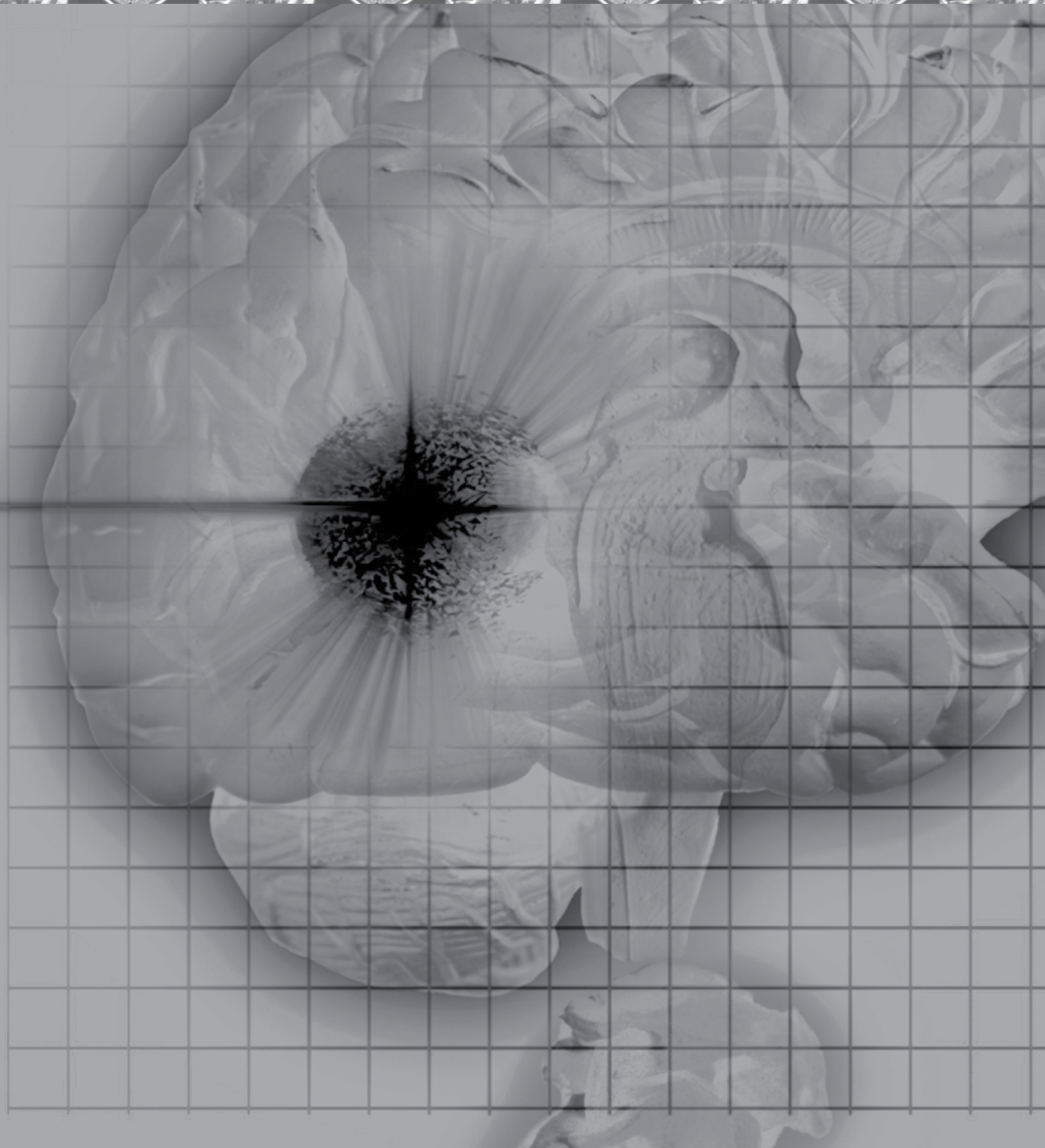
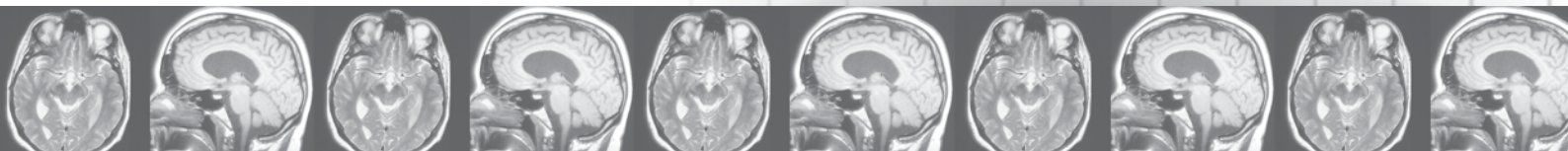


La résistance au traitement dans la schizophrénie

De Nayer A, Masson A, Domken MA, Floris M, Mallet L, Pirson O, Stillemans E, Delatte B,
Gillain B, Detraux J.
Belgian Discussion Board on Antipsychotic Treatment (BDBAPT)



Sommaire

1.	Introduction	4
2.	Définition et prévalence	4
2.1.	Un exemple de la résistance telle que décrite dans les affections non psychiatriques: la résistance dans la bactériologie médicale	4
2.2.	Définition	5
2.2.1.	La résistance	5
2.2.2.	La réponse	6
2.3.	Prévalence	7
3.	Résistance: identification des facteurs empêchant l'efficacité du traitement antipsychotique	8
3.1.	Facteurs cliniques	8
3.2.	Facteurs biologiques et anatomiques	8
3.2.1.	Facteurs biologiques	9
3.2.1.1.	Aspects pharmacocinétiques	9
3.2.1.2.	Aspects pharmacodynamiques	11
	<i>Les gènes du système dopaminergique</i>	11
	<i>Les gènes du système sérotoninergique</i>	11
	<i>Les autres systèmes impliqués dans la pharmacodynamie</i>	11
3.2.2.	Facteurs anatomiques	12
3.2.2.1.	Anomalies cérébrales structurales et réponse au traitement	12
3.2.2.2.	Mécanismes neurodégénératifs	12
3.2.2.3.	La sensibilisation dopaminergique	12
4.	Les antipsychotiques dans la prise en charge des SRTs	13
4.1.	Neuroleptiques classiques	13
4.2.	Antipsychotiques de seconde génération	13
5.	La polymédication chez les patients résistants: la clozapine associée à différents antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie résistante	13
6.	La comédication chez les patients résistants	16
7.	Recommandations	16
8.	Discussion	17

1. Introduction

La résistance au traitement dans la schizophrénie est fréquente, et demeure un problème de santé publique (1-3). Il existe des formes d'emblée résistantes (4,5); cependant, la résistance peut aussi être progressive ou acquise (6).

La notion de schizophrénie résistante a de façon récurrente fait l'objet de nombreux débats. Elle est généralement définie comme l'absence ou l'insuffisance d'une amélioration de la psychopathologie et/ou des symptômes ciblés (= réponse incomplète), malgré un traitement biologique aux doses recommandées d'une durée de plusieurs semaines. La définition de la résistance implique en outre l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques de deux classes chimiques différentes dont l'un au moins doit être un antipsychotique de seconde génération (ASG) (7-10). Cependant, il n'y a pas de consensus clair quant aux critères d'une réponse incomplète, ce qui permet d'expliquer les variations du taux des patients considérés comme répondant ou non au traitement.

Chez un patient n'ayant jamais répondu on parle de résistance primaire, alors que la perte d'une réponse préexistante définit la résistance secondaire. La résistance peut donc être immédiate ou se développer plus tard, au fil du temps.

Le traitement antipsychotique peut s'avérer partiellement ou totalement inefficace pour des raisons diverses. La littérature relève plusieurs éléments, impliquant une posologie sub-optimale (8, 10), la multiplication et la durée des rechutes (11, 12), l'abus de substance (8, 10) et des facteurs neurobiologiques (p. ex., des anomalies morphologiques cérébrales), environnementaux (p. ex., atmosphère familiale délétère, forte expression des émotions) ou pharmacodynamiques (10). Cet article traitera surtout des aspects pharmacologiques et symptomatiques et donc se limitera à la résistance au traitement biologique.

Tableau 1: NL, ASG et leur structure chimique (21).

Structure chimique	Antipsychotique
Phénothiazines	Chlorpromazine
Thioxanthènes	Thiothixène
Butyrophénones	Halopéridol
Diphénylbutylpipéridines	Pimozide
Dibenzodiazépines	Clozapine
Thienobenzodiazépines	Olanzapine
Dibenzoxazépines	Loxapine
Indoles	Ziprasidone
Benzisoxazoles	Rispéridone
Benzamides	Amisulpride
Phenylpipérazines	Aripiprazole

2. Définition et prévalence

2.1. Un exemple de la résistance telle que décrite dans les affections non psychiatriques: la résistance dans la bactériologie médicale

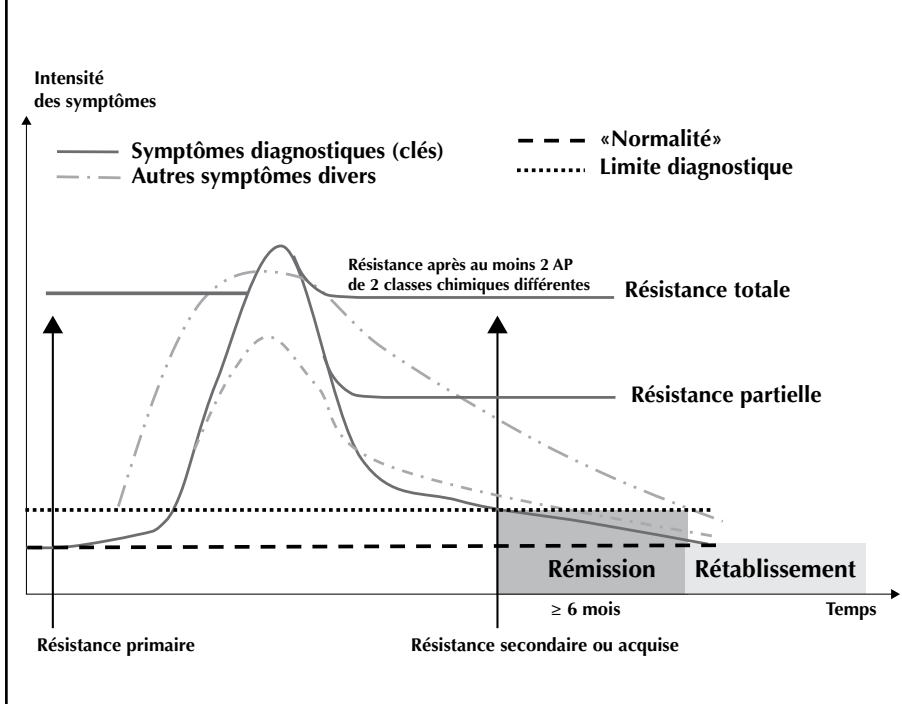
Allouer une définition de la résistance bactérienne apparaît rapidement, à

la lecture de la littérature médicale, être une tâche ardue. Il n'existe pas à ce jour une définition univoque de la résistance dans la bactériologie médicale. Cette hétérogénéité des définitions est l'un des éléments qui peut expliquer les difficultés d'interprétation des études cliniques dans la bactériolo-

Tableau 2: Dose équivalente (mg/jour) des ASG selon l'avis des experts, utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur (22).

Antipsychotique	Dose équivalente (mg/jour) des ASG utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur
Amisulpride	700
Aripiprazole	30
Clozapine	400
Olanzapine	20
Palipéridone	9
Quétiapine	750
Rispéridone	6
Sertindole	20
Sulpiride	800
Ziprasidone	160

Figure 1: Modèle de résistance dans la schizophrénie.



gie médicale. Cependant, récemment, lors d'une réunion d'experts, les auteurs se sont accordés à définir la multi-résistance (*multidrug-resistant bacteria*) comme l'acquisition d'un mécanisme de résistance à au moins trois classes antimicrobiennes; la résistance extensive (*extensively drug-resistant bacteria*) comme l'acquisition d'une résistance à toutes les classes antibiotiques exceptées une ou deux, et la résistance totale (*pandrug-resistant bacteria*) comme une résistance à toutes les classes antibiotiques (13).

2.2. Définition

2.2.1. La résistance

Dans les années 1970, la résistance aux traitements était définie selon la fréquence et/ou la chronicité de l'hospitalisation des patients atteints de schizophrénie (14). Toutefois, l'hospitalisation chronique peut aussi survenir en présence de symptômes psychotiques moins sévères; elle ne représente donc pas un indice fiable d'une mauvaise réponse aux antipsychotiques (10, 15). Malgré son importance, la définition de la résistance (mais aussi la définition de la réponse, voir plus loin) restait jusqu'ici imprécise. Selon les auteurs de cet article, un certain nombre de paramètres doit être pris en compte quand on parle de la résistance.

- D'abord, la définition de la résis-

tance doit tenir compte de l'évolution du trouble au long cours. Une résistance au traitement de maintenance peut être caractérisée par une absence de réponse aux antipsychotiques dès la première décompensation psychotique (*résistance primaire*), ou, même si le patient a initialement réagi à des médicaments, elle peut être évoquée plus tard (*résistance secondaire ou acquise*). Ici, on peut poser la question de savoir si cette différence concerne la même problématique ou une différente pathophysiologie (p.ex. primaire = problématique génétique?; secondaire = pathophysiologie neuro-dégénérative?, hypersensibilité dopaminergique?) (**Figure 1**).

- Dans la pratique clinique, on est souvent confronté avec le problème de «fausse résistance» à cause d'un traitement pris de manière irrégulière, d'arrêts, complet ou partiel, (= la non-adhésion) ou de facteurs pharmacocinétiques. De plus, un certain nombre des patients va interrompre le traitement du fait d'une intolérance au traitement. Dans la littérature concernant la «dépression résistante» (16)* on réserve la notion de «pseudo résistance» pour les cas d'intolérance à un essai thérapeutique adéquat (17). On doit

donc faire la distinction entre une «vraie résistance» et une «pseudo ou fausse résistance» et d'abord évaluer le rôle de la non-adhésion, de l'intolérance, des facteurs pharmacocinétiques... avant de statuer sur la résistance médicamenteuse.

- La notion de résistance dans la schizophrénie est une variable quantitative, c'est-à-dire une variable représentée par des quantités, une variable exprimée en valeurs. Dans la schizophrénie, on considère qu'il y a résistance au traitement antipsychotique en cas **d'échec de x traitements antipsychotiques**.

Kane et al. (18) ont été les premiers à proposer une définition précise de la résistance aux traitements. Les critères de Kane ont été élaborés à l'occasion de l'étude de référence sur la clozapine (9, 15, 18-20) : échec **d'au moins trois neuroleptiques classiques** (NL) (appartenant à au moins deux classes chimiques différentes), instaurés pendant au moins six semaines chacun durant les cinq dernières années, et administrés à des doses journalières au moins équivalentes à 1000mg de chlorpromazine. Comme dans la bactériologie médicale, cette définition de la résistance implique aussi des classes chimiques différentes. Dans la pharmacopée psychiatrique, on distingue plusieurs classes d'antipsychotiques selon leur structure chimique (**Tableau 1**).

La définition de Kane et al. correspond le plus avec la notion de multi-résistance de la bactériologie médicale, ce que nous voulons appeler la résistance totale (**Figure 1**).

Selon des revues récentes de Suzuki et al. (19, 20), dans la plupart des études, la schizophrénie résistante au traitement (SRT) est définie par l'absence d'amélioration ou une amélioration in-

En pratique, on considère qu'il y a résistance en cas d'échec d'un traitement médicamenteux avec au moins deux antipsychotiques de deux classes chimiques différentes, «bien menés», à «dose adéquate», pendant au moins 6 semaines.

suffisante des symptômes positifs après administration d'un à trois traitements antipsychotiques, chacun administré à des doses thérapeutiques équivalentes à 400-1.000mg/jour de chlorpromazine, pendant \geq 4-6 semaines. Ces auteurs ont proposé la définition suivante: échec d'au moins deux antipsychotiques différents, instaurés à la dose équivalente journalière d'au moins 600mg de chlorpromazine pendant au moins 6 semaines consécutives. On remarquera dans cette définition que les doses équivalentes journalières de chlorpromazine suffisantes pour conclure à l'échec d'une molécule sont réduites à 600mg (au lieu de 1000mg comme dans la définition de Kane). Le **tableau 2** laisse entrevoir la dose équivalente (mg/jour) des différents ASG, utilisant la chlorpromazine 600mg comme comparateur, fondée sur l'avis des experts selon une étude de Gardner et al. (22).

- Enfin, un problème de définition réside dans le fait que la majorité des patients atteints de schizophrénie sont traités avec des combinaisons médicamenteuses. La définition de la résistance doit donc également considérer la notion d'échec à une ou plusieurs combinaisons réputées agir dans la schizophrénie.

2.2.2. La réponse

La réponse est une variable qualitative ordinaire, c'est-à-dire une variable représentée par des qualités et exprimée en modalités qui contiennent un ordre, i.e., la réponse du patient au traitement anti-

psychotique peut être totale, partielle ou nulle. Cependant, la notion de réponse contient également des critères quantitatifs continus. Par exemple, selon la définition de Kane et al. (18), un manque de réponse se traduit par une absence d'amélioration symptomatique significative, y compris:

- scores totaux obtenus à l'échelle de BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) \geq 45,
- scores \geq 4 dans au moins deux sous items à l'échelle BPRS: désorganisation conceptuelle, méfiance, pensées inhabituelles et comportements hallucinatoires,
- scores obtenus à la CGI (*Clinical Global Impression*) \geq 4.

La plupart des études utilisent comme critère de réponse une baisse d'au moins 20% du score total de la BPRS ou de la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (20).

La persistance de symptômes positifs, malgré l'administration d'antipsychotiques à doses efficaces, a souvent été utilisée comme critère d'une réponse incomplète. Cependant, cette approche sous-estime l'importance des autres symptômes schizophréniques. Dans cette optique, certaines critiques peuvent être objectées à une définition comme celle proposée par Kane et al. Les critères d'évaluation d'un manque d'une réponse aux antipsychotiques élaborés par ces auteurs surestiment l'importance des symptômes psychotiques (en particulier les symptômes positifs), ne prenant pas en compte les autres dimensions de la mala-

die. Il convient donc de tenir compte d'autres paramètres que ceux fondés sur les symptômes positifs. Une évaluation multidimensionnelle des schizophrénies résistantes doit donc prendre en considération non seulement les symptômes positifs, mais également les symptômes négatifs persistants, le dysfonctionnement cognitif, le comportement bizarre, les symptômes affectifs ou l'idéation suicidaire récurrente, les déficits fonctionnels vocationnels ou sociaux et une faible qualité de vie (19, 20).

Une évaluation de la réponse devra prendre en considération non seulement les symptômes positifs, mais également les symptômes négatifs, les dysfonctionnements cognitifs, les déficits dans le fonctionnement professionnel et social, et la qualité de vie.

May et al. (23) considèrent un manque de réponse aux antipsychotiques comme la persistance de symptômes psychotiques entraînant une incapacité à fonctionner et/ou des troubles du comportement chez des patients atteints de schizophrénie malgré des traitements pharmacologiques et psychosociaux instaurés à doses efficaces. Cette fois, les auteurs englobent les symptômes psychotiques et la qualité du fonctionnement (en particulier social), ainsi que le comportement. Ils proposent une échelle de 6 niveaux, allant du niveau 1 (rémission totale en une semaine) au niveau 6 (absence totale de réponse après six mois de traitement hospitalier) (14).

Brenner et al. (24) proposent une échelle sur 7 niveaux, s'inspirant des échelles BPRS, CGI, et une échelle de fonctionnement social (*Living Skill Survey*), pour évaluer la résistance, allant du niveau 1 (rémission clinique) au niveau 7 (sévérement réfractaire) (**Figure 2**).

Selon Suzuki et al. (19), la réponse au traitement doit être définie comme:

- un score de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré) sur l'échelle CGI d'amélioration ou une

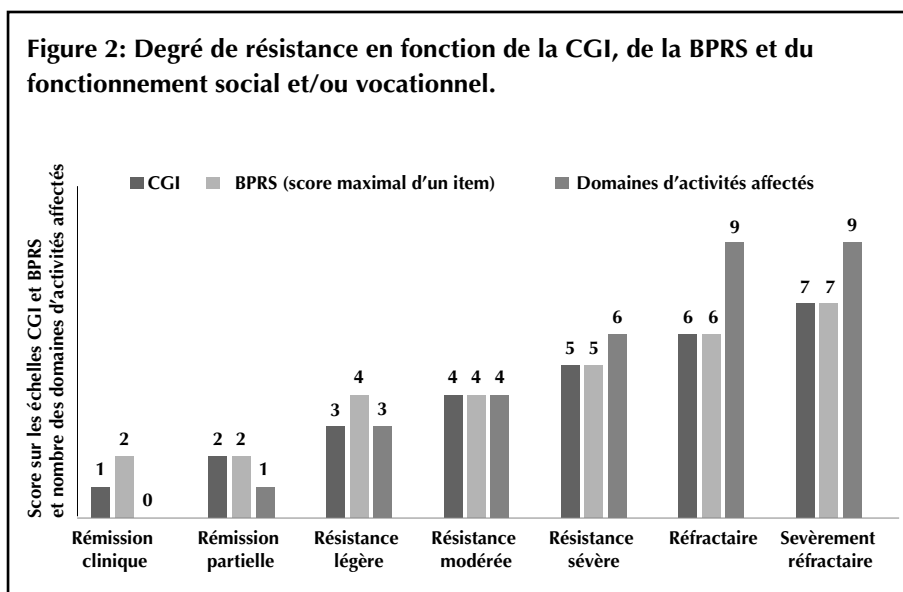


Tableau 3: Réponse aux traitements antipsychotiques chez des patients présentant un premier épisode psychotique (25-34).

Référence	Définition	Réponse
Agid et al. (2013)	un score de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré) sur l'échelle CGI et/ou un score de 6 ou moins sur l'échelle BPRS Thought Disorder (désorganisation conceptuelle, méfiance, pensées inhabituelles et comportements hallucinatoires)	74,5%
Agid et al. (2011)	un score de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré) sur l'échelle CGI et/ou un score de 6 ou moins sur l'échelle BPRS Thought Disorder (désorganisation conceptuelle, méfiance, pensées inhabituelles et comportements hallucinatoires)	75,4% (OLZ = 82,1%; RIS = 66,3%)
Stauffer et al. (2011)	Réponse rapide = une baisse d'au moins 26.2% du score total de la PANSS (semaine 2) Réponse tardive = une baisse d'au moins 40% du score total de la PANSS (semaine 12)	43,1%
Derks et al. (2010)	une baisse d'au moins 50% du score de la BPRS score total	65,2% (RIS 2mg/j), 80,8% (RIS 4mg/j)
Schennach-Wolff et al. (2010)	une baisse d'au moins 40% du score total de la PANSS	63% (semaine 8)
Boter et al. (2009)	≥ 50% réponse dans 12 mois réponse = (PANSS baseline -30)-(PANSS follow-up-30)×100/ (PANSS baseline-30)	37% (HAL), 67% (AMI), 67% (OLZ), 46% (QUE), 56% (ZIPRA)
Crespo-Facorro et al. (2006)	une baisse d'au moins 40% du score de la BPRS score total	57,1% (HAL), 52,5% (RIS), 63,6% (OLZ)
Emsley et al. (2006a)	une baisse d'au moins 20% du score de la PANSS	70%
Emsley et al. (2006b)	une baisse d'au moins 20% du score de la PANSS	77% (23,3% semaine 1, 23,3% semaine 2, 18,5% semaine 3, 12,5% semaine 4)
Perkins et al. (2004)	un scores de ≤ 2 sur les items P1, P2, P3, P5, et P6 de la PANSS et un score de ≤ 3 sur l'échelle CGI-Sévérité durant 4 semaines consécutives	74% (durée brève de la DUP), 51% (une longue durée de la DUP)

AMI = Amisulpride; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression; DUP = Duration of Untreated Psychosis; HAL = Halopéridol; OLZ = Olanzapine; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; QUE = Quétiapine; RIS = Risperidone; ZIPRA = Ziprasidone

amélioration d'au moins 20 points sur l'échelle FACT-Sz (*Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia*) ou GAF,

- ou une baisse d'au moins 20% du score de la BPRS ou de la PANSS.

2.3. Prévalence

La proportion de patients résistants est

difficile à évaluer avec exactitude du fait d'une variation importante des résultats. Selon la revue de Suzuki et al. (20), le taux de réponse oscille entre 0% et 76% selon les critères utilisés pour la schizophrénie résistante. En fonction des définitions adoptées, environ 10 à 30% des patients atteints de schizophrénie montrent peu ou pas de réponse aux traitements antipsychotiques tous épisodes confondus, et

jusqu'à 30% supplémentaires ont seulement une réponse partielle, c'est-à-dire ils montrent une amélioration de la psychopathologie, mais continuent à présenter des hallucinations et/ou idées délirantes d'intensité modérée ou sévère (10). L'utilisation de critères plus larges pour définir un manque de réponse, incluant le niveau de fonctionnement, conduit à des prévalences de 55 à 65% chez des patients traités par

ASG, des chiffres qui seraient probablement encore plus élevés si les déficits cognitifs et la qualité de vie entraient en considération (10). Le **tableau 3** laisse entrevoir les prévalences de résistances chez les patients présentant un premier épisode psychotique.

3. Résistance: identification des facteurs empêchant l'efficacité du traitement antipsychotique

3.1. Facteurs cliniques

La découverte d'indices fiables de réponse au traitement pourrait constituer une aide précieuse pour le clinicien dans sa pratique quotidienne. Le traitement antipsychotique peut s'avérer partiellement ou totalement inefficace lors d'une dose sub-optimale, du fait d'une prescription inadéquate (8, 10), d'un manque (au moins partiel) d'adhésion (8,10), d'une durée de traitement trop courte ou du manque d'efficacité de l'antipsychotique. Diverses études et revues (2, 35-37) ont identifié d'autres facteurs cliniques encore associés à un défaut de réponse clinique, parmi ceux-ci citons: la forme paranoïde (35), le début précoce de la maladie (35, 38), les antécédents familiaux (p.ex. une histoire familiale de schizophrénie) (2), les complications obstétricales (39), le sexe (taux de réponse plus faible chez les hommes) (1), l'absence de facteurs précipitants (2), des symptômes extrapyramidaux importants au début du traitement (37), un faible niveau de fonctionnement prémorbide (2), des déficits cognitifs sévères (2), des symptômes négatifs sévères (2,37), l'absence de symptômes affectifs (2), l'abus de substance (2), une longue durée de la psychose non traitée ou DUP (40, 41) et un nombre élevé de rechutes précédentes (11).

La «durée de la psychose non traitée» ou DUP est un marqueur clinique déterminant dans l'évolution de la schizophrénie: une DUP longue s'avère indéniablement associée à un moins bon pronostic. La méta-analyse de Perkins et al. (40), portant sur 43 études de sujets inclus lors d'un premier épisode psychotique, confirme une corrélation entre une courte DUP et une meilleure efficacité des antipsychotiques. Toutefois, il faut savoir aussi qu'il existe toujours des exceptions à la règle: certains

sujets, malgré une DUP brève, développent une schizophrénie résistante; d'autres au contraire, en dépit d'une DUP fort prolongée, répondent bien au traitement (42).

Un nombre élevé de rechutes précédentes est un des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement. Plus il y a d'épisodes psychotiques, moins le traitement semble avoir d'impact sur ces symptômes (2,43,44). Wiersma et al. (44) et Case et al. (45) ont démontré que la réponse au traitement s'amenuisait lors de la survenue de rechutes successives. En outre, chaque rechute se solde par une récupération plus lente (2). Lieberman et al. (43) ont montré qu'à chaque nouvel épisode, le temps pour atteindre la rémission entre 2 épisodes tend à augmenter. Un pivot dans l'évolution de la maladie semble être la deuxième épisode de traitement. Une étude de Chen et al. (46) a trouvé qu'à chaque rechute, la réponse au traitement des symptômes semble prendre environ 50% de temps supplémentaire et est plus difficile à rétablir. Le traitement des personnes en début d'évolution d'une psychose apparaît donc comme une période d'intervention de plus en plus importante dans le domaine de la clinique (11).

Une réponse rapide (2 semaines) aux antipsychotiques est un signal précurseur d'un succès thérapeutique à long terme. Au plus la réponse au traitement est tardive, au moins le pronostic sera favorable: la rémission sera moins nette et plus longue à obtenir (47). Diverses études (28, 48, 49) ont montré qu'une amélioration précoce, spécifiquement dans les 2 premières semaines du traitement antipsychotique, est prédictive d'une réponse favorable ultérieure. Kinon et al. (49) ont montré que, dans 84% des cas, une absence de réponse précoce, soit une diminution de $\geq 20\%$ du score total de la PANSS après 2 semaines de traitement antipsychotique, suffit pour conclure qu'une résistance thérapeutique subsistera à 3 mois. Bien que les scores moyens obtenus à l'échelle totale de la PANSS diminuaient et se stabilisaient (= l'effet «plateau») après 6 à 8 semaines dans chaque groupe, cette diminution était significativement ($p < 0,001$) plus élevée à tout moment chez

les répondeurs que chez les non-répondeurs (respectivement une diminution du score moyen total de la PANSS de 40 et 20 points à 12 semaines). Agid et al. (50, 51), réunissant des données provenant de 42 études ($N = 7.450$) sur des antipsychotiques, ont constaté davantage d'améliorations symptomatiques ($p < 0,01$) au cours des deux premières semaines qu'au cours de toute autre période de deux semaines par la suite ainsi qu'une amélioration plus marquée au cours du premier mois que pendant le reste de l'année de suivi.

Selon Meltzer et al. (6), la résistance primaire et la résistance secondaire se distingueraient par des variables cliniques, démographiques, cognitives et sociales. Pour ces auteurs, ces deux sous-groupes de patients résistants ne diffèrent pas quant au sexe, aux antécédents familiaux de schizophrénie, à la qualité de fonctionnement social pré-morbide, aux troubles psychopathologiques durant l'adolescence, à l'âge de début de la maladie, à la durée de la période prodromique, ou aux troubles cognitifs. En revanche, en termes de nombre d'hospitalisations, il est plus élevé chez les patients présentant une résistance primaire. De même, l'administration des antipsychotiques durant le premier épisode psychotique semblerait être moins longue chez les patients résistants primaires.

3.2. Facteurs biologiques et anatomiques

Contrairement à certaines pathologies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, aucune signature neuropathologique spécifique de la schizophrénie n'a été identifiée, témoignant de l'hétérogénéité des facteurs étiologiques et des modalités d'expression de cette maladie (52). La schizophrénie est fréquemment associée aux concepts neurodéveloppementaux et neurodégénératifs. Le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie pose l'hypothèse d'anomalies précoces (génétiques, gestationnelles, ou périnatales) qui restent pour l'essentiel latentes jusqu'à la puberté ou au début de l'âge adulte. Divers facteurs environnementaux contribueraient alors à favoriser l'expression clinique de cette vulnérabilité précoce (11). L'hy-

Tableau 4: Résultats d'études pharmacogénétiques en termes de réponse concernant les ASG (79-101).

Référence	Gène/polymorphisme	Antipsychotique	Association rapportée
Système dopaminergique			
D4			
Zalsman et al. (2003)	VNTR 48pb	Rispéridone	Aucune association
Cohen et al. (1999)	VNTR 48pb	Clozapine	L'allèle D4.7 (7 répétitions) associé ($p < 0,05$) à la réponse à la clozapine (23,4%) comparativement aux neuroleptiques classiques (8,9%)
Kohn et al. (1997)	VNTR 48pb	Clozapine	Aucune association
Rietschel et al. (1996)	VNTR 48pb	Clozapine	Aucune association
Shaikh et al. (1995)	VNTR 48pb	Clozapine	Aucune association
Rao et al. (1994)	VNTR 48pb	Clozapine	Aucune association
Shaikh et al. (1993)	VNTR 48pb	Clozapine	Aucune association
D2			
Xing et al. (2007)	-141C Ins/Del	Rispéridone	Aucune association
	A-241G	Rispéridone	Association entre la présence de l'allèle A et une meilleure réponse à la rispéridone
Lencz et al. (2006)	-141C Ins/Del	Rispéridone et Olanzapine	Porteurs de l'allèle -141C Del auraient un temps de réponse plus long que les homozygotes Ins/Ins lors d'un traitement par olanzapine ou rispéridone
	A-241G	Rispéridone et Olanzapine	Association entre une réponse plus rapide et les porteurs de l'allèle G
Hwang et al. (2005)	-141C Ins/Del	Clozapine	Aucune association
	Taq I	Clozapine	L'absence de l'allèle A1 associé à une meilleure réponse à la clozapine dans le groupe des patients afro-américains mais pas dans le groupe des patients caucasiens
	A-241G	Clozapine	Aucune association
Arranz et al. (1998)	-141C Ins/Del	Clozapine	Aucune association
Reynolds et al. (2005)	Taq I	Rispéridone	Aucune association

pothèse neurodégénérative stipule que la schizophrénie résulte d'une dégénérescence neuronale acquise plus tardivement. Ces deux hypothèses ont été également évoquées pour expliquer la résistance au traitement de la schizophrénie (53).

3.2.1. Facteurs biologiques

La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique, impliqués dans la réponse aux médicaments

et permet de mettre en évidence des critères prédictifs individuels en termes d'efficacité des traitements (54). Elle cherche à établir le rapport entre la variabilité de la réponse thérapeutique et les variations génétiques interindividuelles et leurs conséquences fonctionnelles, en ce qui concerne:

- les voies métaboliques des traitements employés (aspect pharmacocinétique);
- les cibles thérapeutiques des mo-

lécules employées (aspect pharmacodynamique). Dans le domaine pharmacodynamique les travaux portent principalement sur les variations génétiques interindividuelles concernant l'expression des protéines constituant les récepteurs, mais également les systèmes de transduction du signal.

3.2.1.1. Aspects pharmacocinétiques

La contribution des facteurs pharma-

Tableau 4 (suite): Résultats d'études pharmacogénétiques en termes de réponse concernant les ASG (79-101).

Référence	Gène/polymorphisme	Antipsychotique	Association rapportée
Système sérotoninergique			
5HT2A			
Lane et al. (2002)	T102C	Rispéridone	Association entre C102/C102 et une meilleure réponse à la rispéridone
Lin et al. (1999)	T102C	Clozapine	Aucune association
Arranz et al. (1998)	T102C	Clozapine	Association entre l'allèle C du SNP T102C et une moins bonne réponse à la clozapine
	His452Tyr	Clozapine	L'allèle Tyr452 plus fréquent dans le groupe des non-répondeurs
Masellis et al. (1998)	T102C	Clozapine	Aucune association
	His452Tyr	Clozapine	Association entre Tyr et une moins bonne réponse à la clozapine
Malhotra et al. (1996)	T102C	Clozapine	Aucune association
	His452Tyr	Clozapine	Aucune association
Arranz et al. (1996)	His452Tyr	Clozapine	Association entre Tyr/Tyr et une moins bonne réponse à la clozapine
Arranz et al. (1995)	T102C	Clozapine	Association entre l'allèle C du SNP T102C et une moins bonne réponse à la clozapine
Nöthen et al. (1995)	T102C	Clozapine	Aucune association
Masellis et al. (1995)	T102C	Clozapine	Aucune association
5HT2C			
Masellis et al. (1998)	Cys23Ser	Clozapine	Aucune association
Rietschel et al. (1997)	Cys23Ser	Clozapine	Aucune association
Malhotra et al. (1996)	Cys23Ser	Clozapine	Aucune association
Sodhi et al. (1995)	Cys23Ser	Clozapine	Association entre Ser et une bonne réponse à la clozapine
5HT1A			
Reynolds et al. (2006)	-1019C/G	Clozapine	Association de l'allèle G du SNP -1019G/C du gène codant le récepteur 5HT1A avec une moins bonne réponse à la clozapine

cocinétiques dans le devenir des antipsychotiques va déterminer, dans certains cas, la qualité de leur réponse. On peut imaginer que les variants génétiques des enzymes peuvent réduire ou augmenter leur métabolisme et être à l'origine d'une mauvaise réponse à la molécule (55-61). Les CYP1A2 et CYP2D6 (62) sont les voies métaboliques principales de dégradation des ASG. La clozapine et l'olanzapine sont principalement métabolisées par le cytochrome CYP 1A2. L'élimination de la

rispéridone dépend principalement du CYP2D6 (63). On estime que 6-10% des sujets de type caucasien ont une activité enzymatique nulle du CYP2D6, alors qu'ils ne sont que de 1% dans les populations asiatiques (57). Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une association entre l'existence de polymorphismes fonctionnels des cytochromes CYP 2D6 (64-68) ou 1A2 (69, 70) et le dosage plasmatique des traitements antipsychotiques. C'est pourquoi des ajustements de posolo-

gie des traitements antipsychotiques en fonction du statut métaboliseur des patients (p.ex., statut lent, intermédiaire, rapide ou ultra rapide du CYP 2D6) ont été proposés par certains auteurs (64). Cependant, dans la plupart des cas, les études analysant l'association entre ces polymorphismes et l'efficacité clinique des traitements se sont révélées négatives (71-74). En réalité, la corrélation entre les taux plasmatiques des antipsychotiques et la réponse au traitement est assez faible et la recherche

des facteurs génétiques impliqués dans la pharmacocinétique n'a pas permis à ce jour d'apporter des résultats probant en termes de prédiction de l'efficacité (57, 75-77).

3.2.1.2. Aspects pharmacodynamiques

La plupart des travaux actuels de pharmacogénétique portant sur les antipsychotiques dans la schizophrénie concernent les polymorphismes des cibles thérapeutiques (78).

Les gènes du système dopaminergique

Les premières études de pharmacogénétique se sont principalement intéressées au récepteur D4 du fait de l'affinité importante de la clozapine pour ce récepteur (102).

Dans la plupart des cas, aucune association n'a été mise en évidence entre la réponse à la clozapine (81-85) ou à la rispéridone (79) et le polymorphisme 48-bp VNTRs DRD4 (**Tableau 4**). D'autres polymorphismes du gène DRD4 ont également été étudiés, mais aucune association avec une réponse thérapeutique n'a pu être identifiée (81, 82).

Les récepteurs D2 sont une cible thérapeutique de choix importante des antipsychotiques. Les polymorphismes Taq I (Allèle1, Allèle 2) et -141C insertion/délétion (-141C Ins/Del) sont les polymorphismes les plus étudiés (**Tableau 4**). D'un point de vue fonctionnel, l'allèle A1 et l'allèle Del seraient associés à une baisse de la densité des récepteurs D2 au niveau du striatum (103-105). Lencz et al. (87) ont montré, chez des patients présentant un premier épisode psychotique (n = 61), que les porteurs de l'allèle -141C Del auraient un temps de réponse plus long que les homozygotes Ins/Ins lors d'un traitement par olanzapine ou rispéridone. Xing et al. (86) n'ont pas retrouvé d'association entre la réponse caractérisée par une baisse de 40 % du score à la BPRS et le polymorphisme

-141 Ins/Del lors d'un traitement par rispéridone (N = 125). Arranz et al. (89) et Hwang et al. (88) n'ont trouvé aucune association entre la réponse à la clozapine et le polymorphisme (-141C Ins/Del) dans des populations de patients schizophrènes caucasiens ou asiatiques (89) ou caucasiens et afro-américains (88). Une méta-analyse récente de Zhang et al. (106) (6 études, N = 687) a montré que l'allèle Del du polymorphisme -141C Ins/Del est significativement (p = 0,03) associé à une réponse moindre au traitement antipsychotique.

Pour le polymorphisme Taq I, l'étude de Hwang et al. a montré que, dans un groupe des 49 patients afro-américains, l'absence de l'allèle A1 serait associée à une meilleure réponse à la clozapine (88). Cependant, ceci n'a pas été retrouvé ni avec la rispéridone dans l'étude de Reynolds et al. (90) portant sur 117 patients chinois, ni avec la clozapine pour le groupe de 183 patients caucasiens de l'étude de Hwang et al. (88).

Le polymorphisme A-241G a fait l'objet de diverses études aux résultats contrastés. Xing et al. ont retrouvé une association entre la présence de l'allèle A et une meilleure réponse à la rispéridone. Dans une autre étude, Lencz et al. (87) ont retrouvé une association entre une réponse plus rapide et les porteurs de l'allèle G. Dans l'étude de Hwang et al. (88) aucune association n'a été retrouvée lors d'un traitement par clozapine quelle que soit la population considérée (groupe de caucasiens ou groupe d'afro-américains).

Les gènes du système sérotoninergique

Le récepteur 5HT2A a été le plus étudié en relation avec la réponse aux antipsychotiques et plus particulièrement la clozapine. Deux SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) (T102C et His452Tyr) du gène 5HT2A ont fait l'objet de plusieurs études d'association avec la

La pharmacogénétique de la réponse au traitement antipsychotique est pour l'heure exploratoire et n'a pas trouvé son application pratique dans l'aide au choix d'une prescription individualisée et fondée sur le génotype.

réponse à la clozapine (**Tableau 4**). Bien que Arranz et al. (96, 107) aient montré une association entre l'allèle C du SNP T102C et une moins bonne réponse à la clozapine, cela n'a pas été répliqué par d'autres études (92-94, 97, 98). Concernant le SNP His452Tyr une méta-analyse a trouvé une association entre la présence de l'allèle Tyr et la non réponse au traitement par clozapine (107).

Le récepteur 5HT2C jouerait un rôle prépondérant dans l'action des antipsychotiques sur les symptômes négatifs et les fonctions cognitives. Le gène codant ce récepteur est situé sur le chromosome X (60). Ce gène possède un polymorphisme dans sa région codante en position 68 (68 G/C): Cys23Ser (108). Les résultats d'études ont démontré que le polymorphisme Cys23Ser seul n'est pas associé à la réponse à la clozapine (60) ou l'olanzapine (109). Cependant, la combinaison des polymorphismes Cys23Ser et -330-GT/-244CT pouvait être un bon indicateur prédictif de la réponse à la clozapine (110) et l'olanzapine (111).

Reynolds et al. (101) ont trouvé une association de l'allèle G du SNP -1019G/C du gène codant le récepteur 5HT1A dans la réponse aux antipsychotiques avec une moins bonne réponse à 3 mois à la clozapine sur les symptômes négatifs et aucune amélioration de la symptomatologie dépressive.

Les autres systèmes impliqués dans la pharmacodynamie

Une méta-analyse récente de Zhang et al. (112) a trouvé que le gène codant pour le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) est significativement (p = 0,0002) associé avec la réponse au traitement antipsychotique. Les SNPs les plus importants associés avec la résistance étaient rs11030104 (*Odds Ratio*, OD = 2,57, 95% IC: 1,63-4,04, p = 0,00004), rs10501087 (OR = 2,19; 95% IC: 1,41-3,38, p = 0,0006) et

De nombreuses études d'association entre la réponse thérapeutique et des gènes candidats variés ont été réalisées chez les patients atteints de schizophrénie. Les résultats les plus solides ont été trouvés au niveau des gènes des récepteurs à la dopamine de type D2 (Taq I A1/A2, -141C Ins/Del) et des gènes des récepteurs à la sérotonine de type 5-HT2A (T102C, His452Tyr) et 5-HT2C (Cys23Ser). Le BDNF serait également associé avec la réponse au traitement antipsychotique.

rs6265 (Val66Met) (OD = 2,08; 95% IC: 1,33-3,25; p = 0,0008).

Le passage de l'explication moléculaire à la prédiction semble difficile à l'heure actuelle, car la réponse est multifactorielle et doit pouvoir intégrer également des facteurs prédictifs cliniques. Il est important de noter que les différentes études de pharmacogénétique que nous avons discutées sont hétérogènes à la fois dans la définition et la caractérisation du phénotype (utilisation d'outils variables pour mesurer la réponse), ainsi que dans la caractérisation de la variabilité génétique (prise en considération du génotype ou bien la présence d'un allèle). L'évaluation a souvent été réalisée de façon rétrospective. Il est alors souvent difficile de rapprocher les résultats d'études (60).

3.2.2. Facteurs anatomiques

3.2.2.1. Anomalies cérébrales structurales et réponse au traitement

Différentes études ont tenté de corrélérer des anomalies cérébrales structurales, identifiées à la tomodensitométrie (CT scanner) ou à l'IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle), à la réponse au traitement.

D'abord, une corrélation significative entre un élargissement ventriculaire, une dilatation du troisième ventricule ou une atrophie cérébelleuse et un défaut de réponse aux NL a été rapportée par plusieurs auteurs (113-119).

Des études d'IRMf ont montré que les antipsychotiques causent une hypertrophie du putamen (120). Rapportant les résultats d'une étude d'imagerie utilisant l'IRMf, Buchsbaum et al. (121) a montré que le volume du putamen des patients atteints de schizophrénie était augmenté seulement chez les patients non réfractaires. Le volume des régions du putamen dans le groupe des mauvais répondeurs au traitement antipsychotique (0,0123) était plus proche de ceux de la population contrôle (0,0121) que de la population schizophrène ayant bien répondu au traitement antipsychotique (0,0129). Ils n'ont pas observé de différence de volume entre les patients sous traitement de NL et à ceux sous traitement de ASG.

L'étude récente de Szeszko et al. (122) a indiqué que, chez les patients ayant

La surexpression du récepteur D2 en réponse au traitement chronique semble bien établie. Elle pourrait contribuer à l'apparition de l'hypermotilité dopaminergique et ainsi participer à la résistance au traitement antipsychotique.

un premier épisode (n = 39), l'épaisseur corticale dans les régions occipitales et l'asymétrie corticale frontale étaient plus grande chez les répondeurs au traitement, par rapport aux non-répondeurs. En outre, parmi les répondeurs, une plus grande épaisseur corticale dans les régions temporales a été associée à un moindre délai de réponse.

3.2.2.2. Mécanismes neurodégénératifs

Hulshoff et al. (123) ont abordé la question du lien avec l'âge. Ces auteurs ont comparé les IRMs de 158 témoins et de 159 patients schizophrènes âgés de 16 à 68 ans. Ils trouvaient une interaction entre les facteurs groupe (patient versus témoin) et âge pour le volume de la substance grise. La courbe de régression des patients schizophrènes était plus raide avec l'âge. Autrement dit, plus les patients vieillissent, plus leur volume de substance grise diminue de manière disproportionnée (-3.43 ml/an versus -2.74 ml/an). Cependant, bien que les études d'IRMf aient démontré des perturbations développementales subtiles au début de la maladie et que les patients atteints de schizophrénie subissent une perte de volume de certaines régions du cerveau plus élevée que les normales, l'hypothèse dégénérative de la schizophrénie n'est pas supportée par la plupart des études de neuro-imagerie longitudinales (124). Selon Zipursky et al. (124), la diminution du volume du cerveau pourrait être expliquée par d'autres facteurs, y compris l'abus de substance (cannabis, alcool, cigarettes), le stress, une vie sédentaire et le traitement antipsychotique [spécifiquement l'utilisation des doses élevées (12, 125)]. Cependant, en ce qui concerne le traitement antipsychotique, une revue de la littérature de Floris et al. (126) a démontré qu'il semble exister, sur la base des données disponibles, un avantage assez net d'action au niveau de la neuroprotection cérébrale en faveur des ASG ver-

sus les NL. Cette tendance se retrouve corroborée quel que soit le type de mécanisme neuroprotecteur examiné (modifications volumétriques, stress oxydatif, facteurs neurotrophiques, processus neurotoxiques). Concernant l'hypothèse que la psychose constitue un événement toxique pour le cerveau, une étude longitudinale de neuro-imagerie récente (12) a démontré qu'une pathologie psychotique de longue durée et non traitée (plus que le nombre de rechutes) s'accompagne d'une plus grande dégradation. Enfin, l'hypothèse dégénérative de la schizophrénie n'est également pas supportée par les études cognitives. Bien que les patients atteints de schizophrénie démontrent des déficits cognitifs en comparaison avec les contrôles, le fonctionnement cognitif ne s'aggrave pas au fil du temps.

3.2.2.3. La sensibilisation dopaminergique

Un traitement antipsychotique chronique peut «sensibiliser» le système dopaminergique et ainsi contribuer à la résistance au traitement antipsychotique. Parce que les antipsychotiques amortissent l'activité de la dopamine, le cerveau tente de compenser en devenant «hypersensible» à la dopamine («*dopamine supersensitivity*») (127), rendant les patients biologiquement plus sujets à la psychose («*supersensitivity psychosis*») (128).

Le récepteur dopaminergique D2 peut exister sous deux formes: soit dans un état de faible affinité (D2^{Low}) ou de haute affinité (D2^{High}) (129). Il est présumé que le phénomène de l'hypermotilité correspond à la fois à une augmentation du nombre de récepteurs D2, mais plus particulièrement à une plus forte proportion de leur forme la plus sensible à la dopamine (D2^{High}) (130). Il a été montré que ces modifications sensibilisaient l'animal à la dopamine (forme de sevrage) et réduisaient l'efficacité des antipsychotiques (forme tardive) (130).

Il existe deux grandes formes à ces psychoses d'hypermotilité. Dans la forme dite «de sevrage», il s'agit d'un trouble psychotique apparaissant chez un patient ayant consommé sur une période prolongée des antagonistes D2 (directe ou indirecte) dans les mois qui

suivent l'arrêt du traitement (131). Pour cette forme, il n'est pas toujours facile de déterminer la part de la maladie et la part du traitement. La forme dite «tardive» n'a été observée que chez des patients psychotiques (130). Le développement d'une tolérance au traitement, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter des doses d'antipsychotique pour maintenir l'effet thérapeutique, en est le phénomène central. On a estimé que chez la moitié des patients atteints de schizophrénie, la résistance au traitement peut être liée à l'hypersensibilisation dopaminergique (132).

4. Les antipsychotiques dans la prise en charge des SRTs

4.1. Neuroleptiques classiques

Diverses méta-analyses et revues ont démontré que les NL peuvent être considérés, en termes d'efficacité, comme équivalents dans la prise en charge des SRTs (10). Par exemple, une revue, résumant plus de 100 études comparant deux NL ou plus, a conclu qu'une seule étude a trouvé qu'un NL était plus efficace qu'un autre (15). Dans les études de Kane et al. et de Kinon et al., le pourcentage de répondeurs après un changement de traitement neuroleptique ou des doses plus élevées a été de 4% et 9%, respectivement (18, 133). Des doses plus importantes que 400mg d'équivalents chlorpromazine (montrant un blocage à 80-90% des récepteurs D2) ne produisent pas une amélioration thérapeutique dans les schizophrénies résistantes, mais conduisent à une proportion plus importante des EPS et autres effets indésirables (134).

4.2. Antipsychotiques de seconde génération

Chez les schizophrènes réfractaires, les ASG se sont montrés supérieurs par rapport aux NL (10). Un nombre important d'études et des méta-analyses a démontré plusieurs fois que la clozapine est supérieure aux NL et aux autres ASG dans le traitement des schizophrénies résistantes (135-139). Une méta-analyse (136), portant sur 12 études randomisées et contrôlées (N = 1,916), comparant l'efficacité et la tolérance des

ASG et des NL dans les SRTs, a retrouvé une réponse plus favorable dans le cas d'un traitement par la clozapine, se manifestant par une amélioration plus importante de la symptomatologie globale ($p < 0,05$), plus de patients répondeurs (OD = 2,45, $p = 0,001$), moins d'EPS ($p < 0,002$) et une meilleure adhésion au traitement (OD = 1,49, $p = 0,003$). Dans l'étude de CUtLASS 2 (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study, trial 2*), des patients résistants au traitement (échec à au moins 2 antipsychotiques) ont été randomisés pour recevoir soit la clozapine, soit un autre ASG (amisulpride, l'olanzapine, quétiapine, rispéridone ou zotépine), afin de comparer l'efficacité en situation réelle de traitement de ces deux groupes de médicaments.

La clozapine était supérieure aux autres ASG sur l'amélioration des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (score PANSS total: -4.93 points, IC à 95%: -8,82 et -1,05, $p = 0,013$). Cependant, elle ne démontrait pas un effet statistiquement significatif sur l'amélioration des scores de qualité de vie (*Quality of Life score*) ($p = 0,08$), non sur la survenue d'effets indésirables, y compris la survenue d'effets indésirables extrapyramidaux et la prise de poids (138). La méta-analyse récente de Leucht et al. (140) (N = 13,558), comparant l'efficacité des ASG chez les patients atteints de schizophrénie, n'a pas montré une supériorité significative de la clozapine comparée à la rispéridone, l'olanzapine ou la ziprasidone chez les patients réfractaires. Cependant, ce résultat est peu représentatif, car une posologie de 400mg/j ou plus est retrouvée dans peu d'études (5 études incluses dans la méta-analyse ou des doses autour de 210mg/j ont été utilisées). A des posologies de 400mg/j, la clozapine s'est révélée être supérieure la rispéridone.

Bien qu'il existe des preuves d'une supériorité de la rispéridone comparée à l'halopéridol (141-146) et que certaines études (147,148) ont trouvé une amélioration des symptômes positifs pour la rispéridone, comparée à la clozapine et l'olanzapine, elle pourrait être moins efficace que la clozapine dans le traitement des SRTs (149, 150).

Bien qu'il existe des méta-analyses (136, 151, 152), des études randomi-

sées et contrôlées (153-155) et études ouvertes (156-159) montrant une supériorité de l'olanzapine comparée aux NL, il y a des preuves limitées (160) d'une efficacité similaire à la clozapine dans les SRTs.

La quétiapine (161) et l'aripiprazole (162) ont démontré une efficacité similaire ou élevée, en comparaison avec les NL.

5. La polymédication chez les patients résistants: la clozapine associée à différents antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie résistante

Bien que la clozapine est le traitement généralement le plus proposé pour les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement, un tiers à deux tiers d'entre eux présentent encore des symptômes positifs persistants malgré une monothérapie de clozapine d'une durée et d'un dosage adéquats (163). Pour les patients ne répondant pas de manière optimale à la clozapine [«ayant une schizophrénie ultra-résistante» (164)], la prescription d'un second antipsychotique associé à la clozapine pourrait devenir une option thérapeutique. L'association de la clozapine à d'autres antipsychotiques semble une pratique courante comme le montrent certaines enquêtes. L'utilisation d'un antipsychotique en combinaison avec la clozapine est rapportée chez 10-13% des patients résistants aux Etats-Unis et chez 35-60% des patients résistants en Europe (164-168). Cependant, bien que les recommandations suggèrent d'associer un second antipsychotique à la clozapine pour les patients atteints de schizophrénie ne répondant que partiellement, des revues systématiques n'ont pas pu démontrer la supériorité d'une stratégie de combinaison (169, 170). Selon une revue systématique Cochrane (170), essayer de déterminer l'efficacité et la tolérance de diverses stratégies de combinaison de la clozapine avec des antipsychotiques chez des patients atteints de schizophrénie résistante au traitement, la faible qualité méthodologique des études incluses (taille de l'échantillon réduite, hétérogénéité des comparaisons, défauts dans la planification, la réalisation et

Tableau 5: Etudes cliniques contrôlées, études en ouvert, et synthèses, évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné avec la clozapine chez des patients réfractaires (163, 166, 172-175, 177-200).

Etudes	CLZ	Traitement antipsychotique combiné	Résultats de la stratégie de combinaison
Cipriani et al. (2013) Etude naturalistique de 12 mois (n = 106)	413 ± 157 (CLZ+HAL) versus 418 ± 141mg/jour (CLZ+ARIPi)	ARIPi 8,7 ± 3,9mg/ jour	Baisse significative du score total de la BPRS Réduction significative des effets secondaires de la CLZ dans le groupe ARIPi-CLZ
Muscattello et al. (2011) Etude en double aveugle de 24 semaines (n = 40)	341,2 ± 77,5 (CLZ+placebo) versus 310,7 ± 73,1mg/jour (CLZ+ARIPi)	ARIPi 10mg/jour (semaines 0-12) ARIPi 15mg/jour (semaines 12-24)	Amélioration significative du score total du SAPS dans le groupe ARIPi-CLZ (semaine 12) Amélioration significative du score total du SAPS et baisse significative du score total de la BPRS dans le groupe ARIPi-CLZ (semaine 14)
Barbui et al. (2011) Etude contrôlée et randomisée de 3 mois (n = 106)	483 ± 158 (CLZ+HAL) versus 452 ± 118mg/jour (CLZ+ARIPi)	ARIPi 11,8mg/jour ± 5,1mg/jour (3 mois)	Absence d'amélioration significative du score total de la BPRS Réduction significative des effets secondaires de la CLZ dans le groupe ARIPi-CLZ
Fleischhacker et al. (2010) Etude en double aveugle de 16 semaines (n = 207)	362,6 ± 158,7 (CLZ+ placebo) versus 383,8 ± 158,2mg/jour (CLZ+ARIPi)	ARIPi 12mg/jour (placebo) versus ARIPi 11,1mg/jour (CLZ)	Absence d'amélioration significative du score total de la PANSS: baisse du score total d'au moins 30 % sur la PANSS: amélioration chez 9% des patients du groupe CLZ+ARIPi contre 7% des patients du groupe CLZ+placebo (semaine 16) Réduction significative de poids, du BMI, et du cholestérol sérique total et LDL
Weiner et al. (2010) Etude en double aveugle de 16 semaines (n = 69)	491,2±264,0 (RIS+ placebo) versus 680,1±446,6 ng/ml (CLZ+ RIS) 564,9 ± 364,7 (RIS+ placebo) versus 641,1 ± 373,6 ng/ ml (CLZ+RIS) (semaine 16)	RIS 3,96 ± 0,20mg/ jour	Diminution modérée du score total de la BPRS. Elévation du taux de prolactine dans le groupe RIS-CLZ (p < 0,001)
Chang et al. (2008) Etude en double aveugle de 8 semaines (n = 62)	290,6 ± 101,9mg/ jour (CLZ+ placebo) versus 304,3 ± 104,8mg/ jour (CLZ+ARIPi)	ARIPi 17 ± 7,4mg/ jour versus ARIPi 15,5 ± 7,1mg/ jour	Amélioration significative dans la sévérité des symptômes négatifs dans le groupe ARIPi-CLZ Diminution significative du taux sérique des triglycérides et du taux de prolactine dans le groupe ARIPi-CLZ
Freudenreich et al. (2007) Etude en double aveugle de 6 semaines (n = 24)	456mg/jour (CLZ+RIS)	RIS 4mg/jour	Baisse non significative du score de la PANSS totale (p = 0,154)
Mitsonis et al. (2007) (n = 27)	100-900mg/jour (CLZ+ARIPi)	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
Karunakaran et al. (2007) (n = 24)	306,3 ± 93,9 mg/ jour (CLZ+ARIPi)	ARIPi 19,8 ± 6,5 mg/jour	Réduction de poids (5,05 kg)
Ziegenbein et al. (2006) Etude de 3 mois (n = 11)	(CLZ +ARIPi)	ARIPi	Baisse significative du score de la BPRS chez 7 patients sans augmentation des effets secondaires
Honer et al. (2006) Etude en double aveugle de 8 semaines (n = 68)	492mg/jour (CLZ+placebo) versus 492mg/jour (CLZ+RIS)	RIS 2,94mg/jour	Absence d'amélioration significative

Tableau 5 (suite): Etudes cliniques contrôlées, études en ouvert, et synthèses, évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné avec la clozapine chez des patients réfractaires (163, 166, 172-175, 177-200).

Etudes	CLZ	Traitement antipsychotique combiné	Résultats de la stratégie de combinaison
Henderson et al. (2006) Etude en ouvert de 6 semaines (n = 10)	455mg/jour (CLZ)	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)
Kontaxakis et al. (2006) Revue d'études CLZ-RIS, janvier 1988- juin 2005 (n = 86)	474,2mg/jour (CLZ)	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%)
Anil Yagcioglu et al. (2005) Etude en double aveugle de 6 semaines (n = 30)	515,6mg/jour (CLZ+RIS) versus 414,3mg/jour (CLZ+placebo)	RIS 5,1m/jour	Amélioration plus significative sur la PANSS positive dans le groupe CLZ+PLA Absence de différence entre les deux groupes concernant les effets secondaires
Josiassen et al. (2005) Etude en double aveugle de 12 semaines (n = 40)	528,8mg/jour (CLZ+RIS) 402,5mg/jour (CLZ+PLA)	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)
Kaye (2003) Etude en ouvert (n = 11)	459mg/jour (CLZ)	ZIPRA 160mg/jour	Réduction des effets secondaires de la CLZ
De Groot et al. (2001) Etude en ouvert de 4 semaines (n = 12)	355,1 ± 97,0 µg/L (CLZ)	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)
Henderson et al. (2001) Etude rétrospective (n = 40)	395mg/jour (CLZ) 445mg/jour (CLZ+RIS)	RIS 6,20mg/jour	Elévation du taux de prolactine dans le groupe RIS-CLZ (p < 0,0001)
Taylor et al. (2001) Etude en ouvert de 12 semaines en moyenne (n = 13)	317mg/jour (CLZ)	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
Reinstein et al. (1999)	150 - 600 mg/jour (CLZ)	QUE 200 - 800 mg/jour	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)
Henderson & Goff (1996) Etude en ouvert de 4 semaines (n = 12)	479,2mg/jour (CLZ)	RIS 3,8mg/jour	Baisse du score d'au moins 20 % sur la BPRS par comparaison au score initial pour 10 patients sialorrhée (n = 5)
Shiloh et al. (1997) Etude en double aveugle de 10 semaines	403,1mg/jour (CLZ+SULP) versus 445,8mg/jour (CLZ+placebo)	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)
Agelink et al. (2004) (n = 7)	293mg/jour (CLZ)	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

CLZ = Clozapine; RIS = Risperidone; SULP = Sulpiride; ZIPRA = Ziprasidone; AMI = Amisulpride; QUE = Quétiapine; PI = Pimozide; ARIPI = Aripiprazole; 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; SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms.

l'analyse) n'a pas permis aux auteurs d'utiliser les données recueillies pour répondre correctement à la question de recherche. Cependant, les données d'une méta-analyse récente (171) ne soutiennent pas la rispéridone comme traitement adjuvant chez les patients réfractaires.

Il existe seulement quelques études en double aveugle concernant l'usage des antipsychotiques en combinaison avec la clozapine chez des patients atteints de SRT (**Tableau 5**). Malgré le fait qu'il existe peu d'études cliniques contrôlées évaluant l'efficacité du traitement antipsychotique combiné, certaines données étaient l'utilisation d'un ASG concomitamment chez les patients traités par la clozapine, ne répondant pas à un essai adéquat (6 à 12 mois) ou ne tolérant pas des doses supérieures de clozapine. Par exemple, certains 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 (163, 172, 173). La combinaison de la clozapine à de faibles doses de rispéridone 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 clozapine en monothérapie. Cependant, certaines autres études [par exemple, Anil Yagcioglu et al. (174) et de Honer et al. (175)] ont démontré l'inefficacité de cette combinaison.

Les données concernant l'utilisation de l'aripiprazole chez des patients résistants dans la schizophrénie sont contradictoires (176) (**Tableau 5**).

6. La comédication chez les patients résistants

L'ajout de médicaments adjuvants à un antipsychotique en vue de potentialiser la réponse thérapeutique est une stratégie souvent utilisée chez des patients réfractaires ou partiellement résistants aux antipsychotiques. Plusieurs molécules ont été proposées comme traitement adjuvant aux antipsychotiques chez des patients atteints de SRT, pour potentialiser l'efficacité antipsycho-

tique. Cependant, la recherche n'apporte que peu d'éléments contributifs concernant ces traitements combinés (201). Pour ces raisons, en général, l'ajout de médicaments adjuvants à un antipsychotique doit être envisagé seulement après que les autres options thérapeutiques ont été tentées.

Les **thymorégulateurs** sont prescrits en association dans les troubles schizo-affectifs, les états d'excitation ou d'agressivité et les formes résistantes (63). Selon Citrome et al. (202, 203), l'utilisation concomitante des thymorégulateurs chez des patients atteints de schizophrénie avoisine les 50% lors d'une réponse insuffisante à un antipsychotique. Selon les études randomisées actuellement disponibles, aucune donnée ne soutient ou ne réfute l'utilisation du valproate en combinaison avec des antipsychotiques bien qu'il y ait des indices d'effet plus rapide. Des recherches plus approfondies auprès des patients résistants sont donc requises avant de pouvoir établir des recommandations claires (63). En dépit d'études ne démontrant aucun effet (204), il y a des données suggérant que l'association de la lamotrigine, en particulier à la clozapine pourrait réduire la pathologie schizophrénique (10). Bien que la plupart des études consistent en des descriptions de cas, certaines ont démontré que l'augmentation de la lamotrigine avait une certaine efficacité chez des patients réfractaires ou partiellement résistants à la clozapine (205): diminution significative du score BPRS (206-208) amélioration significative sur les symptômes positifs, généraux (209-211) et négatifs (211).

Le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie chronique continue à être un problème clinique majeur. Toutefois, une évidence modérée existe pour soutenir l'utilisation **d'antidépresseurs** combinés à un ASG pour le traitement des symptômes négatifs et/ou de la dépression dans le cadre de la schizophrénie (212-216). Une méta-analyse de Micallef et al. (217) a montré un effet bénéfique à un faible niveau de confiance des antidépresseurs (tricycliques, SSRI, ou autres) chez le patient atteint de schizophrénie présentant une symptomatologie dé-

pressive. Dans une méta-analyse Cochrane de 11 études d'antidépresseurs (imipraminiques, IMAO, SSRI et autres types) prescrits pendant une durée inférieure ou égale à douze semaines à des patients schizophrènes en vue de traiter un épisode dépressif, les antidépresseurs se sont montrés plus efficaces que le placebo. Une revue systématique et une méta-analyse plus récente de Singh et al. d'essais contrôlés randomisés (23 études, N = 819), comparant l'effet des antidépresseurs et le placebo sur les symptômes négatifs de schizophrénie chronique, mesurée par des échelles d'évaluation standardisées, ont trouvé que les antidépresseurs en combinaison avec les antipsychotiques sont plus efficaces dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie que les antipsychotiques seuls. Les antidépresseurs en cause étaient les ISRS, la mirtazapine, la réboxétine, la miansérine, le trazodone et la ritansérine. La différence moyenne globale standardisée a été modérée (-0,48) en faveur des antidépresseurs (214).

7. Recommandations

Evaluation globale de la situation clinique.

Le premier pas dans le traitement des schizophrénies réfractaires est de s'assurer que les antipsychotiques ont été correctement administrés en termes de dose et de durée. D'autres causes d'absence de réponse doivent également être envisagées dans le cadre de l'évaluation clinique, comme l'abus de substances, l'adhésion partielle, la comédication et la polymédication, entraînant des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les maladies physiques et l'environnement social appauvri ou l'absence de soutien (7, 8, 10, 218).

La durée d'un traitement antipsychotique, est-elle suffisante?

Le fait qu'il existe un certain délai entre le début du traitement et la réponse maximale au traitement, complique l'évaluation de la réponse. Parfois les symptômes peuvent continuer à s'améliorer sur une période de 6 mois (10). Si le patient montre une réponse partielle, le groupe d'experts de Kane et

al. (219) conseille de prolonger la période de l'essai de 4 à 10 semaines avant un premier changement d'antipsychotiques, et à d'environ 5 à 11 semaines avant un deuxième. Si le patient démontre un manque de réponse, le même groupe d'experts conseille d'attendre au minimum 3 et au maximum 6 semaines avant un premier ou deuxième changement (219). Toutefois, une réponse rapide (2 semaines) aux antipsychotiques est un facteur prédictif de succès thérapeutique ultérieur. Plus la réponse au traitement est tardive, moins le pronostic sera favorable: la rémission sera moins nette et plus longue à obtenir (11). Cependant, bien que d'intervenir le plus rapidement et le plus intensément possible dès l'apparition de la maladie soit important, le nombre de rechutes est également prédictif d'une réponse amoindrie au traitement et de l'incapacité à retrouver le niveau prémorbide. La résistance au traitement se produit très tôt dans l'évolution de la psychose, généralement avant le troisième épisode (11).

La clozapine comme premier choix dans la prise en charge des SRTs

Chez les patients avec une résistance clairement définie (selon les définitions récentes), la clozapine doit être considérée comme le traitement de premier choix à cause de son efficacité supérieure dans ce contexte (10). On ne peut pas donner de recommandations générales concernant le dosage de la clozapine. Bien que Falkai et al. (220) ont recommandé une dose moyenne de 400mg/j, certains patients répondent à seulement 100-200mg/j et d'autres bénéficient de doses jusqu'à 900mg/j. Conformément à la pratique clinique, des doses cibles jusqu'à 400mg/j doivent être choisies. En cas d'absence de réponse, malgré un traitement d'au moins 8 semaines et des taux sanguins suffisants (> 350ng/ml) (221) de clozapine, l'étape suivante doit être l'augmentation du dosage jusqu'à 900mg/j en surveillant de près les effets indésirables. S'il n'y a toujours pas de réponse adéquate, une stratégie de potentialisation (comédication) ou une combinaison (polymédication) devrait être envisagée. En cas d'intolérance majeure à la clo-

zapine, il est conseillé de la changer pour un autre ASG, préférentiellement la rispéridone ou l'olanzapine (10). Les données, issues des études de changement de traitement de la clozapine vers d'autres ASG, suggèrent que dans le cas où les patients présentent une intolérance, un changement de traitement de la clozapine vers l'olanzapine ou la rispéridone pourrait être efficace (10).

La monothérapie doit donc être un principe plutôt qu'une exception

La majorité des experts préconise l'administration d'antipsychotique en monothérapie pour des raisons de sécurité. Cependant, en dehors de la clozapine, il y a peu d'options pour les patients souffrant de symptômes résiduels sévères après que la monothérapie antipsychotique a été optimisée sans succès. C'est probablement pourquoi différentes stratégies de polymédication ou de comédication sont proposées, malgré le fait qu'il n'existe pas de preuves (ou très limitées) en faveur de cette stratégie. Néanmoins, ce n'est qu'après l'échec de plusieurs traitements prescrits en monothérapie, incluant la clozapine, que la polymédication à long terme, associant deux ASG, ou la comédication sont justifiées. Les antipsychotiques à action prolongée doivent également être envisagés (10).

Implémentation des interventions psychothérapeutiques

Des efforts particuliers doivent être mis en place pour améliorer l'alliance thérapeutique, en incluant des interventions psychothérapeutiques (en particulier les thérapies cognitives et comportementales) et psychosociales (p.ex., programmes spécifiques pour améliorer l'adhésion, psychoéducation et interventions familiales) (10).

8. Discussion

La définition la plus largement acceptée de SRT était l'échec de plusieurs tentatives pharmacologiques d'induire une rémission des symptômes positifs (6). Nous proposons actuellement de définir la résistance comme un des stades de non-rémission. La notion de la rémission s'inscrit dans une durée:

elle est définie par des symptômes diagnostiques clés de faible intensité, sans influencer le fonctionnement, pendant six mois au moins. Une réponse au traitement antipsychotique implique le passage de la maladie vers une récupération, défini comme un changement des symptômes critiques (p.ex. une baisse du score de la PANSS d'au moins 20% par comparaison au score initial). Il s'agit donc d'une amélioration globale. Si celle-ci est partielle, on parlera de résolution, signifiant que l'ensemble des symptômes diagnostiques est à un niveau suffisamment faible pour ne pas exercer d'influence sur le fonctionnement. Définitive (guérison) ou temporaire (rétablissement) pour être admise en tant que rémission, cette amélioration doit au moins atteindre six mois (222). Le traitement précoce suivi par un minimum d'interruption de traitement constitue la pierre angulaire de la prévention des rechutes.

* L'absence de réponse ou par une réponse partielle et/ou insuffisante après 2 traitements successifs par des antidépresseurs de classe pharmacologique différente administrés à dose et durée suffisantes.

Références

- Dammak M. Treatment-resistant schizophrenia: prevalence and risk factors. <http://dx.doi.org/10.5772/52430>.
- Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q* 2000;71(4):373-84.
- Teo C, Zai C, Borlido C, Tomasetti C, Strauss J, et al. Analysis of treatment-resistant schizophrenia and 384 markers from candidate genes. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(11):807-11.
- Huber CG, Naber D, Lambert M. Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(12): 2027-38.
- Lambert M, Naber D, Huber CG. Management of incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(12): 2039-51.
- Meltzer HY, Lee M, Cola P. The evolution of treatment resistance: biologic implications. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2 Suppl 1): 5S-15S.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl): 1-56.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (updated edition), 2009. <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICEGuidance/pdf/English>. Last update: 25 January 2013.
- McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:135-49.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(5):318-78.
- De Nayer, et al. Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques: un nouveau paradigme. *Neurone* 2013;18(10) (Suppl).
- Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170(6):609-15.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268-81.
- Hamdani M. Pharmacogénétique de la schizophrénie. Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie 2007.
- Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):663-74.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007;52(1):46-54.
- Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11(3): 227-40.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012;197(1-2):1-6.
- Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, et al. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):54-62.
- Jafari S, Fernandez-Enright F, Huang XF. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. *J Neurochem* 2012;120(3):371-84.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93.
- May PR, Dencker SJ, Hubbard JW. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders (pp. 22-3). In: Dencker SJ, Kulhanek F (Eds). *Treatment resistance in schizophrenia*. Braunschweig (Germany): Vieweg Verlag; 1988.
- Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16(4):551-61.
- Agid O, Schulze L, Arenovich T, Sajeew G, McDonald K, et al. Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):1017-22.
- Agid O, Arenovich T, Sajeew G, Zipursky RB, Kapur S, et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 2011;72(11):1439-44.
- Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, Conley R, Ascher-Svanum H, et al. Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2011;187(1-2):42-8.
- Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, Peuskens J, Kahn RS. EUFEST Study Group. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):176-80.
- Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A, Maier W, Klingberg S, et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196(6):460-6.
- Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, et al. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009;115(2-3):97-103.
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Llorca J, et al. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10):1511-21.
- Emsley R, Oosthuizen PP, Kidd M, Koen L, Niehaus DJ, et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns. *J Clin Psychiatry* 2006a;67(11):1707-12.
- Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006b;163(4):743-5.
- Perkins D, Lieberman J, Gu H, Tohen M, McEvoy J, et al. HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 2004;185:18-24.
- Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, et al. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994;151(12):1744-52.
- Pickar D, Owen RR Jr, Litman RE, Hsiao JK, Su TP. Predictors of clozapine response in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 129-32.
- Umbricht DS, Wirshing WC, Wirshing DA, McMeniman M, Schooler NR, et al. Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):420-4.
- Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry* 1997;154(4):475-82.
- Alvir JM, Woerner MG, Gunduz H, Degreef G, Lieberman JA. Obstetric complications predict treatment response in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29(3):621-7.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1785-1804.
- Dell'Osso B, Glick ID, Baldwin DS, Altamura AC. Can long-term outcomes be improved by shortening the duration of untreated illness in psychiatric disorders? A conceptual framework. *Psychopathology* 2013;46(1):14-21.
- Bottéro A. Durée de la psychose non traitée: un bilan

- d'étape. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats* 2009;37: 13-5.
43. Lieberman JA, Koreen AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 9): 5-9.
 44. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 1998;24(1):75-85.
 45. Case M, Stauffer VL, Ascher-Svanum H, Conley R, Kapur S, et al. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. Poster presented at the SIRS (Schizophrenia International Research Society) Congress at Florence, Italy, April 10-14, 2010.
 46. Chen EY, Hui CL, Lam MM, Chiu CP, Law CW, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c4024.
 47. Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Seemüller F, et al. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* 2010;118(1-3):183-8.
 48. Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, Kinon BJ, Baker RW, et al. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1163-71.
 49. Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, et al. Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):230-40.
 50. Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1228-35.
 51. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action—an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):93-100.
 52. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3): 1-18.
 53. Caspi A, Davidson M, Tamminga CA. Treatment-refractory schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6(1):61-70.
 54. Plesnicar BK. Personalized antipsychotic treatment: the adverse effects perspectives. *Psychiatr Danub* 2010 Jun;22(2):329-334.
 55. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2008;9(8):738-84.
 56. Steimer W. Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32(4):381-6.
 57. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2011;11(1):1-14.
 58. Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396(1):90-4.
 59. De Gregori M, Allegri M, De Gregori S, Garbin G, Tinelli C, et al. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab* 2010;11(3):276-82.
 60. Blanc O, Brousse G, Meary A, Leboyer M, Llorca PM. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(2):139-60.
 61. Nnadi CU, Malhotra AK. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9(4):313-18.
 62. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(11):689-723.
 63. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, Dubois V, Gillain B, et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neuron* 2008;13(7) (Suppl).
 64. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5):442-73.
 65. Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(12):1147-51.
 66. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, et al. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2011;33(1):21-4.
 67. Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui N, Furukori H, et al. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(3):291-4.
 68. Wang L, Yu L, Zhang AP, Fang C, Du J, Gu NF, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2007;21(8):837-42.
 69. Doude van Troostwijk LJ, Koopmans RP, Vermeulen HD, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci* 2003;20(4-5):451-7.
 70. Melkersson KI, Scordomg, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(5):697-704.
 71. Aitchison KJ, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff AJ, et al. Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(3):388-94.
 72. Kakiyama S, Yoshimura R, Shinkai K, Matsumoto C, Goto M, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(2):71-8.
 73. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(4):261-8.
 74. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophr Res* 2013;149(1-3):1-14.
 75. Fleeman N, McLeod C, Bagust A, Beale S, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(3):1-157, iii.
 76. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry—a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des* 2010;16(2):136-44.
 77. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(1): 9-37.
 78. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007;12(8):707-47.
 79. Zalsman G, Frisch A, Lev-Ran S, Martin A, Michaelovsky E, et al. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(3):183-85.
 80. Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141(1):6-10.
 81. Kohn Y, Ebstein RP, Heresco-Levy U, Shapira B, Nemanov L, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(1):39-43.
 82. Rietschel M, Naber D, Oberländer H, Holzbach R, Fimmers R, et al. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacol*

- logy 1996;15(5):491-6.
83. Shaikh S, Collier DA, Sham P, Pilowsky L, Sharma T, et al. Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Am J Med Genet* 1995;60(6):541-5.
 84. Rao PA, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, et al. Allelic variation in the D4 dopamine receptor (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(11):912-7.
 85. Shaikh S, Collier D, Kerwin RW, Pilowsky LS, Gill M, et al. Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. *Lancet* 1993;341(8837):116.
 86. Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, et al. The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(5):631-37.
 87. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H, et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2006;163(3):529-31.
 88. Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Müller DJ, Ni X, et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181(1):179-87.
 89. Arranz MJ, Li T, Munro J, Liu X, Murray R, Collier DA, et al. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 1998;8(6):481-4.
 90. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(6):1021-8.
 91. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002;159(9):1593-5.
 92. Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, Song HL, Tu PC, et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport* 1999;10(1):57-60.
 93. Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(2):123-32.
 94. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153(8):1092-4.
 95. Arranz MJ, Collier DA, Munro J, Sham P, Kirov G, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996;217(2-3):177-8.
 96. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346(8970):281-2.
 97. Nöthen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberländer H, Möller HJ, et al. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346(8979):908-9.
 98. Masellis M, Paterson AD, Badri F, Lieberman JA, Meltzer HY, et al. Genetic variation of 5-HT2A receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;346(8982):1108.
 99. Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Möller HJ, Propping P, et al. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. *Neuroreport* 1997;8(8):1999-2003.
 100. Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, Ball DM, Sham P, et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. *Neuroreport* 1995;7(1):169-72.
 101. Reynolds GP, Arranz B, Templeman LA, Fertuzinhos S, San L. Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry* 2006;163(10):1826-9.
 102. Wong AH, Van Tol HH. The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(7):1091-9.
 103. Pohjalainen T, Rinne JO, Nägren K, Lehtikoinen P, Anttila K, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3(3):256-60.
 104. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999; 4(3):290-6.
 105. Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(6):387-91.
 106. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):763-72.
 107. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32(2):93-9.
 108. Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, et al. Identification, expression, and pharmacology of a Cys23-Ser23 substitution in the human 5-HT2c receptor gene (HTR2C). *Genomics* 1995;27(2):274-79.
 109. Ellingrod VL, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille K, Fleming F, et al. 5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):622-4.
 110. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355(9215):1615-6.
 111. Mata-Pastor I, Arranz-Calderón MJ, Beperet-Urmeneta M, Pérez-Nievas F, Sham P, et al. [Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine]. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30(5):265-71.
 112. Zhang JP, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):285-8.
 113. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatt JE, et al. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. An association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):11-3.
 114. Bird JM. Computed tomographic brain studies and treatment response in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1985; 30(4):251-4.
 115. Smith RC, Baumgartner R, Ravichandran GK, Mauldin M, Burd A, et al. Lateral ventricular enlargement and clinical response in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1985;14(3):241-53.
 116. Schulz SC, Sinicropo P, Kishore P, Friedel RO. Treatment response and ventricular brain enlargement in young schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1983;19(3):510-2.
 117. Kaplan MJ, Lazoff M, Kelly K, Lukin R, Garver DL. Enlargement of cerebral third ventricle in psychotic patients with delayed response to neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1990;27(2):205-14.
 118. Mauri MC, Vita A, Giobbio GM, Ferrara A, Dieci M, Bitetto A, et al. Prediction of response to haloperidol in schizophrenia: neuroendocrine, neuromorphological and clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(1):3-7.
 119. Lewine RR, Risch SC, Risby E, Stipetic M, Jewart RD, et al. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148(9):1189-94.
 120. Mitelman SA, Buchsbaum MS. Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. *Int Rev Psychiatry* 2007;19(4):345-57.
 121. Buchsbaum MS, Shihabuddin L, Brickman AM, Miozzo R, Prikryl R, et al. Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;64(1):53-62.
 122. Szeszko PR, Narr KL, Phillips OR, McCormack J, Sevy S, et al. Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(3):569-78.
 123. Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertensmg, van Haren NE, van der Tweel I, et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):244-50.
 124. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull* 2013; 39(6):1363-72.
 125. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and

- brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(2):128-37.
126. Floris M, Detraux J, Geerts P. Neuroprotection, schizophrénie, et antipsychotiques: revue systématique de la littérature. *Acta Psychiatr Bel* 2010;110(2):8-21.
127. Fallon P, Dursun S, Deakin B. Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: characteristics of relapse in treatment-compliant patients. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2(1):13-22.
128. Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, et al. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1012-20.
129. Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(9):999-1009.
130. Seeman P. All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neurosci Ther* 2011;17(2):118-32.
131. Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(1):3-13.
132. Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom* 2008;77(2):69-77.
133. Kinon BJ, Kane JM, Johns C, Perovich R, Ismi M, et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):309-14.
134. Kane JM. The use of higher-dose antipsychotic medication. Comment on the Royal College of Psychiatrists' consensus statement. *Br J Psychiatry* 1994;164(4):431-2.
135. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):990-9.
136. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158(4):518-26.
137. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
138. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(4):715-23.
139. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010;122(1-3): 1-23.
140. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166(2):152-63.
141. Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, Mintz J, Marder SR, et al. Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1374-9.
142. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia: a randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(6):325-30.
143. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, et al. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154(6):799-804.
144. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, et al. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999;25(2):223-32.
145. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, et al. Risperidone vs. haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 1998;44(8):726-32.
146. Kee KS, Kern RS, Marshall BD Jr, Green MF. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res* 1998;31(2-3):159-65.
147. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(2):255-62.
148. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):499-504.
149. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999;156(2):294-8.
150. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Péré JJ, et al. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158(8):1305-13.
151. Leucht S, Corves C, Artner D, Engel RR, Li C, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
152. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62.
153. Altamura AC, Velonà I, Curreli R, Mundo E, Bravi D. Is olanzapine better than haloperidol in resistant schizophrenia? A double-blind study in partial responders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2002;6:107-11.
154. Breier A, Hamilton SH. Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45(4):403-11.
155. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33(1-2): 95-101.
156. Chiu NY, Yang YK, Chen PS, Chang CC, Lee IH, et al. Olanzapine in Chinese treatment-resistant patients with schizophrenia: an open-label, prospective trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57(5):478-84.
157. Karagianis JL, LeDrew KK, Walker DJ. Switching treatment-resistant patients with schizophrenia or schizoaffective disorder to olanzapine: a one-year open-label study with five-year follow-up. *Curr Med Res Opin* 2003;19(6):473-80.
158. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, et al. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(10):931-5.
159. Martín J, Gómez JC, García-Bernardo E, Cuesta M, Alvarez E, et al. Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. The Spanish Group for the Study of Olanzapine in Treatment-Refractory Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58(11):479-83.
160. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, Lilly Resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001;49(1):52-63.
161. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(3):121-31.
162. Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):213-23.
163. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1): 130-6.
164. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultra-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(1):28-33.

165. 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.
166. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, et al. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001;48(1):155-8.
167. 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.
168. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 10):31-41.
169. Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35(2):458-68.
170. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD006324.
171. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(3):165-82.
172. 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;92(1-3):90-4.
173. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Pappas KG, Pappa DA, et al. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(6):350-5.
174. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici MK, et al. 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.
175. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354(5):472-82.
176. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:235-44.
177. Cipriani A, Accordini S, Nosè M, Purgato M, Giralda F, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(4):533-7.
178. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Scimeca G, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2011;127(1-3):93-9.
179. Barbui C, Accordini S, Nosè M, Stroup S, Purgato M, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: a randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(3):266-73.
180. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(8):1115-25.
181. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):720-31.
182. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(2):142-7.
183. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
184. Weiner E, Conley RR, Ball MP, Feldman S, Gold JM, et al. Adjunctive risperidone for partially responsive people with schizophrenia treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(11):2274-83.
185. Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, Dressing H, Zink M. Long-term efficacy and tolerability of clozapine combined with ziprasidone or risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(6):216-20.
186. Kotler M, Strous RD, Reznik I, Shwartz S, Weizman A, et al. 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.
187. Mitsonis CI, Dimopoulos NP, Mitropoulos PA, Kararizou EG, Katsa AN, et al. 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.
188. Karunakaran K, Tunganraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007;21(4):453-6.
189. 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.
190. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(5):924-5.
191. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(2):215-6.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. 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.
196. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996;57(9):395-7.
197. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):56-8.
198. 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.
199. 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.
200. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G, Bera R, Yeh C, et al. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone, or thioridazine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(2):121-30.
201. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1003-11.
202. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B. Use of mood stabilizers among patients with schizophrenia, 1994-2001. *Psychiatr Serv* 2002;53(10):1212.
203. Citrome L, Goldberg JF, Stahl SM. Toward convergence in the medication treatment of bipolar disorder and schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13(1):28-42.
204. Vayso lu S, Anil Ya cio lu AE, Ya cio lu S, Karahan S, Karci O, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013;143(1):207-14.
205. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109(1-3):10-4.
206. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, Benadhira R, Degrasat K, et al. Lamotrigine--clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.
207. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.

208. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(10):950.
209. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
210. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
211. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
212. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2): CD002305.
213. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia: a systematic review. *Psychol Med* 2003;33(4):589-99.
214. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis *Br J Psychiatry* 2010;197(3):174-79.
215. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD005581.
216. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2005;80(1):85-97.
217. Micallef J, Fakra E, Blin O. Intérêt des antidépresseurs chez le patient schizophrène présentant un syndrome dépressif. *Encephale* 2006;32(2 Pt 1):263-9.
218. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(1-2):1-30.
219. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 12:5-19.
220. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.
221. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.
222. De Nayer A, Masson A, Delatte B, Domken M-A, Floris M, et al. La rémission dans la schizophrénie. *Neurone* 2006;11(6) (Suppl).

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

