## 6. Les anticholinergiques

Jusqu'ici, nous avons étudié les médicaments utilisés en vue d'améliorer la symptomatologie clinique. Il nous faut cependant aborder les anticholinergiques, encore trop souvent prescrits dans le traitement des effets secondaires de type EPS.

En effet, les anticholinergiques ne sont pas seulement couramment utilisés lors du traitement d'effets extrapyramidaux précoces aigus induits par les neuroleptiques conventionnels (parkinsonisme, dystonie), mais sont également administrés au début du traitement antipsychotique,

L'utilisation prophylactique des anticholinergiques chez les patients sous antipsychotiques n'est pas recommandée. En règle générale, ces médicaments devraient être utilisés seulement et ponctuellement, quand initialement et par erreur d'anticipation la dose initiale du traitement antipsychotique s'est avérée trop élevée. Ensuite la prescription d'anticholinergiques devrait laisser place à la réduction de la posologie de l'antipsychotique, ou la substitution de celui-ci par un autre induisant généralement moins d'effets secondaires de type parkinsonien.

pour prévenir la survenue d'effets extrapyramidaux éventuels au long cours (61). Bien que l'on connaisse depuis longtemps l'intérêt thérapeutique de ces agents en cas d'EPS aigus, on ne retrouve pas, dans la littérature, de données sur leur intérêt pour la prophylaxie des effets secondaires extrapyramidaux d'origine iatrogène. Selon les recommandations de l'OMS (225), l'utilisation prophylactique d'anticholinergiques chez des patients traités par antipsychotiques n'est pas recommandée, et ne peut être justifiée qu'au début du traitement seulement. Elle devrait ensuite être arrêtée et sa nécessité doit être réévaluée (225). On préviendra ainsi (226,227) la survenue de nouveaux effets indésirables de type anticholinergique, le camoufflage ou l'aggravation du développement de la dyskinésie tardive, pouvant être potentiellement irréversible. Plus important encore, la diminution de l'efficacité des antipsychotiques; les anticholinergiques interfèrent avec les effets thérapeutiques des antipsychotiques. En effet, les notices des anticholinergiques mentionnent délirium et confusion, symptômes psychotiques (hallucinations) ainsi que risque d'abus et de dépendance dans la liste des effets secondaires. Les effets anticholinergiques (hallucinations, délirium, abus, anti-EPS) paraissent être à plusieurs niveaux opposés aux effets antidopaminergiques D2 (antipsychotique, EPS), et semblent inciter des effets comparables à un effet prodopaminergique D2 (psychose, abus). On privilégiera une réduction posologique ou un passage à un (autre) antipsychotique de seconde génération.

Comparativement aux patients quittant l'institution avec un seul antipsychotique, les données récoltées révélaient une utilisation significativement plus grande d'agents anticholinergiques chez les patients polymédiqués. Le risque d'EPS augmente lorsque les antipsychotiques de seconde génération sont combinés à des neuroleptiques conventionnels, même lorsque ces derniers sont utilisés à faible dose pour leur vertu sédatrice (228).

## 7. Conclusion

1. Le recours à la comédication chez des patients souffrant de troubles psychotiques est une pratique largement répandue. Toutefois, la littérature n'apporte que peu d'arguments scientifiques suffisants. Actuellement, aucune stratégie d'ajout à l'antipsychotique ne se voit confirmée. Les données, trop peu contributives, n'autorisent pas la recommandation d'une ligne de conduite clinique. Nous nous trouvons face à un paradoxe... La comédi-

cation des AP est une pratique usuelle, quoi que non fondée scientifiquement. Comment expliquer cette apparente césure? Le clinicien se voit nourri d'études cliniques où la comédication est réglementée par essence, tandis que les études de terrain sont trop parcimonieuses.

2. La différence entre le patient d'étude clinique, sélectionné par de nombreux critères d'exclusion dont l'absence de comorbidité et donc du nombre de comédication, et le patient en pratique quotidienne, quant à lui comédiqué et souffrant de certaines comorbidités, saute aux yeux. Les études cliniques, riches en enseignements spécifiques propres à la molécule testée, ne sont pas à même de nous fournir toutes les informations utiles. A contrario, les études de terrain, prenant en compte les coprescriptions possibles, issues de l'observation clinique sont trop souvent, de par leur peu de moyens, carencées sur le plan statistique. Les cohortes, par essence comprenant des variables multiples et trop nombreuses, n'atteignent souvent pas les critères significatifs. Ces études ne possèdent donc pas la puissance voulue pour donner un signal thérapeutique sans ambiguïté.

Par ailleurs, les AP de seconde génération étant structurellement pluri-réceptoriels, une adjonction thérapeutique impliquant l'agonisme ou l'antagonisme de récepteurs supplémentaires peut s'avérer souvent difficile à gérer, complexifiant en outre les métabolisations, tout en étant créatrices d'effets secondaires supplémentaires. Pour ce faire, il n'est pas sans importance de connaître le rôle des différents cytochromes 450. Cette connaissance constitue la base d'une anticipation idoine des interactions médicamenteuses.

Il nous reste les études de cas, fort décriées à notre époque de médecine basée sur l'évidence. Rappelons toutefois aux tenants de l'empirisme que l'addition des effets de deux substances ne correspond pas forcément à la somme de leurs caractéristiques individuelles.

3. Si polymédication il y a, elle doit être bien menée, de préférence transitoire et réévaluée régulièrement.

4. *In fine*, l'ensemble de ces méta-analyses nous porte à croire qu'il nous faut traiter le syndrome et non les symptômes de façon isolée.

## Notes

- \* PECC (*Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers*) est un instrument qui a été récemment mis au point pour l'évaluation et le suivi des patients psychotiques tant ambulatoires qu'hospitalisés. Cet instrument permet d'évaluer précisément et longitudinalement différents domaines pertinents pour le patient et pour la planification et l'évaluation d'interventions.

## Références

- Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):473-9.
- Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006391.
- Citrome L, Goldberg JF, Stahl SM. Toward convergence in the medication treatment of bipolar disorder and schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):28-42.
- Ananth J, Johnson KM, Levander EM, Harry JL. Diabetic ketoacidosis, neuroleptic malignant syndrome, and myocardial infarction in a patient taking risperidone and lithium carbonate. *J Clin Psychiatry* 2004;65(5):724.
- Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28(1):75-84.
- Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):218-24.
- Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68(4):604-10.
- Micallef J, Fakra E, Blin O. Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):263-269.
- Silver H. Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(6):305-13.
- Kulhara P, Avasthi A, Chadda R, Chandiramani K, Mattoo SK, Kota SK, Joseph S. Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989;154:207-11.
- Siris SG, Adan F, Cohen M, Mandeli J, Aronson A, Casey E. Postpsychotic depression and negative symptoms: an investigation of syndromal overlap. *Am J Psychiatry* 1988;145(12):1532-7.
- Lam RW, Peters R, Sladen-Dew N, Altman S. A community-based clinic survey of antidepressant use in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43(5):513-6.
- Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006;20(4):293-301.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia (2nd Ed). American Psychiatric Association.
- Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatr Serv* 2000;51(5):634-8.
- McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):984-9.
- Welch R, Snatser M. The economic impact, tolerability and effectiveness of long-acting risperidone. Poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Florence, Italy, November 6-8, 2005.
- Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller del D, Patel JK, Tapp A, Keefe RS, Rosenheck RA. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57(8):1094-101.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007;89(1-3):91-100.
- Beauclair L, Lam A, McCormick J, Luong D, Camacho F. Impact of risperidone long-acting injectable on hospitalization and medication use in patients with schizophrenia. Poster presented at the 8th ISPOR congress Florence, nov 6-8, 2005.
- Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2(11).
- De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Traitement pharmacologique des patients schizophrènes hospitalisés en Belgique (2). *Neurone* 2003;8(9): 290-294.
- Acquaviva E, Gasquet I, Falissard B. Psychotropic combination in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(11):855-61.
- Magliano L, Fiorillo A, Guarneri M, Marasco C, De Rosa C, Malangone C, Maj M; National Mental Health Project Working Group. Prescription of psychotropic drugs to patients with schizophrenia: an Italian national survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(7):513-22.
- Simon AE, Peter M, Hess L, Valterio C. Antipsychotic use in patients with schizophrenia treated in private psychiatry. *Swiss Med Wkly* 2005;135(7-8):109-15.
- Huguelet P, Khan AN, Morand-Collomb S, Mohr S, Etter M. Prevalence and characteristics of neuroleptic association in a patient cohort with psychotic disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51(12):774-782.
- Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, Kurz M, Kurtzthaler J, Walch T, Walpoth M, Fleischhacker WW. Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophr Res* 2005;77(1):25-34.
- Chong SA, Ravichandran N, Poon LY, Soo KL, Verma S. Reducing polypharmacy through the introduction of a treatment algorithm: use of a treatment algorithm on the impact on polypharmacy. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35(7):457-60.
- De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004;4 (18).
- Peuskens J, Wampers M, De Hert M. Guidelines adherence in treated schizophrenic patients in Belgium. Poster presented at the 15th ECNP Congress in Barcelona, 5-9 Oct 2002.
- International Market Statistics (2006).
- De Hert M, van Winkel R, Wampers M, Kane J, van Os J, Peuskens J. Remission criteria for schizophrenia: evaluation in a large naturalistic cohort. *Schizophr Res* 2007;92(1-3):68-73.
- Novick D, Bousono M, Suarez D, Olivares JM, Montejó AL, Haro JM, Edgell ET, Ratcliffe M; SOHO Advisory Board. Use of concomitant medication with antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(6):972-82.
- Ballenger JC (1995). Benzodiazépines (pp. 215-230). In: Schatzberg AF & Nemeroff CB (Eds.). *The American psychiatric press textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Inc.
- Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) (2007). *Substances psychotropes. Statistiques pour 2006. Prévisions des besoins annuels médicaux et scientifiques*. Nations Unies.
- Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) (2000). *Stupéfiants. Statistiques pour 1999. Evaluations des besoins du monde pour 2001*. Nations Unies.
- Naber D, Povey M, Mehnert A, Schreiner A, Jacobs A, on behalf of the e-STAR study group. One year follow-up data from the e-STAR database on hospitalisation and functioning in patients with schizophrenia who started with Risperidone Long-Acting Injectable (RLAI) in Germany. Poster presented at the Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland, 2006, February 4-10.
- Peuskens J, Olivares JM, Hustig H, Povey M, Jacobs A, Lam A, on behalf of the e-STAR study group. Reduced polypharmacy in patients enrolled in the electronic Schizophrenia Adherence Registry (e-STAR) and treated with Risperidone Long-Acting Injection (RLAI) for 6 months. Poster presented at the 15th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, March 17-21, 2007.
- Peuskens J, Van der Veken J, Diels J, Povey M, on behalf of the e-STAR study group. Improvements in illness severity, functioning and hospitalization in schizophrenic patients switched to risperidone long-acting injection (RLAI): 12-month interim report from Belgian patients enrolled in the electronic schizophrenia treatment adherence registry (e-STAR). Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 19th- 24th 2007, San Diego.
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(1):25-40.
- Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151(6):825-35.
- Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):712.
- Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1125.
- Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Llorca PM, Chrzanowski W, Martin S, Gefvert O. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003;64(10):1250-7.
- Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L, Pretorius H, David AS. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):111-7.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):763-71.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):681-90.
- Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):111-23.
- Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):159-67.
- Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Deliva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(2):125-37.
- Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):457-65.
- Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):158-69.
- Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute ex-

- cerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;42(4):233-46.
54. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(6):549-57.
55. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30(1):95-105.
56. Paillère-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995;152(1):130-133.
57. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995;166(1):68-72.
58. Möller HJ, Boyer P, Fleuret O, Rein W, Fleuret O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:18-22.
60. Puech A, Fleuret O, Rein W. Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(1):65-72.
61. Stahl S (2008). *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide: Revised and Updated Edition (Essential Psychopharmacology Series)*.
62. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR (2003). *Concise guide to drug interaction principles for medical practice (2nd Ed.)*. American Psychiatric Publishing, Inc.
63. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, Mennella R, Esposito G, Pinto A, Maj M. 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.
64. 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.
65. Chang WH, Augustin B, Lane HY, ZumBrunnen T, Liu HC, Kazmi Y, Jann MW. In vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. *Psychopharmacol (Berl)*;1999;145: 91-98.
66. Szegedi A, Anghelescu I, Wiesner J, Schlegel S, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Wetzels H. 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.
67. Lammers CH, Deuschle M, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Heese C, Heuser I. Co-administration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients--clinical experience. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(2):76-7.
68. Wetzels H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C. 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.
69. DuMortier G, Lochu A, Colen de Melo P, Ghribi O, Roche-Rabreau D, DeGrassat K, Desce JM. Elevated clozapine plasma concentrations after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):738-9.
70. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(1):69-71.
71. Hiemke C, Weigmann H, Hartter S, Dahmen N, Wetzels H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(4):279-81.
72. 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.
73. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(1):4-22.
74. Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadjef J, Weigmann H, Hartter S, Modai I, Ritsner M, Silver H. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(5):502-6.
75. Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, Muller M, Hartter 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.
76. de Jong J, Hoogenboom B, van Troostwijk LD, de Haan L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(2):219-20.
77. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(3):177-93.
78. Hori T, Makabe K, Nemoto K, Asada T. Hypersalivation induced by olanzapine with fluvoxamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(4):758-60. Epub 2006 Mar 6.
79. Kuo FJ, Lane HY, Chang WH. Extrapyramidal symptoms after addition of fluvoxamine to clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):483-4.
80. Spina E, Avenoso A, Salemi M, Facciola G, Scordomg, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(6):213-7.
81. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M, Perucca E, Caputi AP. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3):141-5.
82. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry* 1994;151(1):123-5.
83. Kingsbury SJ, Puckett KM. Effects of fluoxetine on serum clozapine levels. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):473-4.
84. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordomg, Ancione M, Madia A. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit* 2001;23(3):223-7.
85. Spina E, Avenoso A, Scordomg, Ancione M, Madia A, Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):419-23.
86. Ferslew KE, Hagardon AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci* 1998;43(5):1082-5.
87. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999;60(7):469-76.
88. Spina E, Scordomg, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17(5):517-38.
89. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(6):527-32.
90. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and nortriptyline in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996;153(6):820-2.
91. Gossen D, de Suray J-M, Vandenhende F, Onkelinx C, Gangji D. Influence of fluoxetine on olanzapine pharmacokinetics. *AAPS PharmSci* 2002;4(2) article 11.
92. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Carreon D, Yeh C, Kalali A, Arvanitis LA; Pharmacokinetic Study Group. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):174-82.
93. D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Morgante L, Muscatello MR, Ancione M, Spina E. Effect of fluvoxamine on plasma risperidone concentrations in patients with schizophrenia. *Pharmacol Res* 2005;52(6):497-501.
94. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Morgante L, Zoccali R, Ancione M, Madia A. Plasma risperidone concentrations during combined treatment with sertraline. *Ther Drug Monit* 2004;26(4):386-90.
95. Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L, Wickham H, Murray R. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(1):19-21.
96. Avenoso A, Facciola G, Scordomg, Gitto C, Ferrante GD, Madia AG, Spina E. No effect of citalopram on plasma concentrations of clozapine, risperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Invest* 1998;16: 393-398.
97. Benazzi F. Gynecomastia with risperidone-fluoxetine combination. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(1):41.
98. Bozikas V, Petrikis P, Karavatos A. Urinary retention caused after fluoxetine-risperidone combination. *J Psychopharmacol* 2001;15(2):142-3.
99. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(1):26-8.
100. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordomg, Giacobello T, Madia AG, Perucca E. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000;22(4):481-5.
101. Ono S, Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui-Furukori N, Furukori H, de Vries R, Kaneko S. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162(1):50-4.
102. Olesen OV, Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 1999;21(1):87-90.
103. Linnet K, Olesen OV. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):512-7.
104. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(2):63-8.
105. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):518-26.
106. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(1):58-69.
107. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49 Suppl 1:65S-70S.
108. Greenblatt DJ, Patki KC, von Moltke LL, Shader RI. Drug interactions with grapefruit juice: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):357-9.
109. Lane HY, Jann MW, Chang YC, Chiu CC, Huang MC, Lee SH, Chang WH. Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness, and tolerability. *J Clin Psychiatry* 2001;62(10):812-7.
110. Floris M, Lecompte D, Mertens K, Mallet L, De Nayer A, Vandendriessche F, Liessens D, Detraux J, Hamoir V. Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques. *Neurone* 2003;8(5) Suppl.
111. Hare JT, Elliott DP. Grapefruit juice and potential drug interactions. *The Consultant Pharmacist* 2003;18(5): 466-472.
112. Hirsch E, Coune P, Thomas Y. Le pamplemousse et ses interactions médicamenteuses. Le rôle du pamplemousse (*Citrus X paradisi*). *Neurologies* 2005;8: 98-102.
113. Yasui N, Kondo T, Suzuki A, Otani K, Mihara K, Furukori H, Kaneko S, Inoue Y. Lack of significant pharmacokinetic interaction between haloperidol and grapefruit juice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Mar;14(2):113-8.
114. Lane HY, Chiu CC, Kazmi Y, Desai H, Lam YW, Jann MW, Chang WH. Lack of CYP3A4 inhibition by grapefruit juice and ketoconazole upon clozapine

- administration in vivo. *Drug Metabol Drug Interact* 2001;18(3-4):263-78.
115. Vandel S, Netillard C, Perault MC, Bel AM. Plasma levels of clozapine and desmethylclozapine are unaffected by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):347-8.
  116. Carpenter WT Jr. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophr Res* 2004;72(1):69-73.
  117. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2005;80(1):85-97.
  118. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr, Upadhyaya VH, West SA, McElroy SL. Relationships among negative, positive, and depressive symptoms in schizophrenia and psychotic depression. *Br J Psychiatry* 1996;168(1):68-71.
  119. Kibel DA, Laffont I, Liddle PF. The composition of the negative syndrome of chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:744-50.
  120. Prosser ES, Csernansky JG, Kaplan J, Thiemann S, Becker TJ, Hollister LE. Depression, parkinsonian symptoms, and negative symptoms in schizophrenics treated with neuroleptics. *J Nerv Ment Dis* 1987;175: 100-105.
  121. Oosthuizen P, Emsley RA, Roberts MC, Turner J, Keyter L, Keyter N, Torremans M. Depressive symptoms at baseline predict fewer negative symptoms at follow-up in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58: 247-252.
  122. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(7):784-8.
  123. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). Echelle des syndromes positifs et négatifs (ESPN) manuel d'évaluation. Département de Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, et Unité de Recherche sur la Schizophrénie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
  124. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A (1986). Handleiding voor het scoren op de schaal voor positieve en negatieve syndromen (PANSS). Departement Psychiatrie, Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, en Onderzoeksgroep Schizofrenie, Bronx Psychiatric Center, 1500 Waters Place, Bronx, N.Y. 10461.
  125. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, HSSRISch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001;47(2-3):185-97.
  126. Reine G, Bernard D, Auquier P, Le Fur B, Lançon C. [Psychometric properties of French version of the Calgary depression scale for schizophrenics (CDSS)] *Encephale*.2000;26(1):52-61.
  127. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl* 1993;(22):39-44.
  128. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002305.
  129. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589-99.
  130. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004;55(3):290-4.
  131. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 177-186.
  132. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, KSSRIShner CD, Johnson CG. Valproate for hostility in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):134.
  133. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1212.
  134. American Psychiatric Association (2002). Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (2nd Ed).
  135. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (Eds) (2006). Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide. London (UK): Informica Healthcare.
  136. Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia—a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(2):150-4.
  137. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;111: 359-366.
  138. Cohen WJ, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA* 1974;230(9):1283-7.
  139. Marhold J, Zimanova J, Lachman M, Kral J, Vojtechovsky M. To the incompatibility of haloperidol with lithium salts. *Act Nerv Super (Praha)* 1974;16(3):199-200.
  140. Loudon JB, Waring H. Toxic reactions to lithium and haloperidol. *Lancet* 1976;2(7994):1088.
  141. Menes C, Burra P, Hoaken PC. Untoward effects following combined neuroleptic-lithium therapy. Cardiac arrhythmias and seizure. *Can J Psychiatry* 1980;25(7):573-6.
  142. Mann SC, Greenstein RA, Eilers R. Early onset of severe dyskinesia following lithium-haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 1983;140(10):1385-6.
  143. Addy RO, Foliart RH, Saran AS, Schubert DS. EEG observations during combined haloperidol-lithium treatment. *Biol Psychiatry* 1986;21(2):170-6.
  144. Saran A, Addy O, Foliart RH, Schubert DS, Halaris A. Electroencephalographic changes and other indices of neurotoxicity with haloperidol-lithium therapy. *Neuropsychobiology* 1989;20(3):152-7.
  145. Spring GK. Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1979;40(3):135-8.
  146. Cantor CH. Encephalopathy with lithium and thioridazine in combination. *Med J Aust* 1986;144(3):164-5.
  147. Byrne A, Zibin T, Chimich W, Hnatko G. Severe hypotension associated with combined lithium and chlorpromazine therapy: a case report and a review. *Can J Psychiatry* 1994;39(5):294-6.
  148. Spring G, Frankel M. New data on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 1981;138(6):818-21.
  149. Perenyi A, Szucs R, Frecska E. Tardive dyskinesia in patients receiving lithium maintenance therapy. *Biol Psychiatry* 1984;19(11):1573-8.
  150. Ghadirian AM, Annable L, Belanger MC, Chouinard G. A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57(1):22-8.
  151. Normann C, Brandt C, Berger M, Walden J. Delirium and persistent dyskinesia induced by a lithium-neuroleptic interaction. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(5):201-4.
  152. Gay C, Olié JP. Lithium et alternatives à la lithiothérapie. *Encycl Méd Chir (Elsevier Paris), Psychiatrie*, 37-860-D-10, 1999, 10 p.
  153. Fuchs DC. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(9):1299-302.
  154. Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994;36(5):338-40.
  155. Blake LM, Marks RC, Luchins DJ. Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(4):297-9.
  156. Moldavsky M, Stein D, Benatov R, Sirota P, Weizman A, Elizur A. Combined clozapine-lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 1996;18: 127.
  157. Stefanowicz P. Preliminary results of treatment with clozapine and lithium carbonate for manic symptoms in schizoaffective psychosis. *Psychiatr Pol* 1990;24(1):27-30.
  158. Pope HG Jr, Cole JO, Choras PT, Fulwiler CE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(8):493-5.
  159. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6: 197-208.
  160. Kosehasanogullari SG, Akdede B, Akvardar Y, Akan M, Tunca Z. Neuroleptic malignant syndrome caused by combination of risperidone and lithium in a patient with multiple medical comorbidities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(5):1147-8.
  161. Boker H, Brandenberger M, Schopper C. Neurotoxicity related to lithium-risperidone combination treatment in a patient with schizoaffective disorder. *Psychiatr Prax* 2007;34(1):38-41. Epub 2006 Nov 15.
  162. Bourgeois JA, Kahn DR. Neuroleptic malignant syndrome following administration of risperidone and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):315-7.
  163. Swanson CL Jr, Price WA, McEvoy JP. Effects of concomitant risperidone and lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1995;152(7):1096.
  164. Borovicka MC, Bond LC, Gaughan KM. Ziprasidone and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2006;40(1):139-42.
  165. Ali S, Pearlman RL, Upadhyay A, Patel P. Neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole and lithium: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):434-6.
  166. Berry N, Pradhan S, Sagar R, Gupta SK. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent receiving olanzapine-lithium combination therapy. *Pharmacotherapy* 2003;23(2):255-9.
  167. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 2007;21(1):25-35.
  168. Adityanjee. Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1995;152(4):648-9.
  169. Blier P, Slater S, Measham T, Koch M, Wiviott G. Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3):137-40.
  170. Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):12-21.
  171. Valevski A, Modai I, Lahav M, Weizman A. Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(1):63-5.
  172. Lecomte D. Antipsychotische monotherapie in schizofrenie. *Neuron* 1997;2(8): 281-284.
  173. Vanelle J-M, Amalric I. Schizophrénies résistantes. Editions techniques—Encycl Méd Chir. (Paris-France), Psychiatrie, 37-295-E-30, 1994, 4 p.
  174. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80: 250-259.
  175. Yoshimura R, Shinkai K, Ueda N, Nakamura J. Valproic acid improves psychotic agitation without influencing plasma risperidone levels in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(1):9-13.
  176. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2006;29(2):95-118.
  177. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):432-4.
  178. Nair P, Lippmann S. Is leukopenia associated with divalproex and/or quetiapine? *Psychosomatics* 2005;46(2):188-9.
  179. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry* 1994;36(7):487-8.
  180. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and nortclozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152(4):650.
  181. Facciola G, Avenoso A, Scordomg, Madia AG, Ventimiglia A, Perucca E, Spina E. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):341-5.
  182. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003;25(1):46-53.
  183. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):432-4.

184. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(2):81-5.
185. Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Malikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):89-93.
186. Gundurewa V, Beckmann H, Zimmer R, Ruther E. Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1980;30: 1212-1213.
187. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11(2):199-207.
188. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D, Molloy M. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):21-6.
189. Altamura AC, Basile R, Mauri M, Cazzullo CL. Le valpromide dans le traitement d'états psychotiques aigus: une étude clinique ouverte. *Acta Psychiatr Belg* 1986;86: 297-304.
190. Linnoila M, Viukari M, Kietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1976;129:114-9.
191. Ichikawa J, Chung YC, Dai J, Meltzer HY. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Res* 2005;1052(1):56-62.
192. Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(1):45-8.
193. Citrome L, Shope CB, Nolan KA, Czobor P, Volavka J. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(6):356-62.
194. Chong SA, Tan CH, Lee EL, Liow PH. Augmentation of risperidone with valproic acid. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8):430.
195. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004;70(1):33-7.
196. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):182-92.
197. Boylan LS, Labovitz DL. Unbalanced statistical analysis of combined divalproex and antipsychotic therapy for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(3):636;author reply 637-8.
198. Eilers R. Antihostility effects of adjunctive divalproex. *Psychiatr Serv* 2004;55(9):1068;author reply 1068-9.
199. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
200. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Mico U, D'Amico G, Perucca E. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit* 2006;28(5):599-602.
201. Sidhu J, Job S, Bullman J, Francis E, Abbott R, Ascher J, Theis JG. Pharmacokinetics and tolerability of lamotrigine and olanzapine coadministered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(4):420-6.
202. Jann MW, Hon YY, Shamsi SA, Zheng J, Awad EA, Spratlin V. Lack of pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26(5):627-33.
203. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, Benadhira R, Degrasat K, Glikman J, Januel D. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.
204. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
205. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):950.
206. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
207. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blaranu M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
208. Thomas R, Howe V, Foister K, Keks N. Adjunctive lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(1):125-7.
209. Chan YC, Miller KM, Shaheen N, Votolato NA, Hankins MB. Worsening of psychotic symptoms in schizophrenia with addition of lamotrigine: a case report. *Schizophr Res* 2005;78(2-3):343-5.
210. Stuve W, Wessels A, Timmerman L. Remission of positive symptomatology of a schizophrenic psychosis after withdrawing lamotrigine: a case report. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):59-61.
211. Hollister LE, Muller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader RI. Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6 Suppl 1):15-169S.
212. Gaillard R, Ouanas A, Spadone C, Llorca PM, Loo H, Baylé FJ. [Benzodiazepines and schizophrenia, a review of the literature]. *Encephale* 2006;32(6 Pt 1):1003-10.
213. Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):714-26.
214. Bougerol T, Lançon C, Llorca PM. Anxiolytiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie*, 37-860-B-50, 1997, 17p.
215. Llorca PM, Wolf MA, Estorges JP. The use of benzodiazepines in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 1991;6: 217-222.
216. Borentain S, Millet B, Olie JP. Cardiac risk at the onset of treatment in patients treated with benzodiazepines and clozapine. *Eur Psychiatry* 2002;17(7):419-20.
217. Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med Special Report* 2001 (May): 1-90.
218. Dubois V. Nouvelles conceptions dans l'abord thérapeutique de l'agitation psychotique. *Neurone* 2005;10(3), Suppl.
219. Currier GW, Allen MH, Bunney EB, Daniel DG, Francis A, Jagoda A, Zimbroff D. Novel therapies for treating acute agitation. *J Emerg Med*. 2004 Nov;27(4 Suppl):S13-8.
220. Bushe CJ, Taylor M, Mathew M. Intramuscular Olanzapine - a UK case series of early cases. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:11.
221. Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 2005;11 Suppl 1:5-108;quiz 110-2.
222. Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003079.
223. McGrath JJ, Soares KV. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000205. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD000205.
224. Horiguchi J, Nishimatsu O. Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal: a double-blind study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992;46(3):733-9.
225. Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, Coppin AJ et al. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment: a consensus statement. *Br J Psychiatry* 1990;156: 412.
226. Floris M, Pitchot W, Souery D, Staner L, Zdanowicz N. La catatonie revisitée. *Acta Psychiatr Belg*.
227. Peuskens J, Wampers M, De Hert M. Guidelines adherence in treated schizophrenic patients in Belgium. Poster presented at the 15th ECNP Congress in Barcelona, 5-9 Oct 2003.

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



