

Supplément à *Neurone* 2008; Vol 13 (N°4)

# La polymédication antipsychotique dans la schizophrénie

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

## Table des matières

1.	Introduction	3
2.	Définition	3
3.	Prévalence	3
3.1.	Généralités	3
3.2.	Belgique	3
3.3.	Remarques	5
4.	Facteurs associés à la polymédication	5
5.	Arguments pro et contra la polymédication	7
5.1.	PRO	7
5.2.	CONTRA	7
6.	Etudes concernant la polymédication	8
7.	La polymédication chez les patients résistants	8
8.	Usage rationnel et irrationnel: la polymédication acceptable et non-acceptable	8
8.1.	Ajustement croisé de la dose	8
8.2.	Utilisation d'un neuroleptique conventionnel en début ou en cours du traitement	12
8.3.	Critère de temps	12
9.	Recommandations	12
9.1.	La polymédication: manque de données probantes à l'heure actuelle	12
9.2.	La polymédication: indications possibles	12
9.3.	La polymédication: lignes directrices	12
10.	Conclusion	13

## 1. Introduction

Selon un article du *New York Times* du 23 novembre 2006 sur la médicalisation des adolescents aux Etats-Unis, 2,18% d'enfants et d'adolescents reçoivent une association d'au moins deux psychotropes; 0,68% en reçoivent trois; 0,22% en reçoivent quatre ou plus\*. Or, selon le même article, il n'y a aucune preuve scientifique qui démontre l'efficacité de ces «cocktails» médicamenteux.

L'usage de la polymédication antipsychotique dans la schizophrénie est un sujet controversé depuis plus de 40 ans (1,2). Il existe plusieurs arguments en faveur de la polymédication, entre autres celui selon lequel les données recueillies sur l'usage des antipsychotiques de seconde génération (autres que la clozapine) indiquent qu'environ 30 à 60% des patients répondent de manière insuffisante, comme le montrent les résultats des échelles PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) et BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) (1-5). L'exacerbation de la pathologie et l'agitation constituent d'autres raisons souvent mentionnées.

Bien que la polymédication antipsychotique soit une règle plutôt qu'une exception, il semble que la littérature scientifique ne permette pas de confirmer l'impression clinique subjective de l'intérêt de cette stratégie pour le pronostic.

La majorité des experts recommandent l'utilisation d'un seul antipsychotique (6). Les lignes directrices de l'Association Psychiatrie Américaine (7,8), par exemple, préconisent l'administration d'antipsychotique en monothérapie, pour des raisons de sécurité et de coût. La recherche n'apporte que peu d'éléments concernant les traitements combinés. Il n'y a par ailleurs que très peu d'études publiées sur la sécurité des antipsychotiques utilisés en association, tant en ce qui concerne leur effet pharmacodynamique que pharmacocinétique (1). On pourrait donc s'attendre à une incidence faible des polymédications et à ce que celles-ci soient réservées en tout dernier recours aux cas les plus graves. Toutefois, un survol des pratiques de prescription depuis les années 70 jusqu'à ce jour montre que le recours à la polymédication antipsychotique chez des patients souffrant de troubles psychotiques est une pratique largement répandue, sans qu'il soit possible de justifier cette pratique par des arguments scientifiques suffisants. A l'heure actuelle, rien ne prouve que l'association de plusieurs antipsychotiques amène un «super effet de bien-être» ou «d'éveil» (4,9-18). La littérature

scientifique montre que près d'un quart des patients ambulatoires (10) et la moitié des patients hospitalisés (19) reçoivent deux antipsychotiques en traitement de maintien (4). Par ailleurs, en Belgique, selon l'étude réalisée par De Hert et al. (20), 30,6% des patients psychotiques hospitalisés reçoivent deux antipsychotiques, 9,8% trois, et 2,2% quatre ou plus. Comme dit Stahl (21): «*la polymédication semble la pratique la plus utilisée, mais aussi la moins bien évaluée de la psychopharmacologie clinique. Elle est un "dirty little secret: ... something everybody does and nobody admits"*».

Il semble plus que jamais nécessaire d'étudier ces combinaisons afin de pouvoir déterminer quelles sont celles qui sont les plus efficaces et les plus sûres, en vue d'arriver à un impact significatif sur l'évolution des patients concernés. Des recherches plus approfondies sont requises avant de pouvoir établir des recommandations claires.

## 2. Définition

Il n'existe pas (encore) de consensus sur la définition du terme «polymédication» (4). Il est difficile de trouver une définition claire, précise et constante de la polymédication (6). Sa définition varie selon les études et le contexte dans lequel elle est utilisée. Certains la définissent de façon un peu péjorative comme la prise de plus de médicaments qu'il n'est cliniquement nécessaire. Cela correspond davantage à la définition d'une prescription inappropriée. Ailleurs, on la définit en fonction du nombre de médicaments (deux, trois, quatre ou cinq médicaments et plus par classe). Une revue de la majorité des études propose une norme plaçant la barre à deux médicaments pour une seule condition médicale (4). Nous entendrons, comme dans la plupart des études, sous le nom de polymédication **l'utilisation concomitante de plusieurs antipsychotiques** (17,22-26).

Par ailleurs, les antipsychotiques bloquent les récepteurs de la dopamine mais il faut demeurer attentif à leurs interactions avec d'autres récepteurs: action antisérotoninergique, action antihistaminique, action anticholinergique, action antinoradrénergique. Le mécanisme d'action des divers antipsychotiques sur des neurorécepteurs différents peut être compris en fait comme une sorte de polymédication. On peut être pour ou contre la polymédication, mais il existe un usage rationnel et irrationnel de la polymédication (voir point 8). Celle-ci est parfois nécessaire pour optimiser le traitement de certains patients (21).

## 3. Prévalence

### 3.1. Généralités

Au total, le taux de polymédication antipsychotique est variable (**Tableau 1**) (10,17). En général, l'association d'antipsychotiques est fréquente,

principalement chez des patients qui présentent des caractéristiques évolutives défavorables. Une revue de Stahl (10) concernant la prescription des antipsychotiques indique que leur association est utilisée dans 4 à 25% des cas. Correll et al. (26), se basant sur les résultats de 16 études, mentionnent que 3 à 71% des schizophrènes prennent plusieurs antipsychotiques. Selon Stahl toujours, la littérature révèle que la plupart des études de prévalence sur les combinaisons d'antipsychotiques n'ont été réalisées que de manière ponctuelle. Elles n'excluent pas, et de cette façon peuvent surestimer le taux de polymédication, le fait que les cliniciens recourent intentionnellement à ces combinaisons durant un chevauchement de deux médications afin de réduire les effets indésirables et le risque d'effet rebond des symptômes à l'arrêt du premier traitement, constituant donc un usage rationnel.

Nous entendrons, comme dans la plupart des études, sous le nom de polymédication l'utilisation concomitante de plusieurs antipsychotiques.

### 3.2. Belgique

En 1999, une vaste étude de suivi de type prospectif et naturalistique a été lancée concernant les troubles psychotiques dans 45 départements de 13 hôpitaux psychiatriques belges. Au moment de la présentation des données, 1.309 patients psychotiques hospitalisés ont été suivis au moyen de la PECC\*\*.

De Hert (20), chez 1.215 patients psychotiques hospitalisés, nous laisse entrevoir que plus d'un quart des patients hospitalisés reçoivent au moins deux antipsychotiques (**Tableau 2**).

Hanssens et al. (24), dans une étude récente concernant des patients ambulatoires, ont trouvé que 15,8% des patients recevaient au moins deux antipsychotiques (**Tableau 3**).

Dans une autre analyse de la même banque de données, visant les différences éventuelles entre la prise en charge de premier épisode et la prise en charge chronique, il ressort clairement que pour les antipsychotiques de seconde génération (la rispéridone, la clozapine, et l'olanzapine), la monothérapie est plus fréquente lors d'un premier épisode (49,5% vs. 37,2% pour les schizophrènes chroniques, n = 181). Cependant, 52,4% des patients présentant un premier épisode sous traitement combiné reçoivent des neuroleptiques conventionnels tant sédatifs qu'incisifs en association avec des antipsychotiques de seconde génération. Le reste, soit 47,6%, est traité par des antipsychotiques de seconde génération associés à des neuroleptiques conventionnels sédatifs exclusivement (45). La polymédication est fréquente bien que moins importante chez les patients présentant un premier épisode (**Figure 1**).

**Tableau 1: Etudes du type de prévalence depuis 2000 sur la polymédication antipsychotique (12,20,25,27-29;14,23,30,31;32-34;22,24,35-44).**

Etude	Pays	Patients hospitalisés	Définition du type de polymédication	Prévalence
Huguelet et al. (2006)	Suisse	N = 253	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	36%
De Hert et al. (2006)	Belgique	N = 1.215	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	30,6%
Schumacher et al. (2003)	Etats-Unis	N = 206	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	41%
Jaffe&Levine (2003)	Etats-Unis	N = 7.130	Patients recevant au moins deux antipsychotiques depuis 28 jours ou plus	31%
Lelliott et al. (2002)	Royaume-Uni	N = 3.576	Patients recevant au moins deux antipsychotiques pendant un jour	50,5%
Procyshyn et al. (2001)	Canada	N = 229	Patients recevant au moins deux antipsychotiques à la sortie de l'hôpital	27,5%

Selon la méthodologie utilisée, les résultats oscillent entre 27,5% et 50,5%.

Etude	Pays	Patients à la sortie de l'hôpital	Définition du type de polymédication	Prévalence
Biancosino et al. (2005)	Italie	N = 354	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	28%
Procyshyn & Thompson (2004)	Canada	N = 339	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	49,3% (schizo-affectif) 44,7% (schizophrénie) 29,9% (trouble bipolaire) 22,5% (psychose non spécifiée)
McCue et al. (2003)	Etats-Unis	N = 459 (1995) N = 584 (2000)	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	1995: 0% 2000: 15,9%
Centorrino et al. (2002)	Etats-Unis	N = 349 (1998) N = 299 (1993) N = 50 (1989)	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	15,8% des patients sortis de l'hôpital en 1998 38,1% à un quelconque moment durant l'hospitalisation 25% (troubles psychotiques) 10,6% (troubles affectifs) 8,1% (d'autres troubles)

Selon la méthodologie utilisée, les résultats oscillent entre 0% et 49,3% (pour les patients schizo-affectifs).

Etude	Pays	Patients hospitalisés et ambulatoires	Définition du type de polymédication	Prévalence
Faries et al. (2005)	Etats-Unis	N = 796	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	26,9% (>300 jours)
Rupnow et al. (2003)	Etats-Unis	N = 14.933	Patients recevant deux antipsychotiques	49,2% (31,3% = AP+RIS; 38,4% = AP+OLZ; 46,1% = AP+QUE)
Wang et al. (2000)	Etats-Unis	N = 154	Patients recevant au moins deux antipsychotiques au moment de l'étude	17% (15% = 2APs; 2% ≥ 3APs)

Selon la méthodologie utilisée, les résultats oscillent entre 17% et 49,2%.

Etude	Pays	Patients ambulatoires	Définition du type de polymédication	Prévalence
Kreyenbuhl et al. (2006)	Etats-Unis	N = 61.257	Patients recevant au moins deux antipsychotiques depuis 90 jours ou plus	≥ 30 jours: 20% ≥ 60 jours: 13,1% ≥ 90 jours: 9,5% (74% = AP + NL; 18% = 2AP; 6% = 2NL)
Hanssens et al. (2006)	Belgium	N = 1.000	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	15,8%
Humberstone et al. (2004)	Nouvelle-Zélande	N = 3.178	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	16,4%

Ganguly et al. (2004)	Etats-Unis	N = 31.435	Patients recevant au moins deux antipsychotiques depuis 14 jours ou plus	≥ 14 jours: 40% (durée moyenne d'association = 149 jours) > 60 jours: 23% (durée moyenne d'association = 236 jours) (68% = AP+NL poly-médication; 11% = CLZ polymédication)
Del Paggio (2003)	Etats-Unis	N = 628/504	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	N = 504 (2% (2AP), 1% (3AP)) N = 628 (7% (AP+NL))
Tempier & Pawliuk (2003)	Canada	N = 83	Utilisation concomitante d'un antipsychotique de 2e génération et d'un neuroleptique conventionnel au moment de l'interview	19%
Tapp et al. (2003)	Etats-Unis	N = 715	Utilisation concomitante d'un antipsychotique de 2e génération et d'un neuroleptique conventionnel ou d'un autre antipsychotique de 2e génération depuis 30 jours ou plus	13%
Correll et al. (2003)	Etats-Unis	N = 223	Patients recevant deux antipsychotiques	35% (54,5% = NL+AP; 35,3% = 2APs; 10,2% = 2 NLs)
Clark et al. (2002)	Etats-Unis	N = 836	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	1995: 6% 1999: 24%
Covell et al. (2002)	Etats-Unis	N = 369	Patients recevant deux antipsychotiques	11% (85% = AP + NL oral ou dépôt; 15% = 2AP) N = 114 (60% durée d'association > 1 mois; 27% durée d'association > 6mois; 18% durée d'association > 1 an; 10% durée d'association > 2 ans)
Weissman (2002)	Etats-Unis	N = 2.911 (2000) N = 2.987 (2001)	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	2000: 15% 2001: 17% (±78% = AP + NL; ± 20% = ≥ 2 AP; ±2,5% = ≥ 2 NL)
Leslie & Rosenheck (2001)	Etats-Unis	N = 34.925	Patients recevant au moins deux antipsychotiques	6,8%

Selon la méthodologie utilisée, les résultats oscillent entre 2% et 40%.

### 3.3. Remarques

#### La polymédication au fil du temps

Avant la mise sur le marché des antipsychotiques de seconde génération, la polymédication antipsychotique était déjà plutôt la règle que l'exception. Aux Etats-Unis, selon l'étude de Wilson et al. (46), 38% des patients souffrant de schizophrénie chronique, «bénéficiaient» d'une polymédication: 36% avaient été traités par bithérapie, 2% par plus de deux médicaments. Après l'introduction des antipsychotiques de seconde génération, la polymédication restait une pratique largement répandue (**Tableau 1**). Dans une large étude rétrospective (n = 31.435), Ganguly et al. (22) ont démontré que le recours à la polymédication dans la prise en charge de la schizophrénie s'est accru entre 1998 et 2000 (32% en 1998, 41% en 2000;  $p < 0,0001$ ). L'étude de McCue et al. (31) est arrivée à la même conclusion (0% en 1995, 15,9% en 2000;  $p < 0,0001$ ).

#### La polymédication et les classes d'antipsychotiques

La quétiapine, la clozapine et la ziprasidone sont significativement plus concernées par la polymédication (1,15,19,22,26,28,33,37). Selon la revue de Stahl (10) et Canales et al. (1), la clozapine et la quétiapine ont été fréquemment prescrites en combinaison avec d'autres antipsychotiques de seconde génération tandis que les neuroleptiques conventionnels étaient plus souvent combinés avec la rispéridone ou l'olanzapine.

### 4. Facteurs associés à la polymédication

Tous les résultats sur la prévalence de la polymédication nous imposent de chercher à mieux comprendre les raisons et les modalités de ces pratiques. Une meilleure compréhension des

mécanismes qui mènent à la polymédication demeure un élément majeur pour se prémunir contre ses conséquences néfastes.

Peu d'études mentionnent des facteurs associés à une prescription antipsychotique combinée. La polymédication dans la schizophrénie dépend de facteurs liés aux patients, mais aussi de facteurs en rapport avec les habitudes de prescription en fonction des pays ou des centres de soins (47,48). Lelliott et al. (29) relèvent que les facteurs corrélés avec la polymédication sont: le jeune âge, le sexe masculin, une hospitalisation imposée, et un diagnostic de schizophrénie (vs d'autres troubles). L'étude de Sim et al. (48) associe la polymédication au sexe masculin, à un âge jeune et à une plus longue durée de la maladie. Enfin, d'autres références relèvent comme facteur associé l'usage d'anticholinergiques, qui est plus important en cas de polymédication

(12,24,49). Plus récemment, deux études ont mis en évidence que l'administration de plusieurs antipsychotiques était associée à la sévérité de la maladie, la présence de symptômes positifs, en particulier l'hostilité (23) ou l'agitation (50).

La polymédication dans la schizophrénie dépend aussi de facteurs en rapport avec les habitudes de prescription en fonction des pays (47,48). Une abondance de la polymédication peut être observée dans plusieurs pays d'Asie. Selon Sim et al. (48) dans 45% des cas chez des patients hospitalisés. Au Japon, l'usage d'une polymédication antipsychotique atteint jusqu'à 90% des cas, cependant à des doses semble-t-il moins fortes (51).

Les patients chez qui est prescrite une association d'antipsychotiques se distinguent par des caractéristiques évolutives défavorables: ces patients sont plus souvent placés en foyers, bénéficiaires d'une rente d'invalidité, ou sans activité. Ils présentent en outre un profil évolutif marqué par un début précoce de leur trouble, une évolution longue et un nombre plus important d'hospitalisations (25).

Ananth et al. (4) mentionnent les facteurs suivants (voir aussi **Tableau 4**):

a. Il n'est pas possible de guérir la schizophrénie, c'est une maladie chronique, grave, et sévère.

Actuellement, les antipsychotiques constituent le traitement le plus efficace des psychoses schizophréniques. Malheureusement, ils ne permettent toujours pas de guérir ces psychoses. Seulement 20% des patients schizophrènes atteignent une disparition totale de leurs symptômes (5). Les antipsychotiques sont des médicaments dont le but est de réduire les symptômes psychotiques, de prévenir les rechutes et d'améliorer la qualité de vie (*not etiologically targeted medications*). En l'absence d'une possibilité de guérir cette maladie, le psychiatre peut recourir aux alternatives cliniques, comme la polymédication.

L'association entre polymédication et évolution défavorable (ou présence d'importants symptômes positifs) laisse penser que les médecins prescrivent des médicaments supplémentaires lorsque les patients répondent mal à un traitement unique.

b. Vu l'opinion des cliniciens concernant l'absence d'effets secondaires graves impliquant un risque mortel, le psychiatre ose plus facilement recourir aux associations médicamenteuses.

c. L'information disponible sur Internet peut amener les patients et/ou leur entourage à solliciter auprès de leur thérapeute diverses médications.

**Tableau 2: Nombre d'antipsychotiques utilisés par les patients psychotiques hospitalisés (20).**

Nombre d'antipsychotiques % patients	1	2	3	4	5	6
SGA monothérapie	97,1	2,9	0	0	0	0
NLS + SGA	0	92,4	7,6	0	0	0
NLI + SGA	0	60,4	29,4	6,6	3,1	0,5
NL monothérapie	54,4	31,1	12,7	1,5	0,3	0
Population totale	57,8	30,6	9,4	1,5	0,6	0,1

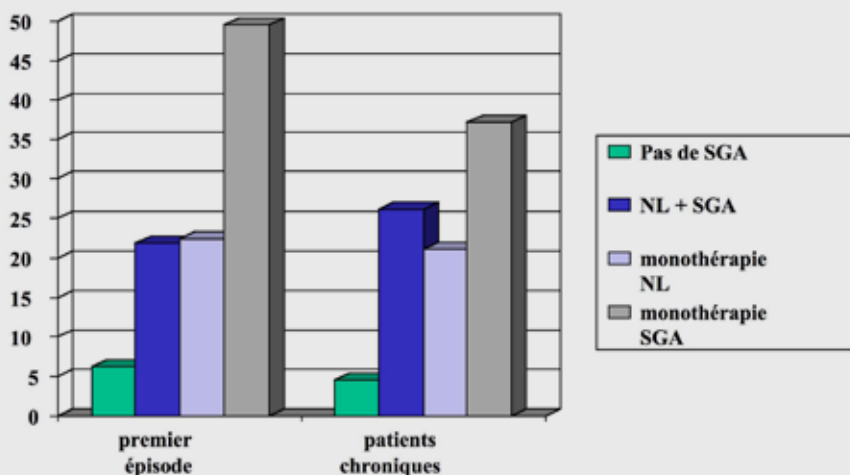
SGA = antipsychotique de la 2e génération; NL = neuroleptiques conventionnels; NLS = neuroleptiques conventionnels sédatifs; NLI = neuroleptiques conventionnels incisifs

**Tableau 3: Nombre d'antipsychotiques utilisés par les patients psychotiques ambulatoires (24).**

Nombre d'antipsychotiques (SGA+NL) % patients	1	2	3	4
SGA monothérapie	93,8	6,2	0	0
NLf + SGA	0	86,8	13,2	0
NLF + SGA	0	78,9	16,7	4,4
NL monothérapie	74,5	20,8	4,4	0,3
Population totale	73	22,8	3,7	0,5

SGA = antipsychotique de la 2e génération; NL = neuroleptiques conventionnels; NLF = neuroleptiques conventionnels de faible puissance; NLF = neuroleptiques conventionnels de forte puissance

**Figure 1: Fréquence de monothérapie et de polymédication (45).**



**Tableau 4: Facteurs liés à la polymédication (selon 4).**

Facteurs liés aux psychiatres	Facteurs liés à la maladie	Facteurs liés au contexte	Facteurs liés aux firmes pharmaceutiques	Facteurs socio-culturels
Se fier à «ses recettes personnelles»	Maladie chronique	Pression familiale	Publicité dans la presse	En rapport avec les habitudes de prescription selon les pays ou les centres de soins
Négliger les recommandations	Absence d'espoir de guérison  Comorbidité	Pression des organismes payeurs  Pression administrative pour réduire les séjours hospitaliers prolongés	Promesses exorbitantes du marketing	

d. La disponibilité d'antipsychotiques avec des profils pharmacodynamiques différents offre au psychiatre une possibilité séduisante d'utiliser divers antipsychotiques pour augmenter la probabilité, du moins théorique, que le patient observe une réduction de ses symptômes avec un minimum d'effets secondaires (*one drug for one symptom*). Toutefois, il faudrait bannir les accumulations d'antipsychotiques qui sont une simple succession de prescriptions répondant chacune à un symptôme présenté à un moment donné de l'évolution.

La polymédication est fréquente bien que moins importante chez les patients présentant un premier épisode.

## 5. Arguments envisageables pro ou contra la polymédication

### 5.1. PRO

#### 5.1.1. Augmenter l'efficacité des antipsychotiques pour les patients dont les symptômes résistent au traitement et/ou diminuer les effets secondaires (17)

L'augmentation d'efficacité est la raison la plus fréquemment mentionnée pour recourir aux associations médicamenteuses (16,17). Un des buts de l'association de deux molécules est de corriger les effets secondaires qu'elles provoquent en mono-thérapie, en permettant la prescription à des doses plus faibles. Si plusieurs médicaments sont prescrits à doses réduites, les effets thérapeutiques sont susceptibles de se cumuler, mais les effets secondaires peuvent être réduits du fait de la basse concentration de chaque médicament

ou d'une annulation d'effets opposés. Les effets secondaires liés à la polymédication risquent toutefois d'augmenter. Comparativement aux patients traités en monothérapie, ceux recevant plus d'un antipsychotique utilisent davantage d'anticholinergiques (5,12,15,24,34,49).

#### 5.1.2. Augmenter l'effet sur l'agitation et les symptômes positifs chez des patients présentant une symptomatologie psychotique aiguë (1,52,53)

#### 5.1.3. Rechercher des effets thérapeutiques complémentaires

Les médicaments ont des effets spécifiques sur divers symptômes cibles et de ce fait, plus d'un médicament est requis pour traiter tous les symptômes qu'un patient peut présenter. Des médicaments avec des mécanismes d'action différents pour contrôler le même trouble peuvent avoir des effets thérapeutiques complémentaires. Le recours à une combinaison d'antipsychotiques permet d'agir sur des neurorécepteurs différents (5,15).

#### 5.1.4. Améliorer les effets métaboliques

La clozapine et l'olanzapine (suivies par la quétiapine et la rispéridone) sont liées à un gain de poids plus important, un risque de diabète accru, et une résistance à l'insuline augmentée; elles sont également associées à des taux de triglycérides anormaux (54-56). L'amisulpride, l'aripiprazole et la ziprasidone semblent présenter le risque le moins élevé de prise de poids, de diabète, de troubles lipidiques et d'augmentation de la résistance à l'insuline (56). Henderson et al. (55) ont trouvé que les risques métaboliques associés à la clozapine sont diminués grâce au recours à une combinaison avec l'aripiprazole. Une réduction significative de poids ( $p = 0,003$ ), du BMI ( $p = 0,004$ ), et du cholestérol sérique total ( $p = 0,002$ ), et une diminution des taux sériques de triglycérides ( $p = 0,04$ ) ont été constatés avec la combinaison clozapine-aripiprazole.

### 5.2. CONTRA

#### 5.2.1. Absence de base valide pour le choix des dosages d'antipsychotiques en combinaison afin de réduire les symptômes et les effets secondaires

Bien que la polymédication antipsychotique soit encore utilisée, après 40 ans d'usage, il manque de données probantes pour soutenir cette stratégie de traitement controversée.

#### 5.2.2. Risque d'accroître les effets secondaires avec la polymédication (5,6,16,57)

Dans plusieurs études, les effets secondaires extrapyramidaux (12,13,48), la sédation (58), et l'hyperprolactinémie (59,60,61) sont souvent rapportés chez des patients prenant plusieurs antipsychotiques. Selon Correll et al. (26) la polymédication antipsychotique accroît le risque de souffrir du syndrome métabolique, comme d'autres facteurs de risque tels que l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'âge, et la schizophrénie.

#### 5.2.3. Probabilité d'apparition d'interactions pharmacodynamiques\*\*\* potentiellement dangereuses

Par exemple: on doit éviter de prescrire des antipsychotiques susceptibles d'allonger le QTc (p.ex. le sertindole, ou la ziprasidone) avec d'autres antipsychotiques comportant un risque plus élevé d'allongement de l'intervalle QTc comme la thioridazine, la chlorpromazine, le dropréridol, et le pimozide. L'association de ces antipsychotiques est particulièrement risquée (62).

#### 5.2.4. Mauvaise adhésion: les patients sont encore moins adhérents aux traitements médicamenteux complexes (6)

Parmi les facteurs identifiés comme nuisibles à l'adhésion, le nombre de prises quotidiennes (63,64) et la complexité de la prescription médicamenteuse sont les plus fréquemment cités (63,65). L'augmentation du nombre de médicaments

pris par un patient peut réduire l'adhésion (57). L'adjonction d'un second psychotrope complique la prise médicamenteuse mais, d'autre part, peut favoriser parfois l'adhésion par un accroissement de la réponse thérapeutique ou par une diminution des effets secondaires (66,67) (voir point 7).

### 5.2.5. Coût financier plus important quand les antipsychotiques de seconde génération sont combinés

Les antipsychotiques de seconde génération sont beaucoup plus onéreux que les neuroleptiques conventionnels. Néanmoins, il est démontré que ces antipsychotiques de seconde génération engendrent une réduction significative du budget de la santé, grâce à une diminution du nombre des interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes (68-74). Toutefois, le coût financier de la polymédication est plus important quand les antipsychotiques de seconde génération sont combinés, sans qu'une base scientifique valide ne permette systématiquement de le justifier (5,57).

### 5.2.6. Dyskinesie tardive

Le risque de dyskinesie tardive s'accroît quand les neuroleptiques conventionnels sont combinés, ou lors de la combinaison des neuroleptiques conventionnels et des antipsychotiques de seconde génération (57).

### 5.2.7. Mortalité accrue (9,18,75)

Waddington et al. (9), dans une étude prospective durant 10 ans, portant sur la mortalité des patients atteints de schizophrénie (n = 88), ont démontré que l'utilisation concomitante de neuroleptiques conventionnels peut être un facteur associé à une augmentation du risque de mortalité (OR = 2,46; IC à 95%, 1,10-5,47, p = 0,03). Joukamaa et al. (75), dans une autre étude prospective durant 17 ans (n = 99), ont également conclu que la prise concomitante de neuroleptiques conventionnels est associée à un excès de mortalité. Le taux de mortalité augmente de 2 à 3 fois, parallèlement à l'augmentation du nombre de neuroleptiques conventionnels (**Tableau 5**).

### 5.2.8. Hospitalisations prolongées

Selon l'étude rétrospective de Centorrino et al. (16), la polymédication et la durée de séjour sont corrélées.

## 6. Études concernant la polymédication

Il n'y a que très peu d'études randomisées et contrôlées sur l'usage des antipsychotiques en combinaison, tant par rapport à leur effet pharmacodynamique que d'un point de vue pharmacocinétique. La plupart des études consistent en des descriptions de cas (**Tableau 6**) ou sont des études non randomisées et non contrôlées (22). Le **tableau 6** laisse entrevoir les contradictions entre ces différents résultats. Seules 5 études contrôlées existent mais concernent des patients résistants (voir point 7). Selon Huguelet et al. (25), les résultats globalement positifs de ces travaux doivent être tempérés par le fait que les résultats négatifs ne sont que rarement publiés. De plus, les médecins tendent à nier l'importance de l'effet placebo dans les rapports de cas: l'effet de la combinaison est excessivement indépendant des propriétés pharmacologiques des médicaments (76).

## 7. La polymédication chez les patients résistants

La clozapine constitue le traitement de choix pour les patients schizophrènes résistants au traitement. Si un patient, ayant connu des épisodes multiples, ne répond pas adéquatement à la posologie moyenne usuelle d'un antipsychotique de seconde génération, on ne devrait pas passer à un autre médicament avant d'avoir d'abord augmenté la dose. Dans l'enquête concernant les questions sans réponse probante dans la littérature de Kane et al. (117), il a été demandé à des experts d'indiquer à quel moment ils passeraient à un autre médicament si un patient ayant présenté de multiples épisodes chroniques ne répondait pas adéquatement à la posologie moyenne usuelle 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/jour de CLZ et de 40mg/jour 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/jour de RIS et de 1.100mg/jour de QUE.

Cette stratégie n'est pas conseillée avec des neuroleptiques conventionnels en raison de leurs effets indésirables, particulièrement les EPS et la DT. Dans ce cas, les participants de l'enquête de Kane et al. (117) recommandaient la RIS

comme médicament de remplacement. Dans la même enquête, la CLZ ne devait être envisagée qu'après la non-réponse à deux antipsychotiques de seconde génération. Lors du passage à des antipsychotiques oraux, l'ajustement croisé de la dose était la meilleure stratégie.

Selon Josiassen et al. (57), aux Etats-Unis, 325.000 patients atteints de schizophrénie sont résistants au traitement et répondent de façon insuffisante à la CLZ. Il existe seulement quelques études en double aveugle concernant l'usage des antipsychotiques en combinaison avec la CLZ chez des patients atteints de schizophrénie résistante au traitement. Toutefois, l'utilisation d'un antipsychotique en combinaison avec la CLZ est rapportée chez 10-13% des patients résistants aux Etats-Unis et chez 35-60% des patients résistants en Europe (10,115,118-120).

Malgré le fait qu'il existe peu d'études cliniques contrôlées évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné (**Tableau 7**), certaines données étayent l'utilisation d'un traitement neuroleptique conventionnel ou d'un antipsychotique de seconde génération concomitamment chez les patients traités par la CLZ, ne répondant pas à un essai adéquat (6 à 12 mois) ou ne tolérant pas des doses supérieures de CLZ. La combinaison de la CLZ à de faibles doses de RIS, par exemple, pourrait 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 CLZ en monothérapie. Cette association a été à plusieurs reprises considérée comme utile. Certains résultats d'études suggèrent que l'adjonction de la RIS au traitement par la CLZ peut fournir un avantage clinique additionnel aux patients non-répondeurs ou partiellement répondeurs à la CLZ seule (57,121,122). Toutefois, les études récentes de Anil Yagcioglu et al. (58) et de Honer et al. (5) ont démontré l'inefficacité de cette combinaison.

En ce qui concerne les résultats publiés de l'augmentation de l'OLZ, un seul essai (123), a été effectué de façon randomisée.

## 8. Usage rationnel et irrationnel: la polymédication acceptable et non-acceptable

Il existe un usage rationnel et irrationnel de la polymédication (10,6,16,52).

### 8.1. Ajustement croisé de la dose

Lors du passage d'un nouvel antipsychotique à un autre, il est souvent prudent de procéder à un ajustement croisé de la dose (*cross-titration*) (**Figure 2**), de faire un chevauchement des deux produits, c'est-à-dire de diminuer progressivement la dose du premier médicament tout en

**Tableau 5: Taux de mortalité en fonction du nombre de neuroleptiques conventionnels associés (75).**

Nombre des neuroleptiques conventionnels	Taux de mortalité (%) (n = 39)
0	20% (n = 5)
1	35% (n = 11)
2	44% (n = 15)
≥ 3	57% (n = 8)



**Tableau 6: Rapports concernant la polymédication antipsychotique (77-94; 90,95-99; 89,100-116).**

Rapports	n	Association	Echelle	Résultat positif
Petrovic et al. (2006)	23	HAL I.M. + RIS à action prolongée	BPRS, PANSS	Diminution du score BPRS de 7,3 points (p < 0,05) et une baisse du score d'au moins 20% sur la PANSS total
Zink et al. (2004)	1	CLZ + ZIPRA	PANSS, GAF, CGI	Amélioration clinique Diminution des effets secondaires
Duggal (2004)	1	OLZ + ARIPI	PANSS	Amélioration de 50% du score de la PANSS posi- tive, de 69% de la PANSS négative, et de 45% de la psychopathologie globale
Raju et al. (2001)	2	RIS + CLZ	PANSS	Amélioration clinique
Witz et al. (2000)	1	OLZ + SULP	PANSS, CGI	Baisse du score de 50 points sur la PANSS, baisse du score de 7 à 1 sur le CGI
Adesanya & Pantelis (2000)	2	RIS + CLZ	Aucune	Amélioration clinique
Raskin et al. (2000)	3	RIS + CLZ	PANSS	Amélioration de 30% du score PANSS
Rhoads (2000)	1	OLZ + CLZ	Aucune	Amélioration clinique
Stubbs et al. (2000)	1	CLZ + SULP	Aucune	Amélioration clinique
Takhar (1999)	1	OLZ + PI	BPRS	Amélioration clinique
Waring et al. (1999)	31	RIS/OLZ/QUE + NL (e.g. HAL, FLU)	Aucune	2/3 des patients sortis de l'hôpital
Morera et al. (1999)	2	RIS + CLZ	BPRS	Amélioration clinique
Cooke & de Leon (1999)	1	CLZ + HAL	Aucune	Amélioration clinique
Mantonakis et al. (1998)	1	RIS + OLZ	Aucune	Amélioration clinique
Mowerman & Siris (1996)	7	CLZ + LOX	BPRS	Amélioration clinique
Bacher & Kaup (1996)	18	RIS + NL	Aucune	Amélioration clinique chez 10/18 patients
Goss (1995)	1	RIS + THIO	Aucune	Amélioration clinique
Tyson et al. (1995)	1	RIS + CLZ	Aucune	Amélioration clinique

HAL = Halopéridol; CLZ = Clozapine; RIS = Risperidone; QUE = Quétiapine; OLZ = Olanzapine; ARIPI = Aripiprazole; THIO = Thioridazine; SULP = Sulpiride; LOX = Loxapine; FLU = Fluphénazine; PER = Perphénazine; PI = Pimozide; NL = Neuroleptiques conventionnels.

Rapports	n	Association	Echelle	Résultat mitigé
Seger et Lamberti (2001)	1	RIS + OLZ	Aucune	Amélioration clinique Priapisme
Chue et al. (2001)	1	RIS + QUE	Aucune	Amélioration clinique Dysfonctions sexuelles (RIS 8mg)
Mantonakis et al. (1998)	2	RIS + CLZ	Aucune	Amélioration clinique Tremblement de la tête
Gupta et al. (1998)	2	OLZ + CLZ	BPRS	Amélioration clinique Sialorrhée
Patel et al. (1997)	1	RIS + CLZ	Aucune	Amélioration des troubles psychotiques Aggravation des symptômes obsessionnels compulsifs
Mc Carthy & Terkelsen (1995)	2	RIS + CLZ	Aucune	Amélioration clinique Effets secondaires minimales

CLZ = Clozapine; RIS = Risperidone; QUE = Quétiapine; OLZ = Olanzapine; ZIPRA = Ziprasidone.

Rapports	n	Association	Echelle	Résultat négatif
Abdullah et al. (2003)	1	OLZ + HAL	Aucune	Neutropénie
Kontaxakis et al. (2002)	1	RIS + CLZ	Aucune	Syndrome neurotoxique
Senechal et al. (2002)	1	HAL + CLZ RIS + CLZ + deux autres APs	Aucune	Neutropénie Neutropénie
Hedges & Jeppson (2002)	1	OLZ + QUE	Aucune	Crise épileptique
Beauchemin (2002)	1	RIS + CLZ	Aucune	Syndrome neuroleptique malin
Beelen et al. (2001)	1	RIS + QUE	Aucune	Allongement de l'intervalle QTc
Mujica & Weiden (2001)	1	OLZ + HAL	Aucune	Syndrome neuroleptique malin
Diaz & Hogan (2001)	1	QUE + CLZ	Aucune	Chute du taux de neutrophiles
Terao & Kojima (2001)	1	RIS + HAL	Aucune	Aggravation de la psychose

Jarventausta & Leinonen (2000)	1	OLZ + LEVO	Aucune	Syndrome neuroleptique malin après 2 ans
Gomberg (1999)	1	OLZ + HAL	Aucune	Aggravation des symptômes parkinsoniens
Cooke & de Leon (1999)	1	CLZ + PER	Aucune	Aggravation de la psychose
Chong et al. (1997)	1	RIS + CLZ	Aucune	Arythmie
Chong et al. (1996)	1	RIS + CLZ	Aucune	Aggravation de la compulsivité de stockage
Godleski & Semyak (1996)	1	RIS + CLZ	Aucune	Agranulocytose
Koreen et al. (1995)	1	RIS + CLZ	Aucune	Crise oculogyre légère
Peacock & Gerlach (1994)	4	CLZ + NL	Aucune	Agranulocytose (n = 1), effets cardiovasculaires (n = 3), mort (n = 1)
Grohmann et al. (1989)	1	CLZ + NL	Aucune	Mort

HAL = Halopéridol; CLZ = Clozapine; RIS = Risperidone; QUE = Quétiapine; OLZ = Olanzapine; LEVO = Lévomépromazine; NL = Neuroleptiques conventionnels; APs = Antipsychotiques de la 2e génération.

**Tableau 7: Etudes cliniques contrôlées, études en ouvert, et synthèses, évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné chez des patients réfractaires (5,55,57-59,119,121,122,124-133;123,134-136;137).**

Etudes	CLZ	Traitement antipsychotique combiné	Résultat
<b>Freudenreich et al. (2007)</b> Etude en double aveugle de 6 semaines (n = 24)	CLZ 456mg/jour	RIS 4mg/jour	Baisse non-significative du score de la PANSS totale (p = 0,154)
<b>Mitsonis et al. (2007)</b> (n = 27)	CLZ 100-900mg/jour	ARIPI 15mg/jour	Baisse significative du score de la PANSS totale (p < 0,05), de la PANSS négative (p < 0,001), de la MADRS (p < 0,05), de la MMSE (p < 0,01), et de la QLS (p < 0,05), sans augmentation des effets secondaires
<b>Karunakaran et al. (2007)</b> (n = 24)	CLZ	ARIPI	Réduction de poids (5,05kg)
<b>Ziegenbein et al. (2006)</b> Etude de 3 mois (n = 11)	CLZ	ARIPI	Baisse significative du score de la BPRS chez 7 patients sans augmentation des effets secondaires
<b>Honer et al. (2006)</b> Etude en double aveugle de 8 semaines (n = 68)	(CLZ+RIS) 492mg/jour (CLZ+PLA) 492mg/jour	RIS 2,94mg/jour	Absence d'amélioration significative
<b>Henderson et al. (2006)</b> Etude en ouvert de 6 semaines (n = 10)	CLZ 455mg/jour	ARIPI 18mg/jour	Absence d'amélioration du score de la PANSS totale Réduction significative de poids (p = 0,003), du BMI (p = 0,004), et du cholestérol sérique total (p = 0,002). Diminution du taux sérique des triglycérides (p = 0,04)
<b>Kontaxakis et al. (2006)</b> Revue d'études CLZ-RIS, janvier 1988- juin 2005 (n = 86)	CLZ 474,2mg/jour	RIS 4,6mg/jour	Amélioration significative dans 43% des cas (n = 37) Effets secondaires importants: EPS ou acathisie (9,3%), sédation (7%), sialorrhée (5,8%)
<b>Anil Yagcioglu et al. (2005)</b> Etude en double aveugle de 6 semaines (n = 30)	(CLZ+RIS) 515,6mg/jour (CLZ+PLA) 414,3mg/jour	RIS 5,1mg/jour	Amélioration plus significative sur la PANSS positive dans le groupe CLZ+PLA Absence de différence entre les deux groupes concernant les effets secondaires
<b>Josiassen et al. (2005)</b> Etude en double aveugle de 12 semaines (n = 40)	(CLZ+RIS) 528,8mg/jour (CLZ+PLA) 402,5mg/jour	RIS 4,43mg/jour	Baisse du score d'au moins 20% sur le BPRS total chez 35% (n = 7) des patients du groupe CLZ+RIS contre 10% (n = 2) des patients du groupe CLZ+PLA (p < 0,01)
<b>Agelink et al. (2004)</b> (n = 7)	CLZ 293mg/jour	AMI 543mg/jour	Baisse du score (de 16,4 points) de la BPRS totale par comparaison au score initial après traitement combiné Absence d'allongement de l'intervalle QTc
<b>Kaye (2003)</b> Etude en ouvert (n = 11)	CLZ 459mg/jour	ZIPRA 160mg/jour	Réduction des effets secondaires de la CLZ
<b>De Groot et al. (2001)</b> Etude en ouvert de 4 semaines (n = 12)	CLZ 355,1 ± 97,0 µg/L	RIS 5,3mg/jour	Absence d'amélioration de la PANSS totale, positive ou négative (une baisse du score d'au moins 20%) Hypotension orthostatique (n = 1)
<b>Henderson et al. (2001)</b> Etude rétrospective (n = 40)	(CLZ) 395mg/jour (CLZ+RIS) 445mg/jour	RIS 6,20mg/jour	Elévation du taux de prolactine dans le groupe RIS-CLZ (p < 0,0001)

<b>Taylor et al. (2001)</b> Etude en ouvert de 12 semaines en moyenne (n = 13)	CLZ 317mg/jour	RIS 3mg/jour	Amélioration globale dans la sévérité des symptômes PANSS Baisse du score d'au moins 20% sur la PANSS totale par comparaison au score initial (p = 0,0002) pour 7 patients Aggravation du comportement compulsif chez 1 patient
<b>Reinstein et al. (1999)</b>	CLZ	QUE	Réduction significative de poids (p = 0,003), du BMI (p = 0,004), et du cholestérol sérique total (p = 0,002) Diminution du taux sérique des triglycérides (p = 0,04)
<b>Friedman et al. (1997)</b> Etude rétrospective (n = 7)	CLZ 425mg/jour	PI 4mg/jour	Amélioration significative du score de la BPRS (p = 0,003)
<b>Henderson &amp; Goff (1996)</b> Etude en ouvert de 4 semaines (n = 12)	CLZ 479,2mg/jour	RIS 3,8mg/jour	Baisse du score d'au moins 20% sur la BPRS par comparaison au score initial pour 10 patients sialorhée (n = 5)
<b>Shiloh et al. (1997)</b> Etude en double aveugle de 10 semaines	(CLZ+SULP) 403,1mg/jour (CLZ+PLA) 445,8mg/jour	SULP 600mg/jour	Baisse du score de 19,8% de la BPRS totale par comparaison au score initial dans le groupe CLZ+SULP (en rapport avec une baisse du score de 14,6% sur la BPRS totale dans le groupe CLZ+PLA (p < 0,05)

CLZ = Clozapine; RIS = Risperidone; SULP = Sulpiride; ZIPRA = Ziprasidone; AMI = Amisulpiride; QUE = Quétiapine; PI = Pimozide; ARIPI = Aripiprazole; PLA = Placebo; PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*; BPRS = *Brief Psychiatric Rating Scale*; MADRS = *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; QLS = *Quality of Life Scale*.

Etudes	OLZ	Traitement antipsychotique combiné	Résultat
<b>Zink et al. (2004)</b> Etude rétrospective (n = 7)	OLZ 21,4mg/jour	AMI 485,7mg/jour	Amélioration des symptômes positifs et négatifs, amélioration du score (de 29,2 points) de la GAF, amélioration du score de la CGI (de 5,9 à 3,6) Gain de poids: 6,2 kg, EPS chez 2 patients
<b>Kotler et al. (2004)</b> Etude contrôlée et randomisée (n = 17)	OLZ 22,2mg/jour	SULP 600mg/jour	Amélioration significative du score de la HAM-D; Absence d'amélioration de la PANSS totale et de la HAM-A
<b>Lerner et al. (2000)</b> Etude en ouvert (n = 5)	OLZ 10-15mg/jour	RIS 1-5mg/jour	Amélioration de 25 à 38% du score BPRS
<b>Raskin et al. (2000)</b> Etude en ouvert de 10 semaines (n = 6)	OLZ 26,67mg/jour (20-40mg/jour)	SULP 367,67mg/jour (60-600mg/jour)	Baisse du score de 33% de la PANSS totale par comparaison au score initial Baisse du score de 42,4% de la BPRS totale par comparaison au score initial Absence d'effets secondaires

OLZ = Olanzapine; SULP = Sulpiride; AMI = Amisulpiride; PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*; HAM-A = *Hamilton Rating Scale for Anxiety*; HAM-D = *Hamilton Rating Scale for Depression*; BPRS = *Brief Psychiatric Rating Scale*; GAF = *Global Assessment of Functioning scale*; CGI = *Clinical Global Impression scale*.

Etudes	QUE	Traitement antipsychotique combiné	Résultat
<b>Potkin et al. (2002)</b> Etude ouverte et randomisée (n = 36)	QUE 300mg bid	RIS 3mg/jour HAL 7,5mg/jour THIO 200mg/jour	Somnolence (RIS), insomnie et xérostomie (RIS, HAL, et THIO), vertige (THIO)

QUE = Quétiapine; RIS = Risperidone; HAL = Halopéridol; THIO = Thioridazine.

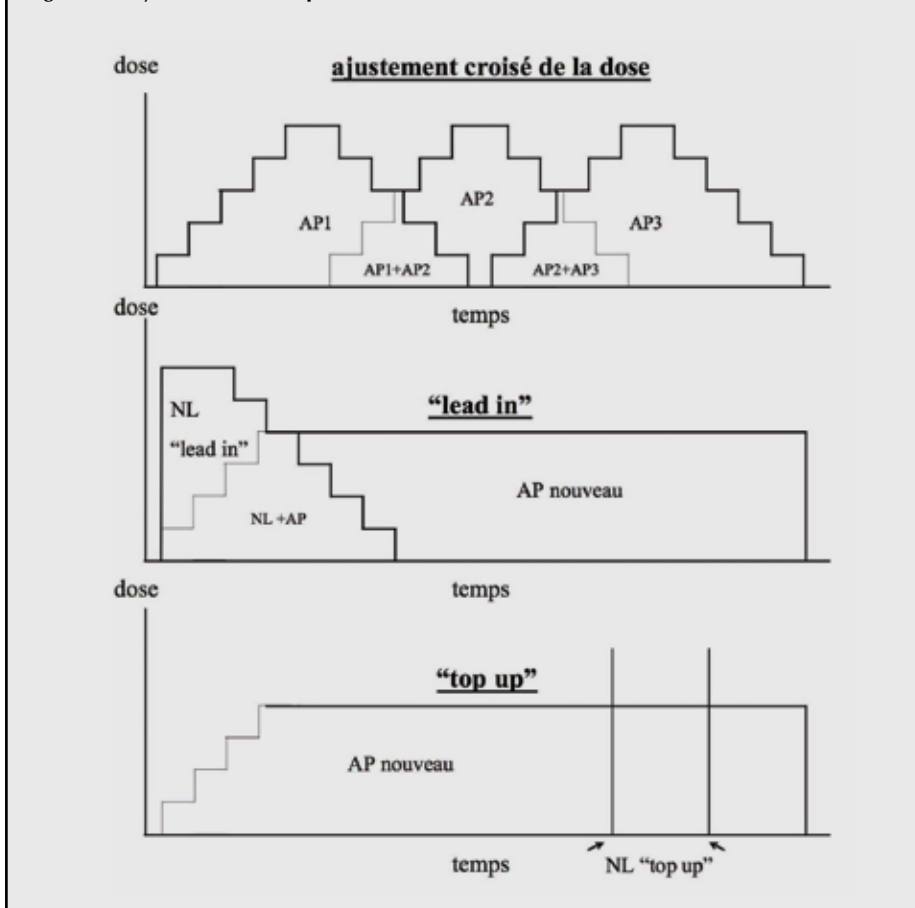
augmentant progressivement la dose du nouveau. Transitoirement, il y a donc association de deux médicaments, mais ce type de polymédication temporaire est justifié afin de réduire les effets indésirables et le risque de rebond des symptômes à l'arrêt du premier traitement (6,10,52). Kane et al. (117) notent un consensus: en l'occurrence, lors du passage à des antipsychotiques oraux, les experts considéraient que l'ajustement croisé de la dose était la meilleure stratégie; lors du passage à un antipsychotique injectable à durée prolongée, les experts soulignaient l'importance de poursuivre l'antipsychotique oral jusqu'à ce que des taux thérapeutiques du produit injectable soient atteints.

Toutefois, cette co-administration peut constituer un véritable piège. Il est très important de ne pas rester «coincé» dans la phase de l'ajustement croisé de la dose (*getting trapped in cross-titration*) (18,52) car lors du switch, 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 switch. Sachant que l'amélioration n'est que temporaire, ce type de polymédication n'est pas justifié (52).

D'après les recommandations actuelles de l'APA (2004), ce n'est qu'après l'échec de plusieurs traitements prescrits en monothérapie, incluant

la clozapine et les neuroleptiques conventionnels, que la polymédication à long terme associant deux antipsychotiques de seconde génération, est justifiée. Malgré quelques disparités dans les recommandations des experts dans l'étude de Kane et al. (117) 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 devrait être envisagé qu'après l'absence de réponse à deux antipsychotiques de seconde génération. 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. L'association de neuroleptiques conventionnels et d'antipsychotiques de

Figure 2: Polymédication acceptable (selon 10,52).



deuxième génération reste pratique courante alors qu'elle n'est pas conseillée (p.ex les lignes directrices de l'Association Psychiatrie Américaine 1997 et 2004).

### 8.2. Utilisation d'un neuroleptique conventionnel en début ou en cours de traitement

Une autre pratique fréquente est l'utilisation des neuroleptiques conventionnels au début (*to lead in*) ou durant (*top up*) un traitement avec un antipsychotique de deuxième génération (Figure 2). L'utilisation d'un neuroleptique conventionnel durant les premiers jours d'un traitement (*lead in*) chez un patient aigu, non traité, agressif, ou l'utilisation temporaire d'un neuroleptique conventionnel chez un patient recevant un traitement d'entretien avec un antipsychotique de deuxième génération (*top up*) pour gérer des déchaînements d'agressivité, sont également des stratégies de polymédication temporaire acceptées.

### 8.3. Critère de temps

Les recommandations du *Journal of Clinical Psychiatry* précisent le temps acceptable d'un traitement antipsychotique combiné: une polymédication de plus de 8 semaines n'est pas justifiée (138).

Les médicaments, neuroleptiques conventionnels ou antipsychotiques de seconde génération, ne devraient pas être prescrits en même temps, excepté pour de courtes périodes nécessaires pour permettre le passage d'un médicament à un

autre, ou devraient être réservés (18,21) aux patients qui ont insuffisamment répondu à des traitements monothérapeutiques avec de multiples antipsychotiques de seconde génération, dont la clozapine, et des neuroleptiques conventionnels (8,21,52,139). Des schémas médicamenteux complexes influencent négativement l'adhésion. C'est pourquoi la polymédication, encore très fréquente, devrait être restreinte.

## 9. Recommandations

### 9.1. La polymédication: manque de données probantes à l'heure actuelle

Des données fiables manquent pour formuler des lignes directrices en ce qui concerne une polymédication antipsychotique. Des études contrôlées sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la tolérance de diverses stratégies de combinaison d'antipsychotiques avant de pouvoir les recommander en pratique clinique.

### 9.2. La polymédication: indications possibles

a. En général, et selon les recommandations actuelles de l'APA, les combinaisons d'antipsychotiques devraient être réservées (18,21) aux patients qui ont insuffisamment répondu à des traitements monothérapeutiques avec divers antipsychotiques de seconde génération, dont la clozapine, et des neuroleptiques conventionnels (8,21,52,139).

Cependant, certains patients ne veulent pas courir le risque potentiel d'une agranulocytose ou se soumettre aux fréquentes prises de sang que nécessite la prise de clozapine. Après des essais de monothérapie avec trois antipsychotiques de seconde génération pendant une durée suffisante à une posologie adéquate et avec une adhérence satisfaisante, ces patients peuvent être candidats à un traitement antipsychotique combiné (selon 2).

- Une seconde indication potentielle d'un traitement antipsychotique combiné transitoire serait celle de patients psychotiques en phase aiguë, manifestement agités ou agressifs.
- Au cours de la phase de transition entre deux antipsychotiques de seconde génération, certains patients montrent une amélioration de leurs symptômes pendant la période où les deux médicaments se superposent, puis se dégradent de nouveau après la diminution et l'interruption de la première médication. Cette situation illustre la troisième indication possible d'une polymédication: lorsque cela se produit, l'antipsychotique interrompu peut être réintroduit et le patient réévalué avec cette combinaison.

### 9.3. La polymédication: lignes directrices

- Lorsque c'est possible, les doses des médicaments combinés devraient être maintenues aussi basses que possible pour réduire la survenue d'effets secondaires. Lorsque les doses doivent être augmentées, cela devrait être fait avec prudence pour contrôler d'éventuels effets secondaires tout autant que la diminution des symptômes.
- Le recours à une thérapie combinant plusieurs antipsychotiques augmente le risque d'effets secondaires, qui doit être pondéré par les bénéfices cliniques potentiels.
- Lorsqu'on envisage un traitement combiné, il faut choisir des antipsychotiques avec des profils pharmacodynamiques différents dans le but d'augmenter la probabilité, du moins théorique, que le patient voie une réduction de ses symptômes avec un minimum d'effets secondaires (5).
- Il n'existe pas de définition précise du temps nécessaire à un traitement antipsychotique combiné pour qu'il produise une amélioration clinique, mais on recommande généralement de traiter les patients au minimum 4 à 6 semaines avant d'évaluer leur réponse. Il est cependant important de ne pas poursuivre un traitement combiné chez les patients qui ne réagissent pas mieux. Pour cette raison, on recommande de recourir aux échelles symptomatiques abrégées afin d'évaluer leurs réponses. Si un patient n'a pas manifesté même une amélioration partielle de ses symptômes **après 8 à 12 semaines** de traitement combiné, il faut supprimer une des médications.

- e. Si un patient a répondu de manière incomplète à une série de traitements différents, y compris une polymédication antipsychotique, il faut considérer la possibilité de lui réadministrer le meilleur traitement monothérapeutique antérieur.
- f. Afin d'éviter d'être trop rapidement confronté à la problématique de la polymédication, on peut envisager d'améliorer l'adhésion au traitement à l'aide d'un antipsychotique de seconde génération à action prolongée.

Quant à l'association de plusieurs antipsychotiques, les directives actuelles proposent d'y avoir recours uniquement de manière très prudente, même en cas d'échecs antérieurs.

## 10. Conclusion

Bien que la polymédication antipsychotique soit encore utilisée, après 40 ans, il manque des données probantes pour soutenir cette stratégie de traitement controversée. Par conséquent, les cliniciens se fient à leur expérience, et peut-être à leur intuition, pour concevoir des protocoles thérapeutiques individuels de polymédication antipsychotique. Il conviendrait néanmoins de prendre également en compte les connaissances pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments, tant en ce qui concerne la molécule que sa modalité d'administration.

### Notes

\* <http://www.fedstats.gov/qf/states/00000.htm>: aux Etats-Unis 73.469.984 million < 18 ans en 2005.

\*\* 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.

\*\*\* La pharmacodynamie est l'étude des effets d'un médicament sur l'organisme (Lin, Revue Canadienne de la maladie d'Alzheimer, septembre 2003).

1. Canales PL, Olsen J, Miller AL, Crismon ML. Role of antipsychotic polypharmacotherapy in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1999;12(3):179-88.
2. Khan AN (2005). Prévalence et caractéristiques de l'association de neuroleptiques chez une cohorte de patients psychotiques. Thèse présentée à la Faculté de Mé-

- decine de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en médecine.
3. Masand PS. An evidence-based approach to rational polypharmacy in schizophrenia. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting 2003.
4. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Antipsychotic polypharmacy. *Curr Pharm Des* 2004;10(18):2231-8.
5. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procys-hyn R;Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354(5):472-82.
6. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) (2001). NASMHPD Medical Directors' Technical report on psychiatric polypharmacy.
7. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(4 Suppl):1-63.
8. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J;American Psychiatric Association;Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
9. 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.
10. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 10):31-41.
11. Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000;26(2):451-7.
12. Procys-hyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001;46(4):334-9.
13. Taylor D, Mir S, Mace S, Whiskey E. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotic - prescribing sequence and documented outcome. *Psychiatric Bull* 2002;26:170-2.
14. Centorrino F, Eakin M, Bahk WM, Kelleher JP, Goren J, Salvatore P, Egli S, Baldessarini RJ. Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1932-5.
15. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(5):323-30.
16. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):700-6.
17. Patrick V, Levin E, Schleifer S. Antipsychotic polypharmacy: is there evidence for its use? *J Psychiatric Practice* 2005;11(4):248-57.
18. Auquier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(12):873-9.
19. Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 10:20-30.
20. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2006;10(4):285-90.
21. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11(3):313-27.
22. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1377-88.
23. Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Dona S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(6):305-9.
24. Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:11.
25. Huguélet P, Khan AN, Morand-Collomb S, Mohr S, Etter M. Prevalence and characteristics of neuroleptic association in a patient cohort with psychotic disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51(12):774-82.
26. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007;89(1-3):91-100.
27. Schumacher JE, Makela EH, Griffin HR. Multiple antipsychotic medication prescribing patterns. *Ann Pharmacother* 2003;37(7-8):951-5.
28. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(1):41-8.
29. Lelliott P, Paton C, Harrington M, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatr Bull* 2002;26:411-414.
30. Procys-hyn RM, Thompson B. Patterns of antipsychotic utilization in a tertiary care psychiatric institution. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(1):12-7.
31. McCue RE, Waheed R, Urcuyo L. Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):984-9.
32. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2005;5:26.
33. Rupnow M, Markowitz J, Grogg A. Psychotropic polypharmacy among Medicaid subjects with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. Poster presented at the ECNP, 16th Congress, Prague, 20-24 Sept, 2003.
34. Wang PS, West JC, Tanielian T, Pincus HA. Recent patterns and predictors of antipsychotic medication regimens used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull* 2000;26(2):451-7.
35. Kreyenbuhl J, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term combination antipsychotic treatment in VA patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84(1):90-9.

36. Humberstone V, Wheeler A, Lambert T. An audit of outpatient antipsychotic usage in the three health sectors of Auckland, New Zealand. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38(4):240-5.
37. Del Paggio D. Relationship between atypical antipsychotic, polypharmacy, and concomitant medication. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting 2003.
38. Tempier RP, Pawliuk NH. Conventional, atypical, and combination antipsychotic prescriptions: a 2-year comparison. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):673-9.
39. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2003;54(1):55-59.
40. Correll CU, Kane JM, O'Shea D, Razi K, Malhotra AK. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the International Congress on Schizophrenia Research 2003.
41. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28(1):75-84.
42. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull* 2002;28(1):17-29.
43. Weissman EM. Antipsychotic prescribing practices in the Veterans Healthcare Administration--New York metropolitan region. *Schizophr Bull* 2002;28(1):31-42.
44. Leslie DL, Rosenheck RA. Use of pharmacy data to assess quality of pharmacotherapy for schizophrenia in a national health care system: individual and facility predictors. *Med Care* 2001;39(9):923-33.
45. 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.
46. Wilson WH, Ban TA, Guy W. Pharmacotherapy of chronic hospitalized schizophrenics: prescription practices. *Neuropsychobiology* 1985;14(2):75-82.
47. Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bull* 2002;26:418-420.
48. Sim K, Su A, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Tsang HY, Chan YH, Heckers S, Shinfuku N, Tan CH. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):178-83.
49. De Hert M, Wampers M, van Winkel R, Peuskens J. Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Psychiatry Res* 2007;152(2-3):165-72.
50. Centorrino F, Fogarty KV, Sani G, Salvatore P, Cincotta SL, Hennen J, Guzzetta F, Talamo A, Saadeh MG, Baldessarini RJ. Use of combinations of antipsychotics: McLean Hospital inpatients, 2002. *Hum Psychopharmacol* 2005;20(7):485-92.
51. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53 Suppl:S35-40.
52. Stahl SM (2002). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications* (2nd Ed). Cambridge University Press.
53. Patrick V, Schleifer SJ, Nurenberg JR, Gill KJ. Best practices: An initiative to curtail the use of antipsychotic polypharmacy in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2006;57(1):21-3.
54. Floris M, Lecompte D, Mertens C, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Detraux J. Antipsychotiques et diabète sucré de type 2. *Neurone* 2003;8(3) Suppl.
55. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2):142-7.
56. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J. Troubles métaboliques associés aux antipsychotiques atypiques: consensus belge sur la conduite à tenir. *L'encéphale* 2007;33:197-202.
57. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):130-6.
58. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):63-72.
59. 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.
60. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):311-4.
61. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, Josiassen RC. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1491-8.
62. Floris M, Lecompte D, Mertens C, Mallet L, De Nayer A, Vandendriessche F, Liessens D, Detraux J, Hamoir V. Allongement de l'intervalle QTc et antipsychotiques. *Neurone* 2003;Suppl. 8(5).
63. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (Suppl. 16):10-3.
64. Littrell RA, Mainous AG 3rd, Karem F Jr, Coyle WR, Reynolds CM. Clinical sequelae of overt non-compliance with psychotropic agents. *Psychopharmacol Bull* 1994;30(2):239-44.
65. Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1983;44(6 Pt 2):3-6.
66. Misdrahi D, Llorca P-M, Lançon C, Bayle F-J. L'adhésion dans la schizophrénie: facteurs prédictifs, voies de recherches, implications thérapeutiques. *L'Encéphale* 2002;XXVIII:266-272, cahier 1.
67. Palazzolo J (2004). *Adhésion médicamenteuse et psychiatrie*. Elsevier.
68. Stone J, Ohlson R, Taylor D, Pilowsky L. Naturalistic study of the antipsychotic medication review service at the Maudsley Hospital. *Psychiatric Bull* 2002;26:291-4.
69. World Health Organization (2003). *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
70. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:75-89.
71. Al-Zakwani IS, Barron JJ, Bullano MF, Arcona S, Drury CJ, Cockerham TR. Analysis of healthcare utilization patterns and adherence in patients receiving typical and atypical antipsychotic medications. *Curr Med Res Opin* 2003;19(7):619-26.
72. Joyce AT, Harrison DJ, Loebel AD, Ollendorf DA. Impact of atypical antipsychotics on outcomes of care in schizophrenia. *Am J Manag Care* 2005;11(8 Suppl):S254-61.
73. Gianfrancesco F, Rajagopalan K, Wang RH. Hospitalization risks in the treatment of schizophrenia: comparison of antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):401-4.
74. Delatte B, Masson A, Floris M, De Nayer A, Pirson O, Domken M-A, Dubois V, Gillain B, Mallet L, Detraux J. Farmaco-economie en antipsychotica. *Neuron* 2007;12(2) Suppl.
75. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.
76. Brown WA. The placebo effect in the assessment of polypharmacy. Poster presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting 2003.
77. Petrovic M, Popovic I, Stevanovic Z, Popovic V. Combination of typical and atypical neuroleptics compared to monotherapy with atypical neuroleptics in schizophrenia treatment. Poster presented at the European Psychiatry Congress 2006, S230.
78. Zink M, Mase E, Dressing H. Combination of ziprasidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(4):271-3.
79. Duggal HS. Aripiprazole-olanzapine combination for treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2004;49(2):151.
80. Raju, Kumar R, Khanna S. Clozapine-risperidone combination in treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35(4):543.
81. Witz S, Kosov I, Assael-Amini M, Abramovich Y. A more favorable clinical outcome with sulpiride augmentation in a patient with chronic schizophrenia partially responsive to Olanzapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(3):284.
82. Adesanya A, Pantelis C. Adjunctive risperidone treatment in patients with 'clozapine-resistant schizophrenia'. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(3):533-4.
83. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(4):334-6.
84. Rhoads E. Polypharmacy of 2 atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000;61(9):678-80.
85. Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ, Mountjoy CQ. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(5):390-3;discussion 393-4.
86. Takhar J. Pimozide augmentation in a patient with drug-resistant psychosis previously treated with olanzapine. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24(3):248-9.

87. Waring EW, Devin PG, Dewan V. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination. *Can J Psychiatry* 1999;44(2):189-90
88. 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.
89. Cooke C, de Leon J. Adding other antipsychotics to clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):710
90. Mantonakis I, Kattan K, and Zervas IM. Risperidone augmentation of clozapin and olanzapine for refractory schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(Suppl 2):233.
91. Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8(4):193-7.
92. Bacher NM, Kaup BA. Combining risperidone with standard neuroleptics for refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1996;153(1):137.
93. Goss JB. Concomitant use of thioridazine with risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(9):1012.
94. Tyson SC, Devane CL, Risch SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1401-2.
95. Seger A, Lamberti JS. Priapism associated with polypharmacy. *J Clin Psychiatry* 2001;62(2):128.
96. Chue P, Welch R, Snatser M. Combination risperidone and quetiapine therapy in refractory schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46(1):86-7.
97. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10(3):113-5.
98. Patel JK, Salzman C, Green AI, Tsuang MT. Chronic schizophrenia: response to clozapine, risperidone, and paroxetine. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):543-6.
99. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(2):61-3.
100. Abdullah N, Voronovitch L, Taylor S, Lippmann S. Olanzapine and haloperidol: potential for neutropenia? *Psychosomatics* 2003;44(1):83-4.
101. Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ, Stamouli SS, Christodoulou GN. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(2):407-9.
102. Senechal A, Landry P, Deschamps R, Lessard M. Neutropenia in a patient treated with clozapine in combination with other psychotropic drugs. *Encephale* 2002;28(6 Pt 1):567-9.
103. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Ann Pharmacother* 2002;36(3):437-9.
104. Beauchemin MA, Millaud F, Nguyen KA. A case of neuroleptic malignant syndrome with clozapine and risperidone. *Can J Psychiatry* 2002;47(9):886.
105. Beelen AP, Yeo KT, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001;20(4):215-9.
106. Mujica R, Weiden P. Neuroleptic malignant syndrome after addition of haloperidol to atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):650-1.
107. Diaz P, Hogan TP. Granulocytopenia with clozapine and quetiapine. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):651.
108. Terao T, Kojima H. Risperidone addition and psychotic exacerbation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13(1):114-5.
109. Jarventausta K, Leinonen E. Neuroleptic malignant syndrome during olanzapine and levomepromazine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102(3):231-3.
110. Gomberg RF. Interaction between olanzapine and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(3):272-3
111. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(2):130-1.
112. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Hoarding and clozapine-risperidone combination. *Can J Psychiatry* 1996;41(5):315-6.
113. Godleski LS, Serny MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):735-6.
114. Koren AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TB. Cross-tapering clozapine and risperidone. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1690.
115. Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994;55(2):44-9.
116. Grohmann R, R  ther E, Sassim N, Schmidt LG. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S101-4.
117. 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.
118. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. *Br J Psychiatry Suppl.* 1992;(17):54-9.
119. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmman T, MacEwan GW, Honer WG. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001;48(1):155-8.
120. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, Loo H, Gourion D. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultrasensitive schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(1):28-33.
121. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: A double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007 Feb 22; [Epub ahead of print]
122. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(6):350-5.
123. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Schwartz S, Weizman A, Spivak B. Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(1):23-6.
124. Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, Tsakiris FE, Katsanou MN. Aripiprazole augmentation in the management of residual symptoms in clozapine-treated outpatients with chronic schizophrenia: An open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(2):373-7.
125. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007;21(4):453-6.
126. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* 2006;26(3):117-24.
127. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):924-5.
128. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):215-6.
129. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(2):129-30.
130. Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry* 2001;62(8):605-8.
131. Reinstein MF, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clin Drug Invest* 1999;18:99-104.
132. 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.
133. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):395-7.
134. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):56-8.
135. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: a preliminary case series report. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(5):284-6.
136. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(5):500-3.
137. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, Arvanitis LA. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):121-30.
138. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 11:3-80.
139. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):649-57.

