



Posologie et forme des médicaments antipsychotiques au cours des différentes phases du traitement des troubles schizophréniques

V Dubois, A De Nayer, A Masson, MA Domken,
E Stillemans, B Delatte, M Floris, J Detraux

SOMMAIRE

1. Introduction	3
1.1. Remarques introductives	
1.2. Plan de l'article	
2. Recommandations publiées quant à la posologie et la forme du traitement antipsychotique durant différentes phases des troubles schizophréniques	4
2.1 Phase prodromique	4
2.2 Phase du premier épisode	4
2.2.1. Posologie	
2.2.2. La forme des AP	
2.2.3. Changement de traitement (<i>switching</i>)	
2.2.4. La polymédication	
2.3. Rechute psychotique	6
2.3.1. Phase hyperaiguë (premières 24-48 heures)	
2.3.1.1. Posologie	
2.3.1.2. La forme des AP	
2.3.2. Exacerbation aiguë (après les premières 24-48 heures)	
2.3.2.1. Posologie	
2.3.2.2. La forme des AP	
2.4. Phase d'entretien	9
2.4.1. Posologie	
2.4.2. La compliance	
2.4.3. La forme des AP	
2.4.4. La durée du traitement	
2.4.5. Changement de traitement (<i>switching</i>)	
2.4.6. La polymédication	
2.5. Patients réfractaires au traitement	14
2.5.1. Posologie	
2.5.2. Changement de traitement (<i>switching</i>)	
2.5.3. La polymédication	
3. Conclusion	15

1. Introduction

1.1. Remarques introductives

La gamme d'options disponibles pour le traitement des maladies psychotiques s'est considérablement élargie au cours des deux dernières décennies. Par le passé, les antipsychotiques (AP) conventionnels constituaient la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie. Ces agents ont des effets indésirables à court et long terme. Parmi ceux-ci les symptômes extrapyramidaux (SEP), lesquels affectent jusqu'à 70% des patients. L'introduction des nouveaux AP ("atypiques") a révolutionné le mode de traitement de la schizophrénie. Les nouveaux agents AP sont généralement plus efficaces, sont mieux tolérés, et induisent significativement moins de SEP graves que les anciens AP.

Plusieurs décennies après l'introduction des AP, les posologies optimales font encore l'objet de controverses. Des doses élevées, variant de 0,5 à 140mg/j, d'équivalents d'halopéridol (1, 2), d'AP conventionnels surtout, sont malheureusement encore couramment utilisées dans la pratique clinique. La prévalence des effets indésirables est en corrélation avec la dose et la durée du traitement. Nombre d'individus sont exposés à des niveaux de traitement inutilement élevés et potentiellement dangereux (3).

Seules quelques études reflètent la situation clinique au quotidien. La plupart se concentrent sur un groupe d'individus soigneusement sélectionné, d'individus atteints de psychose aiguë et présentant peu de troubles comorbides. Les patients traités par des médicaments concomitants sont souvent exclus. Les recommandations posologiques basées sur des études strictement contrôlées ne reflètent pas la stratégie la plus appropriée au quotidien.

Bien qu'il soit presque unanimement reconnu que l'approche intégrée (comprenant entretien motivationnel, réinsertion sociale, thérapie comportementale cognitive, interventions familiales...) est plus appropriée pour traiter la schizophrénie qu'un traitement médicamenteux de routine, nous n'examinerons ici que le traitement psychopharmacologique. Dans le présent article, nous passerons en revue les différents stades des troubles schizophréniques

et les informations disponibles au sujet de la posologie recommandée et des différentes présentations des agents antipsychotiques.

1.2. Plan de l'article

Nous distinguons quatre phases:

- phase prodromique,
- phase du premier épisode,
- rechute psychotique,
- phase d'entretien.

Nous aborderons également la résistance au traitement (4-8).

Lors de la rechute, nous distinguerons les deux phases suivantes: phase hyperaiguë et exacerbation aiguë: soit les premières 24-48 heures (hyperaiguë) et la période allant des premières 24-48 heures

jusqu'à une durée ne dépassant pas 2-6 semaines (exacerbation aiguë).

Pour chacune de ces phases, nous étudierons, en fonction des données disponibles, les aspects suivants: la posologie, la compliance, le mode d'administration, la durée du traitement, le changement de traitement (*switching*) et la polymédication.

La question des équivalences de doses entre des AP différents est importante. Certaines estimations peuvent être dérivées de leurs différentes affinités pour les récepteurs de la dopamine (**Tableau 1**). Kane et al. (2003) ont récemment demandé à 50 experts du traitement pharmacologique des troubles psychotiques aux Etats-Unis d'établir l'équivalence posologique entre la rispéridone (RIS) et les nouveaux AP (9) (**Tableau 2**).

Tableau 1: Equivalence des doses de différents AP conventionnels (10, 11).

	1mg équi. HAL	100mg équi. CHLOR
Phénothiazines		
Thioridazine (Melleril®)	60mg	100mg
Promazine (Prazine®)	100mg	200mg
Chlorpromazine (Largactil®)	80mg	100mg
Fluphénazine (Sevinol®) (N/A)	1mg	2mg
Perphénazine (Trilafon®)	8mg	10mg
Thiopropérazine (Majepil®)	1mg	2mg
Lévomépromazine (Nozinan®)	60mg	100mg
Butyrophénones		
Halopéridol (Haldol®)	1mg	2mg
Dropéridol (Dehydrobenzperidol®)	2mg	2mg
Pipampéron (Dipiperon®)	60mg	100mg
Benpéridol (Frenactil®)	0,5mg	2mg
Brompéridol (Impromen®)	1mg	2mg
Diphénylbutylpipéridines & pipérazines		
Pimozide (Orap®)	0,7mg	2mg
Thioxanthènes		
Zuclopenthixol (Clopixol®)	5mg	25mg
Flupentixol (Fluanxol®)	1mg	5mg
Benzamides		
Sulpiride (Dogmatil®)	100mg	200mg
Autres structures cycliques		
Clotiapine (Etumine®)	8mg	100mg
Loxapine (Loxapac®)	10mg	15mg

(N/A): Pas disponible

2. Recommandations publiées quant à la posologie et la forme du traitement antipsychotique durant différentes phases des troubles schizophréniques

2.1 Phase prodromique

Malgré les quelques études qui soulignent l'avantage de l'utilisation d'un traitement antipsychotique dans la phase prodromique de la schizophrénie, son administration reste un sujet très controversé.

Une longue période prodromique de symptômes non spécifiques et d'altération fonctionnelle croissante précède l'apparition du syndrome positif. Cette altération fonctionnelle justifie une intervention précoce (12).

Quelques études seulement ont été conduites

durant la phase prodromique (**Tableau 3**). Une étude contrôlée et randomisée (12) a comparé 2 interventions chez 59 patients à risque de progression vers un premier épisode de psychose. La première basée sur les besoins a été comparée à une intervention préventive spécifique comprenant un traitement par rispéridone à faible dose – posologie moyenne de 1,3mg/j. – associée à un traitement comportemental cognitif. La pharmacothérapie et la thérapie ont réduit le risque de passage précoce à la psychose. L'efficacité de faibles doses de rispéridone (doses moyennes de rispéridone de 1,04) chez les sujets prodromiques est aussi suggérée dans une étude de Cannon et al. (13). Une autre étude (14) suggère que l'olanzapine (6,2mg/j. ± 3,2) est également efficace dans le traitement des symptômes prodromiques.

Malgré l'intérêt de ces résultats, les avantages des interventions thérapeutiques doivent être contrebalancés par les risques possibles d'un traitement éventuellement non nécessaire. Des recherches plus approfondies sont requises avant de pouvoir établir des recommandations claires (15).

Recommandations-directives pour le choix de la posologie du traitement durant la phase prodromique:

- RIS: 0,5-1mg/j.,
- OLZ: 2,5-5mg/j.,
- ARIPI: 10mg/j.

N.B: les avantages des interventions thérapeutiques doivent être mis en balance avec les risques possibles d'un traitement inutile.

2.2 Phase du premier épisode

Le choix du traitement, la posologie et le type d'administration lors du premier épisode sont autant de problèmes qui n'ont pas encore été résolus: la prescription simultanée d'AP typiques et atypiques devrait toutefois s'effacer au profit de l'utilisation de ces derniers accompagnée ou non de la prise de benzodiazépines.

Les patients présentant un premier épisode sont très sensibles aux médicaments et à leurs effets secondaires (16, 17). Si les effets indésirables comme les SEP sont peu présents, la compliance sera meilleure (17).

Tableau 2: Equivalence des doses des nouveaux AP (9).

	RIS 1mg	RIS 2mg	RIS 4mg	RIS 6mg	RIS 10mg
Clozapine (CLZ)	75	175	350	500	700
Olanzapine (OLZ)	5	7,5	15	20	30
Quetiapine (QUE)	100	225	450	600	825
Ziprasidone (ZIPRAS)	40	60	120	160	200
Aripiprazole (ARIPI)	5	10	15	25	30

2.2.1. Posologie (Tableau 4)

Les nouveaux AP à une dose à la limite inférieure de l'intervalle posologique standard constituent les traitements préférés par les patients lors d'un premier épisode de schizophrénie (3, 31).

Peuskens et al. (2003), dans une étude d'observation en Belgique, prospective et naturaliste

Tableau 3: Doses utilisées dans des études portant sur la phase prodromique (12-14)

Etudes	RIS	OLZ	QUE	AMI	ARIPI	Remarques
McGlashan et al. (2003)		6,2 ± 3,2mg/j.				Etude contrôlée contre placebo, en double aveugle et randomisée, d'1 an
Cannon et al. (2002)	1,04 ± 0,12mg/j.					Etude en ouvert de 12 semaines
McGorry et al. (2002)	1,3mg/j.					Etude contrôlée et randomisée d'1 an
Intervalle	0,92-1,3mg/j.	3-9,4mg/j.				
Expérience clinique du groupe*	0,5-1mg/j. (3 réponses, 5 jamais faits)	2,5-5mg/j. (2 réponses, 6 jamais faits)	personne a utilisé, aucune recommandation	personne a utilisé, aucune recommandation	10mg (1 réponse, 7 jamais faits)	

* Expérience clinique du groupe: consensus du groupe, voté pendant la préparation de l'article.

Tableau 4: Posologie des nouveaux AP utilisés dans des études chez des patients présentant un premier épisode (13, 18-29).

Etude	RIS	OLZ	QUE	AMI	Remarques
Montes et al. (2003)	5,4 ± 2,2mg/j.	13,5 ± 5,2mg/j.			Etude naturaliste de 6 mois
Pantelis & Lambert (2003)				Psychose non-affective 300mg/j. (3 semaines) 800mg/j. (après 3 semaines si la condition n'améliore pas)	Revue
Pilowsky et al. (2002)			400mg/j.		Etude de 6 mois
Cannon et al. (2002)	1,83 ± 0,5mg/j.				Etude en ouvert de 8 semaines
Merlo et al. (2002)	2-4mg/j.				Etude en double aveugle de 8 semaines
Lecrubier et al. (2001)				600mg/j. (dose initiale) 800mg/j. (dose adéquate)	Opinion clinique française
Kontaxakis et al. (2000)	2,70 ± 0,89mg/j.				Etude naturaliste de 8 semaines
Suhyoshi (2000)	1,5 ± 0,5mg/j.				Etude naturaliste
Ermsley (1999)	6.1mg/j.				Etude en double aveugle de 6 semaines
McGorry (1999)	2,8mg/j.				10 semaines
Sanger et al. (1999)		11,6 ± 5,9mg/j.			Etude prospective en double aveugle de 6 semaines
Kopala et al. (1998)	3,9 ± 1,3mg/j.				Etude en ouvert de 12 semaines
Kopala et al. (1997)	4,7 ± 1,5mg/j.				Etude en ouvert
RIS-INT-35 Groupe d'étude	1-6mg/j. (dose flexible)				Etude contrôlée et randomisée
Intervalle	1-7,6mg/j.	5,7-18,7mg/j.	400mg/j.	300-800mg/j.	
Expérience clinique du groupe	1-4mg/j.	7.5-20mg/j.	300-900mg/j.	400-1.200mg/j.	

de grande envergure (13 hôpitaux psychiatriques) sur les troubles psychotiques, ont régulièrement évalué tous les patients (n = 1.463) à l'aide du PECC**. Le **tableau 5** donne la dose moyenne par patient pour les trois nouveaux AP les plus fréquemment utilisés et pour tous les nouveaux AP réunis (en équivalents de la rispéridone). Les doses préconisées par ces auteurs étaient légèrement plus faibles que celles proposées dans les recommandations de consensus international (l'intervalle de doses préconisé était de 2-4mg d'équivalents RIS pour les nouveaux AP et de 3-5mg d'équivalents HAL pour les AP conventionnels) (32).

** 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 (33).

Les auteurs ont conclu que la dose moyenne des nouveaux AP par patient dépasse légèrement la limite supérieure de l'intervalle posologique préconisé. Il s'avère également que la posologie des nouveaux AP est élevée chez 41% des premiers épisodes.

Notons le consensus auprès d'experts mené par Kane et al. (2003) visant à répondre aux questions sans réponse probante dans la littérature. Les

recommandations posologiques des experts concordent étroitement avec les doses mentionnées dans la notice (9) (**Tableau 6**).

Tableau 5: Dose moyenne des nouveaux AP en Belgique chez les patients présentant un premier épisode (32).

Médicament	Dose moyenne
RIS	3,9 ± 1,5
OLZ	14 ± 6,5
CLZ ^a	290,5 ± 181,1
Equivalents RIS	4,3 ± 2,1

^a Indication réservée aux cas résistants (note de groupe).

Tableau 6: Recommandations posologique d'experts américains pour le traitement d'un premier épisode (selon 9).

Nouveaux AP	Traitement (mg/j.)***
RIS	2,5-5,0
CLZ	300-500
OLZ	10-20
QUE	350-700
ZIPRA	100-160
ARIPI	10-20

***Lors de l'instauration d'un traitement par un antipsychotique oral pour lequel un ajustement de la dose n'est pas requis ou par un antipsychotique injectable à action prolongée, les experts recommandent soit de commencer avec une dose faible et d'augmenter ensuite la dose en fonction du taux de réponse et des effets indésirables, soit de commencer avec une dose modérée. Les experts ne préconisent pas la stratégie consistant à commencer avec une dose relativement élevée et à la diminuer ensuite si possible.

2.2.2. La forme des AP

Dans le cadre des articles précités, on a utilisé chaque fois des comprimés. Des nouvelles formes d'AP existent pourtant (comprimé orodispersible, injection à long terme). Ces formes évitent le "cheeking" (feindre la prise de médicament).

2.2.3. Changement de traitement (switching)

Le *switch* concerne un chapitre à part entière, qui serait trop long à développer dans le présent article. Signalons tout au plus les différentes techniques: *overlap-tapering*, *cross-tapering*, discontinuation brutale avec et sans titration.

2.2.4. La polymédication

Il ressort clairement de l'étude naturalistique de Wampers et al. (2002) que pour les nouveaux AP, la monothérapie est plus fréquente lors d'un premier épisode (n = 181) (49,5% contre 37,2% pour les schizophrènes chroniques). Cependant, 52,4% des patients présentant un premier épisode sous traitement combiné reçoivent des AP conventionnels tant sédatifs qu'incisifs en association avec des nouveaux AP. Le reliquat, soit 47,6%, est traité par des AP associés à des conventionnels sédatifs exclusivement. Autrement dit, la polymédication est fréquente bien que moins importante chez les patients présentant un premier épisode (34).

En août-septembre 2003, notre groupe a mené une enquête (EEPA: Enquête sur l'Emploi Pratique des Antipsychotiques) auprès des médecins belges sur la pratique des antipsychotiques: 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 en ce qui concerne le type et la forme des antipsychotiques en fonction des différentes phases du traitement et de la nature du diagnostic. Il s'est avéré que, lors d'un premier épisode psychotique, le choix médical du traitement de l'agitation consiste généralement en un nouvel antipsychotique seul ou combiné à une benzodiazépine.

Recommandations-directives pour le choix de la posologie du traitement durant premier épisode:

- RIS: 1-4mg/j.,
- OLZ: 7,5-20mg/j.,
- QUE: 300-900mg/j.,
- AMI: 400-1.200mg/j.

2.3 Rechute psychotique

2.3.1 Phase hyperaiguë (premières 24-48 heures)

Le contrôle de la phase hyperaiguë s'oriente préférentiellement vers l'administration d'un nouvel antipsychotique, de préférence à action sédatif, sous forme orodispersible ou parentérale.

L'agitation psychotique aiguë est couramment observée dans les services psychiatriques d'urgence. L'intervention immédiate est souvent requise pour soulager les symptômes et empêcher que le patient ne présente un danger pour lui-même ou pour autrui (35). Récemment, un grand nombre d'études concernant la phase hyperaiguë ont été publiées (**Tableau 7**), la partie suivante sera donc relativement dense.

Le traitement de l'agitation par les AP repose sur la recherche de l'effet sédatif. L'utilisation des AP conventionnels à hautes doses a montré ses limites par la survenue des effets secondaires, invalidants et inconfortables. Parmi les nouveaux AP, ceux à effets sédatifs importants sont à privilégier en monothérapie à hautes doses. Une approche alternative consiste en la combinaison temporaire de l'effet incisif des AP de deuxième génération non sédatifs avec des sédatifs séparés (benzodiazépines, antihistaminiques, AP conventionnels). Selon De Nayer (1998), gérer l'agitation uniquement avec des nouveaux AP est la stratégie la plus "élégante" et "novatrice", mais n'est pas assez pratiquée (36).

2.3.1.1. Posologie

L'utilisation de fortes doses d'AP conventionnels durant les premiers jours du traitement ("tranquillisation rapide") devrait être évitée en raison du risque d'effets indésirables (37).

2.3.1.2. La forme des AP

On croit – souvent à tort – qu'il est impossible de proposer un traitement per os à un patient agité. Pourtant, la prise orale, même en phase aiguë, est plus souvent possible qu'on le croit. Selon Allen et al. (2001), 79% des médecins de services d'urgences psychiatriques considèrent le recours à une mesure intrusive (contention/isolement/IM) seulement dans 1/5 des cas (51).

Toujours d'après la même étude, les indications de l'IM en aigu sont:

- dangerosité pour lui-même, l'équipe soignante ou autrui;
- refus répétés après plusieurs tentatives de collaboration;
- choix du patient (exceptionnel).

A ce jour, le seul nouvel antipsychotique disponible en Belgique en IM est l'olanzapine. La posologie initiale recommandée pour l'injection d'olanzapine est de 10mg, administrée en injection intramusculaire unique. Ces données sont basées sur des études avec des patients capables de signer un consentement éclairé. Une dose plus faible (5mg ou 7,5mg) peut être administrée selon l'état clinique. Une deuxième injection, 5-10mg, peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique. La dose journalière maximale d'olanzapine est de 20mg, en ne dépassant pas 3 injections sur une période de 24 heures. L'olanzapine est plus sédatif qu'à doses orales équivalentes (cinétique différente). Néanmoins, des données récentes contre-indiquent l'usage de l'OLZ IM en association avec les BDZ.

L'acétate de zuclopenthixol (Acutard®) est une forme dépôt d'une durée d'action de 48-72h. L'utilisation est limitée en raison du caractère imprévisible de son intensité, de sa durée d'action et de son profil d'effets indésirables.

Après l'administration d'un traitement parentéral, les signes vitaux doivent être surveillés (3).

L'administration IV ne devrait être utilisée que dans des circonstances exceptionnelles (3).

En ce qui concerne le traitement de l'agitation présentant des éléments psychotiques évidents à n'importe quel degré, dans le cadre de l'enquête évoquée plus haut (EEPA), le médecin belge

déclare qu'il choisirait en premier lieu une administration IM et en second lieu des comprimés standard. L'IV ne serait pas un traitement fréquent. En supposant que les AP conventionnels et les nouveaux antipsychotiques soient disponibles sous toutes les formes, le médecin privilégierait un nouvel antipsychotique orodispersible ou un nouvel antipsychotique IM.

Recommandations-directives pour le choix de la posologie du traitement durant la phase hyperaiguë (premières 24h-48h):

- RIS: 2-4mg/j.
- OLZ: 7,5-20mg/j.
- QUE: 300-600mg/j.
- AMI: \pm 800mg/j.

2.3.2 Exacerbation aiguë (après les premières 24-48 heures)

Cette phase implique un traitement de plusieurs mois et, dès lors, pose le problème de la compliance; un traitement par AP atypiques, de préférence sous forme injectable à action prolongée, devrait être privilégié.

Tableau 7: Doses utilisées dans les études en hyperaigu (35, 38-50).

Etudes	RIS	OLZ	QUE	AMI	ZIPRA	Remarques
Currier et al. (2004)	RIS dose orale unique de 2mg (concentré liquide)					Schéma prospectif et randomisé
Baker et al. (2003)		ARDI 28,84mg (j. 1) PCU 10mg ARDI 30, 30mg (j. 2) PCU 10mg				Etude randomisée en double aveugle de 4 jours
Beijeman et al. (2002)	2-6mg p.o. par j.					Etude prospective naturaliste
Veser et al. (2002)	2mg					Etude randomisée, contrôlée contre placebo de 90 minutes
Kinon et al. (2002)		10-20mg/j. p.o.				Etude en double aveugle randomisée de 3 semaines
Baciu & Braendle (2002)	2,0 à 3,1mg.					Enquête prospective, période d'observation moyenne de 2,15 semaines
Daniel (2002)					IM 10mg toutes les 2h si nécessaire ou 20mg toutes les 4h si nécessaire jusqu'à 40mg/j.	Article clinique
Currier & Simpson (2001)	2mg (oral) (60 min)					Etude prospective, non randomisée, cotateur en aveugle, à double bras (étude naturaliste)
Osser & Sigadel (2001)	2 x 1mg (j. 1) 2 x 2mg (j. 2)					Synthèse
Karagianis et al. (2001)		15,91 et 19,13mg (12-24h)				Série de cas de 57 patients dans un cadre naturaliste
Feifel et al. (2000)	3mg (16h) 6mg (24h)					Etude en ouvert
Wright et al. (2000)		Un maximum de 3 injections en 24h avec des doses fixes de 2,5; 5; 7,5 ou 10mg/inj.				Etude dose-réponse, en double aveugle et randomisée
Meehan et al. (2000)		maximum de 3 inj. IM de 10mg/inj.				Traitement injectable contrôlé contre placebo, en double aveugle de 24h
Brook et al. (2000)					10mg (initial) 5-20mg (toutes les 4 à 6h jusqu'à la fin du jour 3) 80-200mg (jusqu'au j. 7)	Etude à groupes parallèles, en ouvert et randomisée de 7 jours
Intervalle	2-6mg/j.	7,5-30,3mg/j.			Jusqu'à 200mg/j.	
Expérience clinique du groupe	2-4mg/j.	7,5-20mg/j.	300-600mg/j.	\pm 800mg/j.		

ARDI: Augmentation rapide de la dose initiale
PCU: Pratique clinique usuelle.

Tableau 8: Doses utilisées dans les études sur la rechute avec exacerbation aiguë (22, 42, 53-82).

Etudes	RIS	OLZ	QUE	AMI	Remarques
Sacchetti et al. (2003)	5mg/j.	15mg/j.	600mg/j.		Etude comparative de 8 semaines
Alvarez et al. (2003)		17,7 ± 6,4mg/j.			Etude naturaliste, prospective, comparative, non randomisée de 9 mois
Kinon et al. (2003)		13,09mg/j. (1sem.) (comprimé fondant) 15,35mg/j. (6sem.) (Comprimé fondant) 17,14mg/j. (comprimé standard)			Etude randomisée, en double aveugle de 6 semaines
Kinon et al. (2002)		10 à 20mg/j. (à partir du jour 3)			Etude en double aveugle, randomisée de 3 semaines
Barak et al. (2002)		13,1mg/j.			Etude de suivi naturaliste en ouvert
Csernansky et al. (2002)	4,9 ± 1,9mg/j.				Etude prospective en double aveugle et randomisée
Pajonk et al. (2002)	5,8 ± 1,3mg/j.				Etude observationnelle de 4 semaines
Currier et al. (2002)	2mg (dose orale unique) (concentré liquide)				Schéma d'étude randomisé, prospectif
Martin et al. (2002)				200-800mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée de 8 semaines
Williams (2001)	4mg/j.				Revue
Curran & Perry (2001)				400-800mg/j.	Revue
Lecrubier et al. (2001)				800mg/j. (dose adéquate)	Opinion clinique française
Gribomont (2000)	5,0 ± 1,23mg/j.				Etude de phase IV en ouvert de 8 semaines
Copolov et al. (2000)			50-800mg/j. (dose moyenne 455mg/j.)		Etude en double aveugle, randomisée de 6 semaines
Colonna et al. (2000)				200-800mg/j.	Etude non en aveugle, randomisée, multicentrique de 52 semaines
Carrière et al. (2000)				400-1.200mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée, multicentrique de 16 semaines
Nyberg et al. (1999)	4mg/j.				Etude PET
Peuskens et al. (1999)	8mg/j.			800mg/j.	Etude en double aveugle multicentrique et randomisée de 8 semaines
Turjanski et al. (1998)				400-800mg/j.	2 études en double aveugle
Wetzel et al. (1998)				956 ± 105mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée, multicentrique de 6 semaines
Puech et al. (1998)				71,1 ± 20,4mg/j. 198,9 ± 21,4mg/j. 497,8 ± 84,0mg/j. 707,5 ± 61,8mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée, multicentrique de 4 semaines
Small et al. (1997)			360mg/j. (50-566mg/j.) et 209mg/j. (50-267mg/j.)		Etude en double aveugle contrôlée et randomisée de 6 semaines

Etudes	RIS	OLZ	QUE	AMI	Remarques
Möller et al. (1997)				800mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée, multicentrique de 6 semaines
Borison et al. (1996)			307mg/j. (58-526mg/j.)		Etude en double aveugle, randomisée, multicentrique de 6 semaines
Blin et al. (1996)	7,4 – 7,6mg				
Klieser et al. (1995)	4-8mg				
Huttunen et al. (1995)	8,0mg (doses flexibles)				Etude à groupes parallèles, randomisée, en double aveugle de 6 semaines
Ceskova & Svestka (1993)	9,5 ± 3,7mg/j. (max) 2,5 ± 0,9mg/j. (min)				Etude en double aveugle, à groupes parallèles de 8 semaines
Hoyberg et al. (1993)	8,5mg/j.				Etude en double aveugle, à groupes parallèles, randomisée
Borison et al. (1992)	9,67 ± 0,33mg/j.				Etude en double aveugle, randomisée et à groupes parallèles
Delcker et al. (1990)				400-1.000mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée de 6 semaines
Costa-e-Silva (1990)				800-1.200mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée de 3 semaines
Intervalle	2-13,2mg	10-24,1mg/j.	50-800mg/j.	50,7-1.200mg/j.	
Expérience clinique du groupe	4-6mg/j.	10-20mg/j.	600-1.000mg/j.	600-1.200mg/j.	

2.3.2.1. Posologie

La posologie des AP conventionnels pour un épisode aigu doit se situer dans l'intervalle de 6 à 20mg d'équivalents d'halopéridol par jour pendant 6 semaines au minimum. La dose minimale efficace doit être utilisée (3). En dessous de cet intervalle, le risque de réponse sous-optimale augmente substantiellement. Il existe trop peu de données indiquant un bénéfice au-dessus de cet intervalle. Des doses supérieures augmentent les effets indésirables. Il est préférable d'utiliser un médicament antipsychotique seul et de ne pas maintenir des doses élevées. Dès l'amélioration des symptômes psychotiques aigus, la même dose devrait être poursuivie durant les 3 à 6 mois suivants (52). La réponse clinique et les effets indésirables doivent être régulièrement surveillés.

2.3.2.2. La forme des AP

Etant donné que la première cause de rechute est la mauvaise compliance, la prescription d'un AP injectable à action prolongée doit être envisagée

dès le début du schéma médicamenteux. A ce jour, le seul nouvel AP disponible en Belgique sous cette forme est la rispéridone (Risperdal® Consta®).

Recommandations-directives pour le choix de la posologie du traitement durant l'exacerbation aiguë (après les premières 24h-48h):

- RIS: 4-6mg/j.,
- OLZ: 10-20mg/j.,
- QUE: 600 à 1.000mg/j.,
- AMI: 600-1.200mg/j.

2.4 Phase d'entretien

Les médicaments antipsychotiques constituent la pierre angulaire du traitement au cours de la phase d'entretien de la schizophrénie.

2.4.1. Posologie

La préférence des AP atypiques dans la phase d'entretien ne semble plus être contestable et leur posologie efficace tend vers un consensus qui satisfait

autant la cible des symptômes positifs et celle des symptômes négatifs que l'objectif des moindres effets secondaires; reste à déterminer le choix optimal qui est fonction de l'innocuité et du coût de la molécule.

Les posologies d'entretien doivent être comprises dans l'intervalle de 6 à 12mg d'équivalents d'halopéridol (oral ou dépôt) par jour. Si la posologie initiale pour soulager un épisode aigu de symptômes dépasse cet intervalle, des efforts doivent être déployés pour réduire progressivement la posologie jusqu'à la dose minimale efficace, telle une réduction de 10% de la posologie toutes les 6 semaines, jusqu'à l'apparition des signes précoces de rechute ou jusqu'au seuil inférieur de l'intervalle recommandé.

Des posologies dépassant 12mg d'équivalents d'halopéridol devraient être évitées.

Il y a quelques décennies, la dose recommandée d'halopéridol était de 2-5mg/j. Il s'est avéré que nombre d'individus présentaient des réponses

Tableau 9: Doses utilisées lors d'études sur la phase d'entretien (22, 84-107).

Etudes	CLZ	RIS	OLZ	QUE	AMI	Remarques
Lasser et al. (2004)		RIS à action prolongée 25 – 50 – 75mg toutes les 2 semaines pendant 50 semaines au maximum				Etude en ouvert de 50 semaines
Mortimer et al. (2004)					200-800mg/j.	Comparaison en double aveugle, randomisée, de 6 mois
Marder et al. (2003)		6,1mg (12 sem.) 6,0mg (6 mois) 6,1mg (1 an) 5,7mg (2 ans)				Comparaison en double aveugle, randomisée, de 2 ans
Citrome & Volavka (2002)	300-500mg/j.	4-8mg/j.	Des doses supérieures à 20mg/j. sont cliniquement utiles	La posologie n'est pas claire		Synthèse
Sechter et al. (2002)					400-1.000mg/j.	Etude en double aveugle de 24 semaines
Colonna et al. (2000)					200-800mg/j.	Etude randomisée en ouvert de 52 semaines
Carriere et al. (2000)					400-1.200mg/j.	Comparaison en double aveugle de 16 semaines
Kasper (2001)				472,4 ± 175,5mg/j.		4 études en ouvert de 130 semaines
Marder (2001)		La dose optimale semble être située dans l'intervalle de 4 à 6mg/j.				Réanalyse de deux études contrôlées randomisées de 8 semaines
Lecrubier et al. (2001)					400mg/j. (dose usuelle) 100mg/j. (dose usuelle, symptômes négatifs)	Opinion clinique française
Tariot et al. (2000)				137,5mg/j.		Etude en ouvert de 52 semaines
Kudo et al. (2000)				415 ± 161,8mg/j.		Essai clinique de phase III de 52 semaines
Sacristán et al. (2000)		6mg/j.	10mg/j.			Etude observationnelle, prospective, en ouvert de 6 mois
Bouchard et al. (2000)		5,5 ± 3mg/j.				Schéma parallèle, en ouvert, randomisé de 12 mois
Love et al. (1999)		6,4mg/j. (1994) 5,1mg/j. (1996) 4,3mg/j. (patients ambulatoires 1996) 5,6mg/j. (patients hospitalisés 1996)				Etude naturaliste de 3 ans
Chengappa et al. (1999)		4,1mg/j. (patients ambulatoires) 7,5mg/j. (patients hospitalisés)				Etude naturaliste de 2 ans
Lemmens et al. (1999)		4mg/j.				Méta-analyse
Danion et al. (1999)					50 et 100mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée de 12 semaines
Möller et al. (1998)		8,6 ± 4,4mg/j.				Etude d'1 an en ouvert
Procyshyn & Zerjav. (1998)		4,89 ± 2,56mg/j.	17,19 ± 3,88mg/j.			Naturaliste
Loo et al. (1997)					100mg/j.	Etude en double aveugle randomisée de 24 semaines
Paillère-Martinot et al. (1995)					50mg/j.	Etude en double aveugle randomisée de 6 semaines
Boyer et al. (1995)					100 et 300mg/j.	Etude en double aveugle, randomisée, de 6 semaines
Lindström et al. (1995)		9,4mg/j. (suivi d'1 an) 8mg/j. (suivi de 2 ans)				Etude en ouvert de 2 ans
Chouinard et al. (1993)		6mg/j.				Etude multicentrique en double aveugle
Intervalle	300-500mg/j.	2,5-13mg/j.	10-21,07mg/j.	137,5- 647,9mg/j.	50-1.200mg/j.	
Expérience clinique du groupe	100-400mg/j.	1-4mg/j.	5-15mg/j.	200-400mg/j.	100-400mg/j.	

inappropriées. Les cliniciens ont dès lors commencé à individualiser le traitement médicamenteux afin de maximiser le succès thérapeutique ("posologie individualisée adéquate"). Les posologies ont été augmentées jusqu'à 200mg/j. (83). Dans certains rapports de cas, des doses de 1.000mg/j. d'halopéridol ont même été décrites. Cette approche a été abandonnée.

A l'aide du PECC pour l'évaluation et le suivi des patients les plus chroniques (n = 814, en moyenne 11,7 ans de maladie), Peuskens et al. (2003) ont constaté que les doses administrées en Belgique étaient situées au sein des intervalles conseillés (4-6mg d'équivalents RIS pour les nouveaux AP et 5-10mg d'équivalents HAL pour les conventionnels). La dose moyenne des nouveaux AP était de 5,2mg d'équivalents RIS (4,9 pour RIS, 14,3 pour OLZ, et 336,4 pour CLZ). La dose moyenne des agents conventionnels était de 9,0mg d'équivalents HAL: 1,2mg d'équivalents HAL pour les conventionnels "sédatifs" et 9,8mg d'équivalents HAL pour les conventionnels "incisifs" (32).

Dans une enquête transversale belge récente effectuée, dans 14 pharmacies d'hôpitaux psychiatriques belges, des informations ont été recueillies quant aux posologies et coûts des AP chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques (108). Les résultats de cette étude sont repris dans le **tableau 10**.

Ces données révèlent que la CLZ, l'OLZ, la QUE et l'AMI sont utilisés à des posologies bien supérieures à leur dose journalière définie. La CLZ, la RIS et l'AMI sont, en coûts directs, les AP les moins chers et l'OLZ ainsi que la QUE sont les plus chers. Dans une étude contrôlée et randomisée très récente, qui a largement retenu l'attention du public aux Etats-Unis et en Europe en raison de ses résultats, les coûts médicaux directs élevés de l'OLZ ont été opposés à son efficacité, en prenant l'HAL comme référence. Les auteurs de l'étude ont conclu que l'OLZ n'est pas plus avantageuse que l'HAL (en combinaison avec la benztrapine prophylactique) sur le plan de la compliance, des symptômes, des SEP ou de la qualité de vie générale, et que ses bénéfices doivent être mis en balance avec les problèmes de gain de poids et de coût supérieur (109).

Pour les médecins belges (selon l'EEPA), les éléments suivants seraient importants lors du choix de l'antipsychotique au cours de la phase chronique: l'efficacité sur les symptômes positifs, l'efficacité sur les symptômes négatifs, l'administration une fois par jour et peu d'interactions médicamenteuses. L'effet sédatif serait moins important. Pour les effets indésirables pendant la phase d'entretien, le médecin tiendrait le plus compte des effets suivants: dyskinésie tardive, parkinsonisme, acathisie et dystonie. Les effets moins importants sont la bouche sèche et la constipation.

2.4.2. La compliance

Le problème de la compliance souligne le rôle déterminant des formes injectables à action prolongée dans le succès du traitement de la phase d'entretien.

Les patients préfèrent généralement les préparations orales mais peu d'entre eux sont pleinement compliant au traitement. La plupart des schizophrènes omettent des doses ou prennent des vacances thérapeutiques d'une durée variable. Quel que soit le type d'antipsychotique prescrit, les patients n'ont pas de médicaments en leur possession en moyenne pendant 1/3 de l'année. Les taux de compliance partielle au traitement antipsychotique augmentent au fil du temps à partir de la sortie

d'hôpital. D'après Byerly et al. (2003), il semblerait que les cliniciens sous-estiment considérablement la non-compliance (110).

Les AP dépôt sont généralement bien tolérés et plus efficaces que leurs équivalents oraux (111, 112) et ils augmentent les taux de compliance (113). Les médicaments dépôt à action prolongée peuvent donc être préférables pour certains patients (3). Particulièrement dans la schizophrénie chronique, la compliance constitue l'un des problèmes majeurs liés à la rechute. Les patients sous AP dépôt ont un meilleur résultat à long terme que les patients qui reçoivent des médicaments conventionnels oraux (**Tableaux 11 et 12**).

Dans l'EEPA, lors de la phase d'entretien, si toutes les formes étaient disponibles, le médecin privilégierait un nouvel antipsychotique (et, dans une moindre mesure, sous forme de soluté oral). Il passerait à une forme dépôt en raison de l'incertitude quant à la compliance du traitement.

2.4.3. La forme des AP

Dans le cadre de la compliance, la forme idéale d'administration des antipsychotiques n'a pas encore réuni tous les suffrages: classique, injectable, en soluté ou orodispersible?

Tableau 10: Données sur les posologies et les coûts des AP chez les patients belges atteints de schizophrénie ou de troubles psychotiques (108).

Nouveaux AP	Dose journalière définie	Dose moyenne	Coûts (en Euros)
CLZ	300	407,3	2,64
OLZ	10	16,6	6,62
QUE	400	608,9	5,51
RIS	5	5,2	3,12
SERT	16	15	0
SULPI	800	250	0,27
AMI	400	538,7	3,65

Tableau 11: Avantages des formes dépôt (114).

- Amélioration de la compliance
- Commodité d'administration
- Avantages pharmacocinétiques: concentration plasmatique prolongée, profil des concentrations plasmatiques plus uniforme
- Méthode d'administration optimale pour la posologie efficace la plus faible
- Prévention du surdosage
- Examen clinique régulier

Tableau 12: Inconvénients des formes dépôt (114).

- L'ajustement de la dose est difficile
- Les patients à risque de divers types doivent être identifiés avant l'instauration du traitement (SEP, SMN, allergie)
- Aspects légaux et éthiques ("traitement sous contrainte" / "consentement éclairé")
- Administration toujours effectuée par un professionnel de la santé
- Réactions locales au site d'injection (115)
- Moins de flexibilité d'administration

Selon l'EEPA, lors de la phase d'entretien, les comprimés standard constitueraient le traitement habituel. Selon le médecin, l'avantage principal des comprimés orodispersibles serait la facilité d'emploi. D'autres avantages seraient la compliance et la discrétion. L'IM dépôt offre comme avantages la compliance, la réduction des effets indésirables, la sécurité, l'efficacité et le prix. Les comprimés standard offriraient comme avantages la facilité d'emploi, l'assentiment du patient et le prix. Le soluté oral n'offrirait pas d'avantages relatifs par rapport aux autres formes. L'inconvénient principal des comprimés fondants serait le prix. L'IM dépôt présenterait comme inconvénients la douleur, l'assentiment du patient, la discrétion. Les comprimés standard présenteraient comme inconvénient principal la difficulté d'emploi. D'après l'expérience du groupe, le soluté oral a l'avantage du microdosage fin, tandis que la forme orodispersible présente une plus grande facilité d'emploi.

2.4.4. La durée du traitement

Le consensus actuel plaide pour un an de traitement ou, tout au moins, une surveillance de deux ans après un épisode psychotique; et pour cinq ans en cas d'épisodes multiples.

Etant donné le risque élevé de rechute après un épisode aigu, la poursuite des AP pendant au moins 1 an après un épisode psychotique est recommandée (3, n°1.3.3.7). L'arrêt des AP doit être effectué progressivement tout en surveillant régulièrement les signes et les symptômes indiquant une rechute potentielle (3, n°1.3.3.8). La surveillance devrait se poursuivre pendant au moins 2 ans après le dernier épisode aigu (3, n°1.3.3.9). Pour les patients qui ont subi de multiples épisodes, le traitement anti-

psychotique d'entretien doit être poursuivi le plus souvent pendant au moins 5 ans et éventuellement indéfiniment, surtout lorsqu'il s'agit de patients ayant des antécédents de tentatives de suicide ou de comportement violent et agressif (37). L'EEPA a montré, en pratique clinique, que la durée d'un traitement d'entretien serait généralement trop courte.

2.4.5. Changement de traitement (switching)

La polymédication n'est pas souhaitable et le switching en un temps est recommandé.

Peuskens et al. (2002) ont constaté que les patients restent sous un antipsychotique pendant en moyenne 4 mois avant de passer à un autre antipsychotique (116). Lors du passage d'un nouvel antipsychotique à un autre, il est souvent prudent de procéder à un ajustement croisé de la dose c'est-à-dire de diminuer la dose du premier médicament tout en augmentant la dose du second afin de réduire les effets indésirables et le risque de rebond des symptômes.

Toutefois, il est très important de ne pas rester "coincé" dans la phase de l'ajustement croisé de la dose car lors du *switching*, une amélioration temporaire peut apparaître au milieu de l'ajustement croisé et le clinicien peut alors décider de continuer à administrer les deux médicaments plutôt que d'achever le *switching*. Sachant que l'amélioration n'est que temporaire, ce type de polymédication n'est pas justifié (117).

Pour peu que le *switch* se fasse à doses équivalentes, nous recommandons que ce passage se fasse en une fois. Les avantages sont le gain de temps, l'absence d'effets cumulatifs et donc d'effets secondaires.

Des études sur les stratégies pour le passage des

patients d'un traitement oral à un traitement dépôt suggèrent que cette procédure est assez bien tolérée de sorte que, dans la pratique clinique, le traitement antipsychotique dépôt est généralement instauré et le traitement oral est poursuivi de manière dégressive (118).

Des patients schizophrènes, même cliniquement stables, peuvent facilement être transférés vers une forme à longue durée d'une molécule de la deuxième génération comme la rispéridone (Risperdal® Consta®). Plusieurs méthodes ont été étudiées: avec un passage via la rispéridone orale (119-121), ou avec un *switch* "direct" où la médication antérieure "couvre" la période d'inactivité de 3 semaines qui doit être observée avec Risperdal® Consta® (122-124). Des études existent également sur le passage à partir d'un antipsychotique oral de la deuxième génération (123, 125-128), ou à partir des neuroleptiques classiques qu'ils soient administrés sous forme orale (123, 129) ou sous forme dépôt (122, 130, 131). Ce dernier passage a aussi été étudié en deux méthodes: en substituant la dernière injection du dépôt antérieur par le Risperdal® Consta® (122) ou en tenant compte de la durée d'effet du dépôt précédent (124). Le *switch* a été documenté chez des patients jeunes (132-134), adultes (124), ou âgés (135), et avec des scores de psychopathologie de départ hauts (136) ou bas (120, 124).

2.4.6. La polymédication

L'association d'AP conventionnels et nouveaux reste pratique courante alors qu'elle n'est pas conseillée; il en va de même de l'utilisation des anticholinergiques.

La co-prescription de nouveaux AP et d'AP conventionnels découle souvent d'un mauvais résultat avec un traitement médicamenteux unique. Cependant, dans l'étude de Taylor et al. (2002), les données suggérant que la co-prescription améliore le résultat étaient rares. La polymédication des AP a aussi des conséquences indésirables manifestes (137). Il a même été suggéré que la polymédication était associée, d'une certaine manière, à une mort précoce (138). De plus, il a été démontré que la co-prescription d'AP conventionnels et des nouveaux AP augmentait la fréquence des SEP aigus (139).

Peuskens et al. (2003) ont trouvé avec PECC que la majorité des patients chroniques (69,2%) recevaient une monothérapie soit par un AP conventionnel (30,7%) soit par un nouvel AP (38,5%). Seulement 3% des patients traités par des nouveaux AP recevaient en même temps un second nouvel AP. 35% des patients traités par des agents conventionnels recevaient une combinaison de deux à cinq conventionnels différents. 57% recevaient des BDZ (22,8% hypnotiques, 77,2% anxiolytiques), 44,8% recevaient d'autres agents psychotropes (principalement des antidépresseurs)

et 37% utilisaient des anticholinergiques. L'utilisation des anticholinergiques variait en fonction du traitement antipsychotique. L'utilisation différentielle des anticholinergiques en fonction du traitement antipsychotique démontre que le risque de SEP augmente lorsque les nouveaux AP sont combinés à des AP conventionnels même lorsque ces derniers ne sont utilisés que pour la sédation. Il est ressorti de cette étude, selon les auteurs, que bien que la plupart des recommandations soient suivies par les cliniciens belges, la combinaison fréquente des médicaments motive la poursuite

des efforts visant à obtenir plus de transparence et de simplicité dans l'utilisation des médicaments (116). Dans une enquête transversale récente menée par Reyntens et al. (2003) auprès de 14 pharmacies d'hôpitaux psychiatriques 49% des patients psychotiques recevaient une combinaison d'un nouvel AP et d'un agent conventionnel, 36% recevaient une combinaison d'un nouvel AP et d'un anticholinergique. Les raisons de l'adjonction de médicaments anticholinergiques sont principalement le risque de SEP pour cause d'exposition en cours ou antérieure à des AP conventionnels (108).

Tableau 13: Doses utilisées dans des études avec des patients réfractaires au traitement (4-8, 20, 76, 142, 146-161).

Etudes	CLZ	RIS	OLZ	QUE	AMI	Remarques
Emsley et al. (2003)				600mg/j.		Etude en double aveugle de 8 semaines
De Nayer et al. (2003)				505mg/j.		Etude en ouvert de 12 semaines
Pantelis & Lambert. (2003)					400-1.200mg/j. (6-8 semaines)	Revue
Mullen et al. (2001)		4,4mg/j.		253,9mg/j.		Etude randomisée de 4 mois
Margolese et al. (2000)				362mg/j. (12 semaines) 592mg/j. (≤25 semaines) 487mg/j. (2 ans)		Etude de 2 ans
Wahlbeck et al. (2000)	385 ± 219mg/j.	7,8 ± 2,1mg/j.				Schéma d'étude à groupes parallèles, randomisé, de 10 semaines avec une évaluation en aveugle des résultats
Sharif et al. (2000)	520 ± 94mg/j.	7,5 ± 2,2mg/j.				Etude rétrospective
Josiassen et al. (2002)		4,13 ± 1,35mg/j. (sem. 6) 4,43 ± 1,45mg/j. (sem. 12)				Etude randomisée non en aveugle
Naber (1999)	230mg/j.					Etude rétrospective
Morera et al. (1999)	300 et 400mg/j.	4,5mg et 6mg/j.				2 rapports de cas
Lindenmayer et al. (1998)	363,02 ± 90,73mg/j.	8,95 ± 1,76mg/j.				Etude en ouvert, prospective de 12 semaines
Conley et al. (1998)			25mg/j. (fixe à partir sem. 2-8)			Etude prospective de 6 semaines
Bondolfi et al. (1998)	291,2mg/j.	6,4mg/j.				Etude en double aveugle, randomisée et contrôlée
Gupta et al. (1998)	250 et 600mg/j.		Jusqu'à 15mg/j.			2 rapports de cas
Shiloh et al. (1997)	CLZ + SUL (ajustement de la dose jusqu'à une posologie maximum de 600mg/j.).					Etude contrôlée contre placebo, en double aveugle de 10 semaines
Friedman et al. (1997)	425mg/j.					Analyses rétrospectives de 7 patients
Henderson & Goff (1996)	479,2mg/j. ± 121,5mg/j.	2 à 6mg/j.				Etude non en aveugle
Klieser et al. (1995)	400mg	4-8mg				Etude contrôlée, en double aveugle, randomisée de 4 semaines
Kronig et al. (1995)	623,2 ± 203,5mg/j.					Etude de 6 semaines
Miller et al. (1994)	568,7 ± 151,8mg/j.					Etude de 2.5 ans
Potkin et al. (1994)	400/800mg/j.					Etude en double aveugle, randomisée de 12 semaines
Hasegawa et al. (1993)	443,8 ± 270,7mg/j.					Etude de 6 mois
Perry et al. (1991)	384,5 ± 42,5mg/j.					Etude de 4 semaines
Kane et al. (1988)	Jusqu'à 900mg/j.					Etude en double aveugle de 6 semaines
Dose maximale	900mg/j.	10,71mg/j.	25mg/j.	600mg/j.	1.200mg/j.	
Expérience clinique du groupe	600-900mg/j.	6-9mg/j.	20-30mg/j.	1.000-1.200mg/j.	1.000-1.200mg/j.	

Néanmoins, l'utilisation prophylactique d'anticholinergiques chez des patients sous antipsychotiques n'est pas recommandée par l'OMS, et peut être justifiée au début du traitement seulement (elle devrait ensuite être arrêtée et sa nécessité réévaluée) (140). Les raisons le plus souvent mentionnées, selon l'étude de Reyntens, pour la combinaison d'un nouvel AP à des agents conventionnels sont le manque d'efficacité, l'exacerbation et l'agitation. Selon l'EEPA, pour 65% des médecins belges, la co-prescription préventive d'anticholinergiques devrait être envisagée selon le cas. Un tiers la considère comme contre-indiquée. Rappelons encore une fois que l'OMS en 1990 a contre-indiqué cette pratique.

Recommandations-directives pour le choix de la posologie du traitement durant la phase d'entretien:

- CLZ: 100-400mg/j.,
- RIS: 1-4mg/j.,
- OLZ: 5-15mg/j.,
- QUE: 200-400mg/j.,
- AMI: 100-400mg/j.

Risperidone à action prolongée: la posologie recommandée est de 25mg, 50mg au maximum toutes les deux semaines. La libération/signification de la RIS fait partie des microsphères mais ne débute que trois semaines après la première injection. C'est pourquoi l'administration d'un autre antipsychotique est nécessaire uniquement durant cette période.

2.5 Patients réfractaires au traitement

Ces patients soulèvent encore le problème de la compliance mais aussi de l'augmentation de la posologie, du *switching*, du choix préférentiel ou de l'association d'AP atypiques.

Quinze à vingt-cinq pour cent de tous les schizophrènes n'éprouvent qu'une amélioration clinique minimale sous traitement par antipsychotique (141). Le traitement des patients schizophrènes non répondeurs constitue un défi majeur. Ce sous-groupe réfractaire reste un problème de santé publique. Ces individus requièrent des soins plus intensifs et sont sujets à des incapacités persistantes. En outre, la présence constante de signes et de

symptômes psychotiques rend ces patients moins disponibles pour la réhabilitation psychosociale et professionnelle (4).

La première étape dans la prise en charge clinique de la schizophrénie réfractaire est de vérifier la posologie, la durée et la compliance. Une non-compliance à l'origine de la mauvaise réponse doit être exclue.

Il est généralement admis par les cliniciens que la clozapine constitue le traitement de choix pour les patients schizophrènes réfractaires au traitement par des AP conventionnels (142). La clozapine est le premier des nouveaux antipsychotiques ayant prouvé son efficacité dans le traitement des patients réfractaires (4, 143, 144).

2.5.1. Posologie

Des données d'études revues dans les articles de Citrome & Volavka (87) et de Lindenmayer & Aperi (145) suggèrent que 250-400ng/ml est un taux plasmatique cible efficace de la clozapine pour un patient typique présentant une schizophrénie réfractaire au traitement (SRT). Ce taux plasmatique est généralement atteint avec des doses journalières de 300-500mg administrées pendant au moins 2 jours.

Dans leur étude de suivi prospective naturaliste de grande envergure, Peuskens et al. (2003) ont déterminé la dose moyenne par patient pour les trois nouveaux AP les plus fréquemment utilisés de même que pour tous les nouveaux réunis (en équivalents de la rispéridone). Cette dose est mentionnée dans le **tableau 14**.

Il s'est donc avéré que la dose moyenne des nouveaux AP par patient coïncidait avec la limite supérieure de l'intervalle posologique préconisé pour les patients réfractaires au traitement. Près de la moitié des patients réfractaires au traitement (48,2%) recevaient une dose élevée de nouveaux AP (32).

La dose moyenne pour les AP conventionnels dans le traitement des patients réfractaires est reprise dans le **tableau 15**.

Les auteurs ont conclu que la dose moyenne des conventionnels par patient dépassait la limite supérieure de l'intervalle posologique préconisé. La dose des AP classiques était élevée chez 39,6% des patients réfractaires au traitement (32).

2.5.2. Changement de traitement (*switching*)

Dans l'enquête de Kane et al. (2003), il a été demandé à des experts d'indiquer à quel moment ils passeraient à un autre agent si un patient chronique ne répondait pas adéquatement à la dose cible moyenne du médicament. Plus de 90% des experts augmenteraient d'abord la dose de CLZ et d'OLZ avant de changer, allant jusqu'à une dose de 850mg/j. de CLZ et de 40mg/j. d'OLZ. Plus de 80% des experts augmenteraient la dose de RIS et de QUE avant de changer, allant jusqu'à une dose de 10mg/j. de rispéridone et de 1.100mg/j. de quétiapine. Les experts étaient divisés en deux groupes pratiquement égaux sur la question de savoir si la meilleure stratégie était l'augmentation de la dose ou le *switching* chez un patient ne répondant pas adéquatement à la dose cible recommandée d'un des AP conventionnels oraux, excepté pour la thioridazine: 67% passeraient à un autre agent. Les experts étaient peut-être moins disposés à augmenter la dose des médicaments conventionnels oraux en raison des effets indésirables, particulièrement des SEP et de la DT à des doses supérieures. Lorsque le changement de médicament était décidé en raison d'une réponse inadéquate, la RIS comme médicament de remplacement était alors le premier choix des experts, quel que soit le médicament essayé initialement. Malgré quelques disparités dans les recommandations des experts sur le nombre d'agents à essayer avant de passer à la CLZ, les réponses des experts suggèrent que le passage à la CLZ ne devait être envisagée qu'après la non-réponse à deux nouveaux AP. Néanmoins, le moment le plus approprié pour passer à la CLZ reste un domaine de controverse comportant peu de données informatives pour la pratique clinique (9). D'après Kane et al. (2003), il se pourrait qu'en essayant de multiples médicaments avant de passer à la CLZ, nous rendions un mauvais service à nos patients. Lors du passage à des AP oraux, les experts considéraient que l'ajustement croisé de la dose était la meilleure stratégie. Lors du passage à un antipsychotique injectable, les experts soulignaient l'importance de poursuivre l'antipsychotique oral jusqu'à ce que des taux thérapeutiques de l'agent injectable soient atteints (9).

Tableau 14: Dose moyenne des nouveaux AP chez les patients réfractaires au traitement (32).

Médicament	Dose moyenne	ET	Min	Max
RIS	5,1	2	2	9
OLZ	17,8	8,1	10	45
CLZ	344,2	137	100	600
Equivalents RIS	6	2,5	1,3	15

Tableau 15: Dose moyenne des AP conventionnels chez les patients réfractaires au traitement (32).

Dose (équivalents HAL) par patient	Dose moyenne	ET	Min	Max
AP conventionnels sédatifs	1,6	1,2	0,5	6,1
AP conventionnels incisifs	12,1	10,8	0,8	55,2
Total AP conventionnels	11,3	11,6	0,5	58,2

Tableau 16: Etudes cliniques contrôlées évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné (152, 155, 156, 163).

Etudes	CLZ	Traitement antipsychotique combiné
Henderson & Goff (1996)	479,2mg/j. ± 121,5mg	RIS 3,8mg/j.
Morera et al. (1999)	300 et 400mg	RIS 4,5 et 6mg
Friedman et al. (1997)	425mg/j.	pimozide 2-8mg/j.
Agelink et al. (2004)	293mg/j.	AMI 543mg/j.

2.5.3. La polymédication

Des résultats d'études suggèrent que l'adjonction de la rispéridone au traitement par la clozapine peut fournir un avantage clinique additionnel aux patients non répondeurs ou partiellement répondeurs à la clozapine seule. Dans l'étude de Josiassen et al., une dose moyenne de 4,13mg (±1,35) à la semaine 6 et de 4,43mg (±1,45) à la semaine 12 a été utilisée (142). La combinaison de la clozapine et de faibles doses de rispéridone pourrait théoriquement conduire à une réduction accrue des symptômes positifs et négatifs sans augmentation significative des effets indésirables, qui se produiraient avec une augmentation de la dose de la clozapine en monothérapie. (162).

Malgré le fait qu'il existe peu d'études cliniques contrôlées évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné (Tableau 16), certaines données étayaient l'utilisation d'un traitement antipsychotique conventionnel ou atypique concomitant chez les patients traités par la clozapine et présentant des symptômes ne répondant pas à un essai adéquat (6 à 12 mois) ou qui ne tolèrent pas des doses supérieures de clozapine.

Très récemment, Lerner et al. (2004) ont révisé tous les articles pertinents concernant l'utilisation de la combinaison de nouveaux antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie réfractaire au traitement et ont observé que les combinaisons des nouveaux AP sont bien tolérées et

Recommandations-directives pour le choix de la posologie du traitement durant la phase réfractaire: la CLZ constitue le traitement de choix pour le patient schizophrène gravement malade.

- CLZ: 600-900mg/j.
- RIS: 6-9mg/j.
- OLZ: 20-30mg/j.
- QUE: 1.000-1.200mg/j.
- AMI: 1.000-1.200mg/j.

peuvent être efficaces dans la prise en charge de la schizophrénie réfractaire. Cependant, ces auteurs remarquent que d'autres études contrôlées contre placebo et en double aveugle sont requises pour confirmer ces observations (164).

3. Conclusion

La recherche dans le domaine de la schizophrénie a fait des progrès considérables au cours de la dernière décennie et ceci est reflété dans l'évolution des recommandations pour la pratique clinique (165). Toutes les recommandations soulignent que le traitement antipsychotique est la pierre angulaire de la prise en charge tout au long de la maladie. Certains auteurs suggèrent même d'instaurer un traitement médicamenteux avant l'apparition d'un véritable épisode psychotique aigu. Dans ce cas de figure, des nouveaux agents à faible dose sont recommandés. Néanmoins, les interventions thérapeutiques durant la phase prodromique doivent toujours être mises en balance avec les risques potentiels d'un traitement non nécessaire.

Les nouveaux antipsychotiques devraient être utilisés en première intention. L'AP ne devrait pas être sélectionné pour son effet sédatif ou pour d'autres effets indésirables mais pour son efficacité thérapeutique directe sur les symptômes psychotiques. Les doses ne devraient normalement pas être augmentées au-dessus de l'intervalle posologique enregistré même si aucun effet thérapeutique n'est observé. En effet, des doses élevées peuvent accroître le risque d'apparition d'effets indésirables. Plutôt que d'avoir recours à l'utilisation de doses supérieures aux doses standard, d'autres AP devraient être envisagés. Même durant le traitement de l'épisode aigu de la schizophrénie, des doses de charge massives de médicament antipsychotique, c'est-à-dire un "tranquillisation rapide", ne devraient pas être utilisées. Il peut s'écouler plusieurs semaines avant que les médicaments antipsychotiques ne maîtrisent les symptômes et bien que certains ajustements posologiques puissent être requis, il faut toujours utiliser la dose minimale efficace, si possible.

Au cours de la phase aiguë, un médicament par voie orale devrait être proposé en première intention. En cas d'agitation sévère, les injections IM de nouveaux agents sont aussi efficaces que les AP plus anciens, mais induisent significativement moins d'effets indésirables graves. Toutefois, les injections IM ont des inconvénients et les signes vitaux doivent être surveillés. L'injection IV ne devrait être utilisée que dans des circonstances exceptionnelles pour des questions de sécurité. Le retour à une médication per os devrait se faire le plus vite

possible. Les préparations dépôt doivent constituer une option thérapeutique dans le cadre d'un plan de traitement, que ce soit pour éviter une non-adhésion cachée au traitement antipsychotique ou pour répondre à la préférence exprimée par l'utilisateur. La mise sur le marché de nouveaux AP injectables à action prolongée, comme le Risperdal® Consta®, offre des perspectives prometteuses à cet égard. Ce médicament combine les avantages des formes à action prolongée à ceux d'un nouvel AP.

Il est recommandé de ne pas passer à un autre agent tant que le médicament assure une réponse thérapeutique satisfaisante.

Les médicaments antipsychotiques, nouveaux ou conventionnels, ne devraient pas être prescrits en même temps, excepté pour les courtes périodes nécessaires pour couvrir le passage d'un médicament à un autre. Des schémas médicamenteux complexes influencent négativement la compliance. C'est pourquoi la polythérapie trop fréquente encore devrait motiver nos efforts à la diminuer.

La clozapine constitue le traitement de choix pour les patients schizophrènes réfractaires au traitement par des AP conventionnels. Si un patient, ayant connu des multiples épisodes, ne répondait pas adéquatement à la dose cible moyenne des nouvelles AP on ne devrait pas passer à un autre agent avant d'augmenter d'abord la dose. Cette stratégie n'est pas conseillée avec des AP conventionnels en raison des effets indésirables de ceux-ci à des doses supérieures. Dans cette situation les participants de l'enquête de Kane et al. (2003) recommandaient la RIS comme médicament de remplacement. Dans la même enquête, la CLZ ne devait être envisagée qu'après l'absence de réponse à deux nouveaux AP. Lors du passage à des AP oraux, l'ajustement croisé de la dose était la meilleure stratégie (9). Lors du passage à un antipsychotique injectable, il est important de poursuivre l'AP oral jusqu'à ce que des taux thérapeutiques de l'agent injectable soient atteints.

Néanmoins, d'une manière générale, malgré un arsenal thérapeutique plus complet qu'auparavant, la pharmacothérapie ne constitue qu'une partie de la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie. Ceux-ci ont besoin d'un soutien et d'un encouragement personnalisés avec une assistance pratique dans l'optimisation de la prise en charge de leur traitement et de la compréhension de leur maladie.

Références

1. Peralta V, Cuesta MJ, Caro F, Martinez-Larrea A. Neuroleptic dose and schizophrenic symptoms: a survey of prescribing practices. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(5):354-37.
2. Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME, Chalmers TC. Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med* 1994;24(2):307-16.
3. National Institute for Clinical Excellence (2002). Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. National Collaborating Centre for Mental Health.
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, and the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
5. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P; on behalf of the risperidone study group. Risperidone versus clozapine in treatment resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):499-504.
6. Lindenmayer J-P, Iskander A, Park M, Apergi F-S, Czobor P, Smith R., Allen D. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):521-7.
7. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, Hegerty J, Love R, Gounaris C, Zaremba S. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155(7):914-20.
8. Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, Ahokas A, Joffe G, Rimon R. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24(6):911-22.
9. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19. Review.
10. Peuskens J, De Hert M (1997). Good medical practice antipsychotics: werking en nevenwerkingen. Lundbeck n.v., Brussel, België.
11. Floris M, Lecompte D, Vandendriessche F, De Nayer A, Mertens C, Mallet L, Liessens D, Detraux J. Acute dystonie. *Neuron* 2004;9(7) (Suppl).
12. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-8.
13. Cannon TD, Huttunen MO, Dahlström M, Larmo I, Räsänen P, Juriloo A. Antipsychotic drug treatment in the prodromal phase of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1230-2.
14. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Woods SW, Miller TJ, Lindborg SR, Marquez E, Hawkins KA, Hoffman RE, Tohen M, Breier A. Olanzapine vs. placebo treatment of the schizophrenia prodrome: one-year results. Poster presented at the American Psychiatric Association 2003.
15. Dubois V, De Clercq M, Gillain B, Masson A, Dailliet A, Stillemans E, Meire I. Premiers signes de psychose. *Neurone* 2001;6(6):1-7 [suppl].
16. Hale A, McCreadie R, Sharma T, Pratt P (1996). Consensus statement on schizophrenia standards in care. Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Cheshire, UK.
17. McGorry PD, Edwards J (Eds.) (1997). Early psychosis training pack. Gardiner-Caldwell Communications Ltd, Cheshire, UK.
18. Montes JM, Ciudad A, Gascón J, Gómez JC, EFESO Study Group. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(4):667-74.
19. Pilowsky L, et al. Quetiapine treatment of first episode psychosis: the Southwark First Onset Psychosis Service (FIRST): a preliminary audit of psychotic symptoms. Poster presented at European First Episode Schizophrenia Network meeting, February 2002, Davos, Switzerland.
20. Pantelis C, Lambert T JR. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia. *MJA* 2003;178 (9) Suppl:S62-S66.
21. Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, Latour G, Marder SR. Risperidone, 2mg/day vs. 4mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 2002;63(10):885-91.
22. Lecrubier Y, Azorin M, Bottai T, Dalery J, Garreau G, Lemprière T, Lisoprawski A, Petitjean F, Vanelle J-M. Consensus on the practical use of amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2001;44:41-6.
23. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Optimal risperidone dose in drug-naive, first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157(7):1178-9.
24. Suiyoshi A. Risperidone is more useful than bromperidol in the treatment of first-episode schizophrenic patients. Poster presented at the 13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Munich, Germany, September 9-13, 2000.
25. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull* 1999;25(4):721-9.
26. McGorry PD. Recommended haloperidol and risperidone doses in first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):794-5.
27. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C Jr, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156(1):79-87.
28. Kopala LC, Good KP, Fredrikson D, Whitehorn D, Lazier L, Honer WG. Risperidone in first-episode schizophrenia: improvement in symptoms and pre-existing extrapyramidal signs. *Int J Psych Clin Pract* 1998;2(Suppl 1):S19-S25.
29. Kopala LC, Good KP, Honer WG. Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):308-313.
30. RIS-INT-35 Study Group. EPS in recent onset schizophrenia: a comparison of risperidone and haloperidol. Abstract presented at the Congress "From receptor to reintegration - de decade of success and innovation"; Monte Carlo, March 7-8, 2003.
31. Peuskens J, De Clercq M (Ed.). Belgische consensus-conferentie over de behandeling van schizofrenie. Juryrapport. Academia Press, Gent, 1999.
32. Peuskens J, Wampers M., Fernandez I., Thys E., Wyckaert S., De Hert M. Adherence to antipsychotic dosing guidelines in the treatment of hospitalised psychotic patients in Belgium. Poster presented at the 16th ECNP Congress in Prague, 20-24 Sept 2003.
33. De Hert M, Bussels J, Lindström E, Abrahams F, Fransens C, Peuskens J (1998). PECC. Psychosis Evaluation tool for Common use by Caregivers. EPO.
34. Wampers M, De Hert M, Vandewalle S, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised first episode psychotic patients in Belgium. Poster presented at the International Conference on Early Psychosis, Copenhagen, Sept 2002.
35. Daniel DG. Recent developments in pharmacotherapy for the acutely psychotic patient. *J Emergency Nursing* 2002;28(6):12-20.
36. De Nayer A. Du bon usage de la sédation dans le cadre de la schizophrénie. *Neurone* 1998;3(1):9-11.
37. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):1-49.
38. Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, Gharabawi GM. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 2004;65(3):386-94.
39. Baker RW, Kinon BJ, Maguire GA, Liu H, Hill AL. Effectiveness of rapid initial dose escalation of up to forty milligrams per day of oral olanzapine in acute agitation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:342-8.
40. Beijeman S, Tollenaar J, Hovens J, Dries P, Loonen A. Risperidone with lorazepam versus zuclopentixol in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry. A prospective naturalistic study. Poster presented at the 15th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Barcelona, Spain, October 5-9, 2002.
41. Vesper FH, Zealberg JJ, Vesper BD, McMullan J, Zhu Y, Gharabawi G. Oral risperidone in the management of agitated behaviors in emergency settings. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology 15th Annual Meeting, October 5-9, 2002, Barcelona, Spain.
42. Kinon BJ, Gilmore JA, Rotelly MD, Wang L. The efficacy of olanzapine and adjunctive lorazepam, as needed, to treat acute behavioral agitation in schizophrenia. Poster presented at the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), June 23-27, 2002, Montreal, Canada.
43. Baciu D, Braendle D. Risperidone plus benzodiazepines is an effective and well tolerated treatment for acute psychotic patients. Poster presented at the 15th ECNP Congress. 2002.
44. Currier GW, Simpson GM. Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 2001;62:153-7.
45. Osser DN, Sigadel R. Short-term inpatient pharmacotherapy of schizophrenia. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:89-104.
46. Karaginis JL, Dawe IC, Thakur A, Bégin S, Raskin J, Roychowdhury SM, for the Acute Setting Agitation Program (ASAP) Study Group. Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (suppl 2):12-6.
47. Feifel D. Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):27-32.
48. Wright P, Birkett M, Meehan K, David S, Brook S, Breier A. A double-blind dose response study comparing intramuscular olanzapine, haloperidol and placebo in acutely agitated schizophrenic patients. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 9-13, 2000, Munich, Germany.
49. Meehan K, Birkett M, Wright P, David S, Brook S, Breier A. A double-blind study of intramuscular olanzapine, haloperidol and placebo in acutely agitated schizophrenia patients. Poster presented at the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), September 9-13, 2000, Munich, Germany.
50. Brook S, Lucey JV, Gunn KP. Intramuscular ziprasidone compared with intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychosis. Ziprasidone I.M. Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61(12):933-41.
51. Allen, MH, Currier GW, Hughes DH, Teyes-Harde M., Docherty JP. Treatment of behavioral emergencies. *Postgraduate Medicine* 2001; A special report: 22-50.
52. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, Dencker SJ, Fleischhacker WW, Goldstein MJ, Johnson DAW, Marder SR, Müller-Spahn F, Tegeler J, Wistedt B, Woggon B (pp. 155-163). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view. In: Kissling W (Ed.) (1991). Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin, Germany: Springer Verlag.
53. Sacchetti E, Valsecchi P, Regini C, Galluzzo A, Cacciani P, Agrimi E, Menciacci C. Comparison of quetiapine, olanzapine and risperidone in patients with schizophrenia: interim results of a randomised, rater-blinded study. Poster presented at the 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Prague, Czech Republic, 20-24 September 2003.
54. Alvarez E, Bobes J, Gomez JC, Sacristan JA, Canas F, Carrasco JL, Gascon J, Gibert J, Gutierrez M; EUROPA Study Group. Safety of olanzapine versus conventional antipsychotics in the treatment of patients with acute schizophrenia. A naturalistic study. Eur

- Neuropsychopharmacol 2003;13(1):39-48.
55. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(2):97-102.
 56. Barak Y, Shamir E, Zemishlani H, Mirecki I, Toren P, Weizman R. Olanzapine vs. haloperidol in the treatment of elderly chronic schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(6):1199-202.
 57. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R;Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346(1):16-22.
 58. Pajonk FG, Raedler T, Schreiner A, Wiedemann K. Effectiveness of risperidone (Risperdal®) in highly agitated schizophrenic patients. Poster presented at the 15th ECNP, Barcelona, Spain, October 5-9, 2002.
 59. Currier GW, Gharabawi G, Morein J, Mahmoud R, Simpson GM. Oral risperidone plus lorazepam vs intramuscular haloperidol plus lorazepam in the emergency treatment of acute psychosis. Poster presented at the American Society of Consultant Pharmacists' 33rd Annual Meeting and Exhibition, November 13-16, 2002, Anaheim, California.
 60. Martin S, Ljo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, Rein W;SOLIANOL Study Group. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia:short-term results at two months. *Curr Med Res Opin* 2002;18(6):355-62.
 61. Williams R. Optimal dosing with risperidone:updated recommendations. *J Clin Psychiatry* 2001;62(4):282-9.
 62. Curran MP, Perry CM. Amisulpride. A review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001;61(14):2123-50.
 63. Gribomont B. Risperdal™ treatment of acute exacerbations in schizophrenic patients. Poster presented at the XXIIInd CINP Congress, July 9-13, 2000.
 64. Copolov DL, Link CGG, Kowalczyk B. A multicentre, double-blind, randomised comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 2000;30:95-105.
 65. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):13-22.
 66. Carrière P, Bonhomme D, Lemprière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia:results of a multicentre, double-blind study. The Amisulpride Study Group. *Eur Psychiatry* 2000;15:321-9.
 67. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):869-75.
 68. Peuskens J, Bech P, Möller HJ, et al. Amisulpride vs. Risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Psychiatry Res* 1999;8(88):107-17.
 69. Turjanski S, Rein W,Théron M. Onset of action in acute schizophrenia, amisulpride versus haloperidol. Abstract of the XIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, France, 31 Oct-4 Nov 1998. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8 (Suppl. 2), p. S220.
 70. Wetzel H, Gründer G, Hillert A, et al. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology – a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. Amisulpride Study Group. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;137:223-32.
 71. Puech A, Fleurot O, Rein W and the Amisulpride Study Group. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia:a dose-ranging study vs haloperidol. Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:65-72.
 72. 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.
 73. Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W, PROD-ASLP Study Group. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride:a comparison with haloperidol. *Psychopharmacol (Berlin)* 1997;132:396-401.
 74. 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.
 75. Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:38-44.
 76. Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Wurthmann C, Heinrich K. Randomised, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15[Suppl 1]:45S-51S.
 77. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:271-7.
 78. Ceskova E, Svestka J. Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(4):121-4.
 79. Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I. Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:395-402.
 80. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone:clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):213-8.
 81. Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, et al. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients:results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:125-30.
 82. Costa-e-Silva JA. A comparative double-blind trial of amisulpride versus haloperidol in the treatment of acute psychotic disorders ? in French?. *Ann Psychiatry* 1990;5(1):71-8.
 83. Ayd FJ Jr.Haloperidol:fifteen years of clinical experience. *Dis Nerv Syst* 1972;33(7):459-69.
 84. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Turner M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur Psychiatry* 2004;19(4):219-25.
 85. Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J;SOLIANOL Study Group.Int. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol* 2004;19(2):63-9.
 86. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC, Wirshing DA, Ross D, Widmark C, Mintz J, Liberman RP, Blair KE. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol:2-year outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160(8):1405-12.
 87. Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults:a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10(5):280-91.
 88. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y;Amisulpride Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia:results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacol* 2002;27(6):1071-81.
 89. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Amisulpride Study Group. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(1):13-22.
 90. Carriere P, Bonhomme D, Lemprière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia:results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000;15(5):321-9.
 91. Kasper S. Maintenance of long-term efficacy and safety of quetiapine in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 5-10, 2001, New Orleans, Louisiana.
 92. Marder SR. The optimal dose of risperidone:reanalysis of two pivotal trials. Poster presented at the 7th World Congress of Biological Psychiatry, July 1-6, 2001, Berlin, Germany.
 93. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long-term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000;22(9):1068-84.
 94. Kudo Y, and the ICI 204,636 Clinical Evaluation Group. Phase III study of quetiapine in schizophrenia safety evaluation of long-term exposure. Poster presented at the 22nd Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum Congress, 9-13 July 2000, Brussels, Belgium.
 95. Sacristán JA, Gómez J-C, Montejo A-L, Vieta E, Gregor KJ, EFESO Study Group. Doses of olanzapine, risperidone, and haloperidol used in clinical practice:results of a prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Ther* 2000;22(5):583-99.
 96. Bouchard RH, Merette C, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Roy-Gagnon MH, Gauthier Y, Cliche D, Labelle A, Filteau MJ, Roy MA, Maziade M. Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia. The Quebec Schizophrenia Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(3):295-304.
 97. Love RC, Conley RR, Kelly DL, Bartko JJ. A dose-outcome analysis of risperidone. *J Clin Psychiatry* 1999;60(11):771-5.
 98. Chengappa KNR, Seth S, Brar JS, et al. Risperidone use at a state hospital:a clinical audit 2 years after the first wave of risperidone prescriptions. *J Clin Psychiatry* 1999;60:373-8.
 99. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs placebo and other antipsychotic agents:factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;97:1-41.
 100. Danion J-M, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:610-6.
 101. Moller HJ, Gagliano CA, Addington DE, Von Knorring L, Torres-Plank JF, Gaussares C. Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone:an open-label, multicenter study of 386 patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13(3):99-106.
 102. Procyshyn RM, Zerjav S. Drug utilization patterns and outcomes associated with in-hospital treatment with risperidone or olanzapine. *Clin Ther*. 1998;20(6):1203-17;discussion 1192-3.
 103. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;170:18-22.
 104. Paillere-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):130-4.
 105. 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.
 106. Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, Eberhard G. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther* 1995;17(3):402-12.
 107. Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnett 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.
 108. Reyntens J, Noel CH, De Boever W, Mathot F. Atypical antipsychotics use in Belgium psychiatric hospitals. Poster presented at the BCNP annual meeting, Bruges, 2003.
 109. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, Leslie D, Allan E, Campbell EC, Caroff S, Corwin J, Davis L, Douyon R, Dunn L, Evans D, Frecka E, Grabowski J, Graeber D, Herz L, Kwon K, Lawson W, Mena F, Sheikh J, Smelson D, Smith-Gamble V;Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia:a randomized controlled

- trial. *JAMA* 2003;290(20):2693-702.
110. Byerly M, Fisher R, Rush AJ, Holland R, Varghese F. A comparison of clinician vs. electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
 111. Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;47(5):741-73.
 112. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:290-299.
 113. Remington GJ, Adams ME. Depot neuroleptic therapy:clinical considerations. *Can J Psychiatry* 1995;40(3 Suppl 1):S5-11.
 114. Dencker SJ, Axelsson R. Optimising the use of depot antipsychotics. *CNS Drugs* 1996;6(5):367-381.
 115. Barnes TRE, Curson DA. Long term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Safety* 1994;10(6):464-79.
 116. 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.
 117. Stahl SM (2000). *Essential psychopharmacology:neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge University Press.
 118. Altamura AC, Sassella F, Santini A, Montresor C, Fumagalli S, Mundo E. Intramuscular preparations of antipsychotics:uses and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003;63(5):493-512.
 119. 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.
 120. 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. *Clin Psychiatry* 2003;64(10):1250-7.
 121. 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):1125-32.
 122. Turner M, Eerdeken E, Jacko M, Eerdeken M. Long-acting injectable risperidone:safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(4):241-9.
 123. Lindenmayer JP, Eerdeken E, Berry SA, Eerdeken M. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia:a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1084-9.
 124. Pajonk FG, Schreiner A, Lahaye M, Braendle D, Sacchetti E. Progress of StoRMi:direct switching to long-acting injectable risperidone in the first 1000 patients. Poster presented at the 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland 7-13 February 2004.
 125. Lasser RA, Clark A, Crumbley E, Zhu Y, Berry SA. Long-acting risperidone in stable patients with schizophrenia switched from oral treatment with quetiapine. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, New York.
 126. Berry SA, Clark A, Crumbley E, Zhu Y, Lasser RA. Patients switched from olanzapine to long-acting risperidone in schizophrenia. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, New York.
 127. Jones R, Lasser RA, Bossie CA, Conley RR. Clinical improvement with long-acting risperidone in patients previously receiving oral olanzapine. Poster presented at the American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17-22, 2003, San Francisco, California.
 128. Vauth R, Kusters J, Braendle D, Latif MA. Direct switch from atypical antipsychotics to long-acting injectable risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorders. Poster presented at the 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland 7-13 February 2004.
 129. van Os J, Bossie CA, Lasser RA. Improvements in stable patients with psychotic disorders switched from oral conventional antipsychotics therapy to long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(4):229-32.
 130. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Turner M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *Eur Psychiatry* 2004;19(4):219-25.
 131. Hoekstra R, Teijeiro R, Lex A, Curtis. Improved efficacy and tolerability following direct switch from conventional depot neuroleptics to risperidone long-acting injectable. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
 132. Lasser RA, Bossie CA, Zhu Y, Ciliberto N, McLemore J, Kane JM. Long-acting risperidone in young adults with schizophrenia or schizoaffective disorder. Poster presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 1-6, 2004, New York, New York.
 133. Buer Christensen, Kissling WK, Lex A, Parellada E. Direct switching to risperidone long-acting injectable:experience in patients early in the course of the disease. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
 134. Saleem P, Firmiro H, Parellada E, Schreiner A, Möller H. Young patients (18-30 years) with schizophrenia and schizoaffective disorder:results of direct switching to long-acting injectable risperidone (StoRMi trial). Poster presented at the 12th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, Davos, Switzerland 7-13 February 2004.
 135. Pandina G, Gharabawi G, Eerdeken M, Zhu Y, Lasser R. Long-acting risperidone (Risperdal ConstaTM) for the management of elderly patients with psychotic disorders:a favorable benefit/risk ratio. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May 18-23, 2002, Philadelphia, Pennsylvania.
 136. Nick B, Möller HJ, Tzebelikos E, Braendle D, Durval R. Patients with high baseline PANSS scores improve after direct switch to risperidone long-acting injectable. Poster presented at the CINP, Paris, June 20-24, 2004.
 137. Taylor D, Mir S, Whiskey E. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotics – prescribing sequence and documented outcome. *Psychiatric Bull* 2002;26:170-172.
 138. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
 139. Taylor D, Mir S, Kerwin R. Prescribing in schizophrenia. Evaluating the effect of introducing a new treatment protocol. *Psychiatr Bull* 2000;24:106-8.
 140. Bohacek N, Bolwig T, Bunney WE, et al. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement. World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated studies on biological aspects of mental illness. *Br J Psychiatry* 1990;156:412.
 141. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
 142. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmentation with risperidone in chronic schizophrenia. Poster presented at the New Clinical Drug Evaluation Annual Meeting June 10-13, 2002, Boca Raton, Florida.
 143. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia:response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744-52.
 144. Conley RR, Carpenter WT Jr, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1243-7.
 145. Lindenmayer J-P, Aperi F-S. The relationship between clozapine plasma levels and clinical response. *Psychiatr Ann* 1996;26:406-12.
 146. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003;17(2):210-5.
 147. De Nayer A, Windhager E, Irmansyah, Larmo I, Lindenbauer B, Rittmannsberger H, Platz T, Jones AM, Whiteford JL, Altman CA, On behalf of the Spectrum Study Group. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia-switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Prac* 2003;7:59-66.
 148. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders:the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001;23(11):1839-54.
 149. Margolese et al. Clinical improvement with quetiapine augmentation of combination atypical antipsychotic pharmacotherapy in treatment resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, 2000.
 150. Sharif ZA, Raza A, Ratakonda SS. Comparative efficacy of risperidone and clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder:a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 2000;61(7):498-504.
 151. Naber D. Optimizing clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 12):35-8.
 152. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(4):305-6;discussion 306-7.
 153. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10(3):113-5.
 154. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
 155. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 1997;42(6):522-3.
 156. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):395-7.
 157. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152(2):179-82.
 158. Miller DD, Fleming F, Holman TL, Perry PJ. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response:a follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1994;55 Suppl B:117-21.
 159. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, Richmond G, Carreon D, Sitanggan K, Gerber B, Telford J, Plon L, Plon H, Park L, Chang Y, Oldroyd J, Cooper T. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl B:133-6.
 160. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia:effect of smoking. *Clin Psychopharmacol* 1993;13(6):383-90.
 161. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):231-5.
 162. Canales PL, Olsen J, Miller AL, Crismon ML. Role of antipsychotic polypharmacotherapy in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1999;12(3):179-88.
 163. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):924-5.
 164. Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD. Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(1):89-98.
 165. Bhanji NH, Tempier R. Managing schizophrenia during the stable phase:is there consensus among practice guidelines? *Can J Psychiatry* 2002;47(1):76-80.

