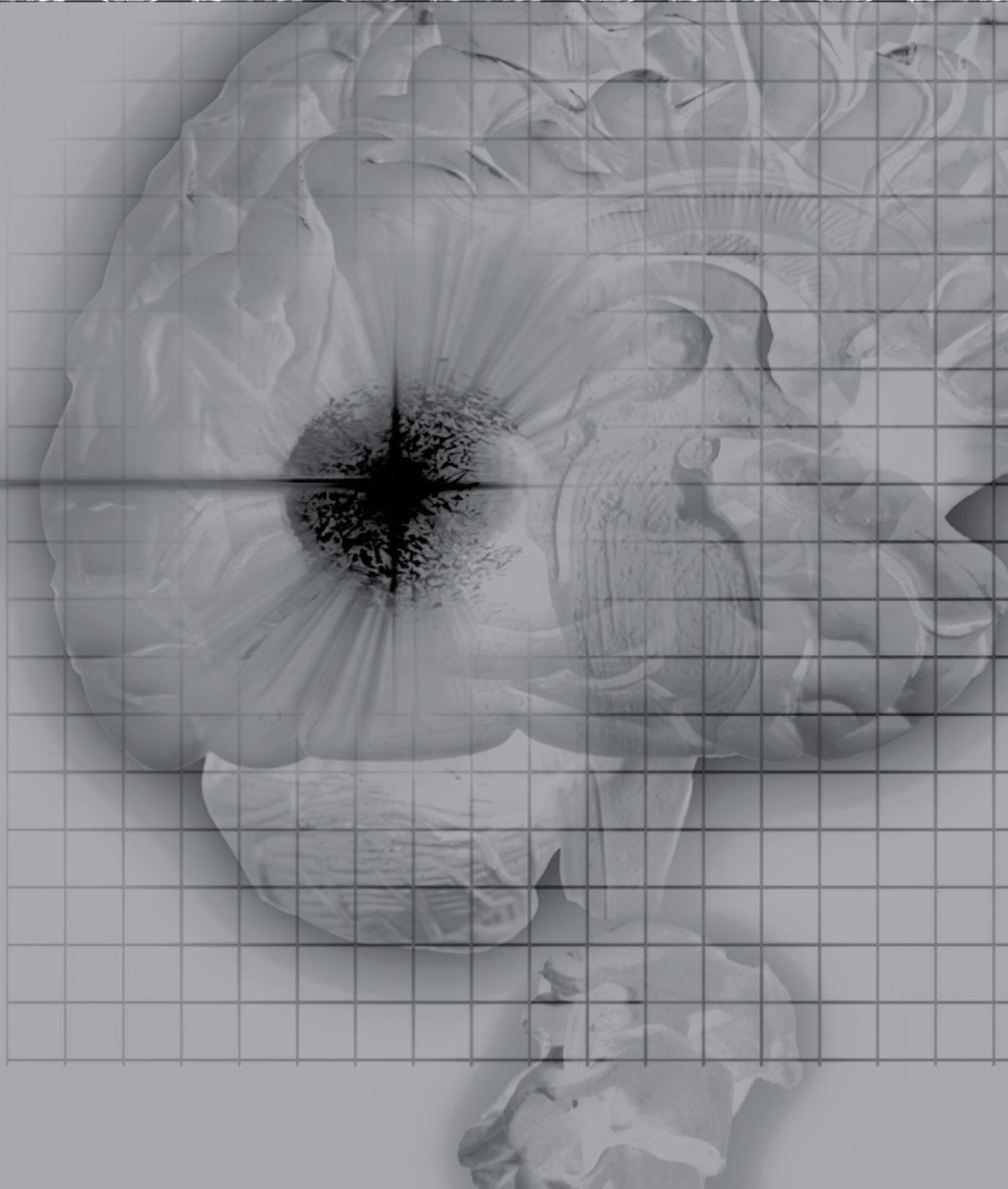
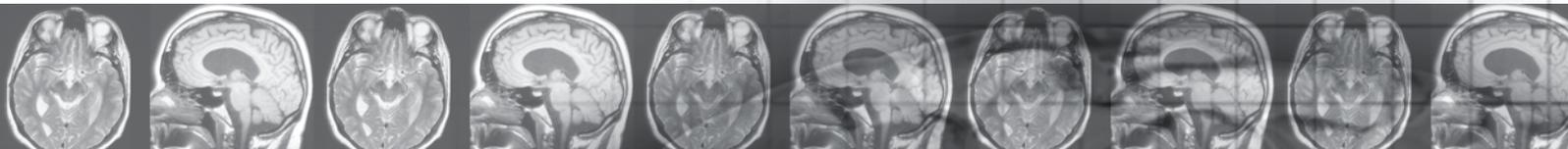


Prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des antipsychotiques

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



Sommaire

0.	Introduction	4
1.	Définition	4
2.	Autorisation de mise sur le marché des médicaments	5
3.	Prescription d'un médicament hors AMM: avantages et inconvénients	5
4.	Prescription d'antipsychotiques hors AMM: prévalence	13
5.	Aspects médico-légaux	13
5.1.	Prescription et utilisation d'un médicament hors AMM	13
5.2.	Promotion d'un médicament hors AMM	13
6.	Etudes scientifiques d'efficacité et de sécurité concernant l'utilisation « <i>off-label</i> » des antipsychotiques	14
6.1.	« <i>Off-label</i> » chez les adultes	14
6.1.1.	Démence	14
6.1.2.	Dépression	15
6.1.3.	Troubles anxieux	15
6.1.3.1.	Trouble obsessionnel compulsif	15
6.1.3.2.	Syndrome de stress post-traumatique	16
6.1.3.3.	Autres troubles anxieux	16
6.1.4.	Abus de substance	16
6.1.5.	Trouble de la personnalité: borderline	16
6.2.	« <i>Off-label</i> » chez les enfants	17
7.	Discussion	17
8.	Conclusion	18

0. Introduction

La prescription de médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM), plus communément appelée «*off-label*», se définit comme étant une prescription médicamenteuse échappant au cadre de leur autorisation initiale. Contrairement aux idées reçues, elles sont largement répandues dans toutes les spécialités médicales (1). En psychiatrie, les prescriptions d'antipsychotiques (AP) ne font pas exception à ce constat. Approuvés pour le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire et, pour certains d'entre eux, dans certaines formes de dépression (2-5), les antipsychotiques de deuxième génération (SGA) se voient également prescrits hors autorisation dans l'ensemble du champ sémiologique de la psychiatrie. Il en va ainsi pour les démences, les dépressions, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles anxieux, le syndrome de stress post-traumatique, l'autisme, le syndrome de Gilles de la Tourette, les troubles du comportement, l'insomnie, le syndrome d'hyperactivité et les troubles de l'attention, les troubles alimentaires, l'abus de substance et les troubles de la personnalité (5-11). Ainsi, aux Etats-Unis, les prescriptions hors AMM des AP sont fréquentes: elles représenteraient 60% de la totalité des prescriptions (12-15). Bien que nécessaire, bénéfique et loin d'être dénuée d'intérêts, cette pratique, selon le Conseil national de l'Ordre des Médecins, engage la responsabilité du médecin prescripteur qui devra, s'il y a lieu, prouver avoir respecté les «données acquises de la science» (1, 16, 17). A contrario, en cas d'absence de prescription du médecin alors qu'il aurait pu améliorer l'état de santé, voire guérir le patient, sa responsabilité pourrait être engagée également. Cette double contrainte n'alloue donc qu'une marge très étroite au prescripteur. Or, étonnamment, une revue systématique de la littérature laisse entrevoir qu'au regard de sa pratique extensive, le sujet est traité de façon lacunaire et peu approfondie (2, 5, 7, 10, 12, 18, 19). Dès lors, une réflexion à propos des risques juridiques théoriques liés à la prescription hors AMM est requise (20).

1. Définition

En général, on parle d'une **prescription «hors AMM», «hors notice», «hors cadre réglementaire» ou «off-label»** lorsqu'un médicament autorisé est utilisé en dehors des indications validées et énoncées dans la notice (1, 2, 10, 21-24). Dans la plupart des cas, il s'agit d'utilisations dans une indication différente (ou modifiée), avec un autre dosage, chez une autre population de patients (âge et sexe) ou en suivant d'autres instructions techniques et pharmaceutiques (10, 21). Cette notice, fondée sur une certaine base scientifique précise,

détermine le cadre juridique restreint dans lequel la firme peut proactivement communiquer. L'AMM peut varier selon les pays.

Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à la notice reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est dite «hors AMM» ou «off-label».

L'utilisation AMM doit être distinguée de **l'utilisation de médicaments totalement non autorisés** (c'est à dire des médicaments qui n'ont pas été approuvés du tout, par ex. les traitements compassionnels) **ou non autorisés pour une certaine indication** (c'est-à-dire des médicaments qui ont été approuvés mais pas pour une certaine indication, par ex. des autorisations temporaires d'utilisation ou «*medical need programs*») (voir aussi **Figure 1** et **Tableau 1**). Ces médicaments sont régis par d'autres règles. Dans de nombreux cas, les affections pour lesquelles on instaure de tels programmes altèrent sévèrement la santé et constituent souvent une menace vitale (17). On entend par «**usage compassionnel**» la mise à disposition pour des raisons compassionnelles d'un médicament non enregistré en Belgique à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme les mettant en danger, ces patients ne pouvant être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé [par ex. le témozolomide pour un gliosarcome au niveau supratentorial (25) ou l'itraconazole pour les mycoses telles que l'aspergillose invasive disséminée (26)]. Cependant, le médicament doit, soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 6 de la loi sur les médicaments du 25 mars 1964, soit être en cours d'essais cliniques. Lors d'essais cliniques, la prolongation d'un traitement non enregistré par l'investigateur selon son choix clinique peut être entendue sous le vocable de l'usage compassionnel.

Dans le cas des **autorisations temporaires d'utilisation**, il s'agit d'un usage d'un médicament enregistré en Belgique, mais non pas pour l'indication concernée. Cependant, contrairement aux prescriptions *off-label*, une demande d'autorisation de mise sur le marché, ou les essais cliniques y afférents, sont en cours d'examen pour cette indication, ou l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication est déjà octroyée, mais le médicament n'est pas encore mis sur le marché avec cette indication (27).

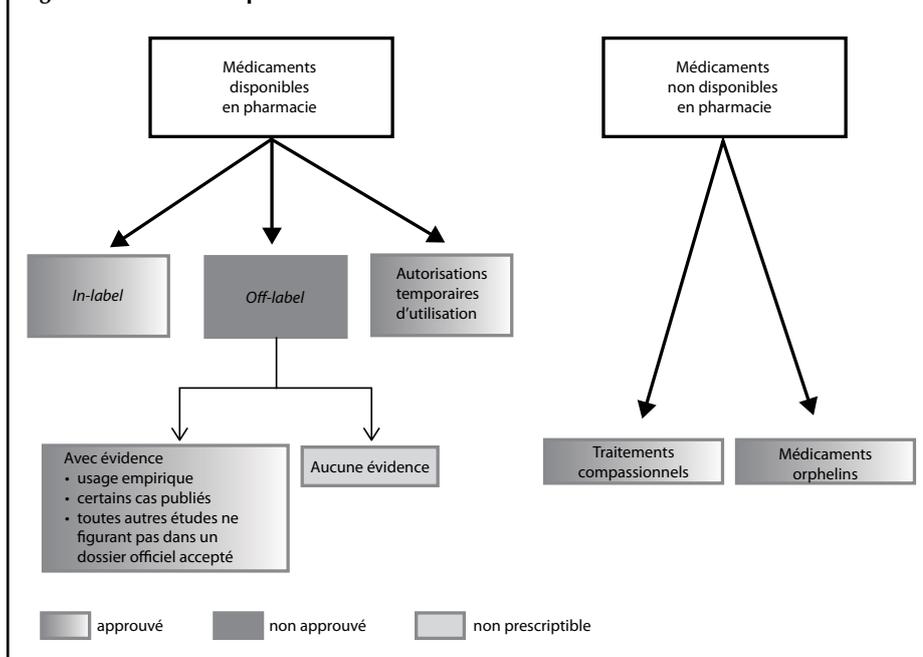
La différence essentielle entre les traitements compassionnels et les autorisations temporaires d'utilisation est que les traitements compassionnels concernent des médicaments qui ne possèdent pas encore d'AMM, au contraire des autorisations temporaires d'utilisation qui concernent des médicaments possédant déjà une AMM pour au moins une indication.

Un **médicament orphelin** est un produit pharmaceutique destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas de moyen préventif, diagnostique ou de traitement, ou s'il en existe, celui-ci apporte un bénéfice significatif au patient. Une maladie rare est une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité grave et/ou chronique et qui ne touche pas plus de 5 personnes sur 10.000 dans l'Union européenne (soit pour la Belgique, un maximum de 5.000 personnes) (28) (par ex. la mucoviscidose). Les entreprises pharmaceutiques sont peu enclines à développer ces médicaments dans les conditions normales de marché, leur coût de mise sur le marché ne pouvant être compensé par les ventes escomptées en l'absence de mesures d'incitation. En comparaison avec d'autres pays, les mesures nationales visant à promouvoir la recherche sur les médicaments orphelins sont relativement limitées en Belgique (29). Entre 2000 et 2010, 724 spécialités pharmaceutiques ont reçu le statut européen de médicament orphelin et 62 se sont vu octroyer une autorisation de mise sur le marché (30). Avec seulement quelques dizaines de médicaments orphelins disponibles, seule une petite fraction des be-

Tableau 1: Schémas des possibilités d'utilisation.

Etapas	Dénomination des prescriptions selon les indications et les étapes du médicament	
	Prescription lors d'indication	Prescription hors indication
Non enregistré	Usage compassionnel potentiel	Off-label
Enregistré	In-label	Autorisations temporaires d'utilisation
Commercialisé	In-label	Off-label
Remboursé	In-label	Off-label

Figure 1: Schémas des possibilités d'utilisation.



soins thérapeutiques pour les maladies rares s'avère couverte (29).

2. Autorisation de mise sur le marché des médicaments

Aucun médicament ne peut être commercialisé sans enregistrement ou autorisation de mise sur le marché (AMM). Selon l'article 6, alinéa 1 de la directive européenne 2001/83/CE: «aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un état membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée». Une obligation identique se retrouve dans la législation belge, dans l'article 6, alinéa 1 de la loi sur les médicaments du 25 mars 1964 (27).

Diverses procédures d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, préalablement à la mise sur le marché, existent. Il s'agit, par exemple, des procédures de l'EMA (*European Medicines Agency*) dans l'Union européenne et de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux Etats-Unis. En Europe, plusieurs procédures d'obtention de l'AMM pour un médicament coexistent actuellement. La firme responsable de la mise sur le marché d'un médicament doit introduire une demande soit au niveau européen, soit au niveau national (31):

- **la procédure européenne:** la demande d'autorisation de mise sur le marché dans tous les états membres de l'Union européenne doit être introduite auprès de l'Agence européenne pour l'Evaluation des Médicaments (*European Medicines Agency*, EMA). Cette agence a été créée en 1995 afin d'uniformiser l'enregistrement de médicaments au niveau européen. Cette autorisation est délivrée par

la Communauté européenne après avis du Comité des Médicaments à Usage humain (CHMP), institué auprès de l'EMA (32);

- **la procédure nationale:** la demande doit être introduite à l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS)¹ pour une autorisation de mise sur le marché en Belgique ou dans un ou plusieurs états membres de l'Union européenne. Il existe en effet **une procédure décentralisée par reconnaissance mutuelle** d'autorisation de mise sur le marché entre différents états de l'Union européenne. Cette procédure permet la mise sur le marché dans un état en Europe d'un médicament qui a obtenu l'AMM dans un autre état de l'Union européenne.

En Belgique, le Ministre de la Santé publique ou son représentant (à savoir l'administrateur général de l'AFMPS) est compétent pour la mise sur le marché, donc de l'enregistrement des médicaments (31). Par souci de la santé publique, un produit doit satisfaire à une série d'exigences bien précises sur les plans de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité, et doit donc être accompagné d'un dossier complet, qui comprend les résultats des examens analytiques (par ex. conformité à la pharmacopée, fabrication validée, détermination de la stabilité et de la durée de validité), toxicologiques (par ex. toxicité aiguë et chronique, effets mutagènes et tératogènes), pharmacologiques et cliniques (tous les résultats des études cliniques, phases I, II et III²) (31, 33, 34). Le Ministre décide après avis émis par la Commission des Médicaments instituée auprès de l'AFMPS. Pour certaines demandes (vaccins, sérums, etc), le Ministre demande l'avis du Conseil supérieur d'Hygiène. Selon les directives européennes, la procédure d'enregis-

trement ne peut excéder 210 jours (33, 34). Le **tableau 2** laisse entrevoir les indications approuvées pour les AP autorisés en Belgique.

Depuis l'adoption de la loi *Pediatric Research Equity Act* (PREA) aux Etats Unis en 2003, toutes les sociétés biopharmaceutiques américaines doivent désormais tester leurs nouveaux médicaments destinés aux populations et indications adultes pour déterminer leur innocuité, leur efficacité et leur posologie chez les enfants, ce qui entraînera une augmentation du nombre d'essais cliniques qui seront entrepris sur la population pédiatrique. Cependant, des demandes de dérogations et de reports peuvent être faites. Les conditions requises pour qu'une dérogation, partielle ou totale, soit accordée sont les suivantes (35, 36):

- (1) le demandeur peut justifier qu'il n'est pas possible ou peu pratique de réaliser les études dans la totalité ou dans une partie de la population pédiatrique [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(i)];
- (2) le demandeur peut justifier que le produit est inefficace ou que son utilisation n'offre pas une sécurité suffisante chez les enfants (cela doit alors apparaître dans les notices) [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(ii)];
- (3) le demandeur peut justifier que le bénéfice thérapeutique attendu n'est pas significatif par rapport aux traitements déjà existants [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(iii)], et
- (4) que le produit n'est pas susceptible d'être utilisé par un grand nombre de patients [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(iii)].

Les conditions requises pour qu'un report, partiel ou total, soit accordé sont les suivantes:

- (1) l'octroi de l'AMM pour l'utilisation du produit dans la population adulte se fera avant que les études dans la population pédiatrique ne soient terminées [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(3)(A)(i)];
- (2) les études pédiatriques doivent être retardées afin que des données additionnelles de sécurité et d'efficacité soient obtenues [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(3)(A)(ii)].

3. Prescription d'un médicament hors AMM: avantages et inconvénients

Les avantages et désavantages de la prescription d'un médicament hors AMM sont multiples (37).

Avantages

1. *L'innovation en pratique clinique* (2, 12, 14, 21) et la contribution au progrès médical. De nouvelles indications thérapeutiques apparaissent parfois à l'usage, avant que leurs nouveaux avantages reçoivent une AMM appropriée.

Tableau 2: Les indications enregistrées pour les antipsychotiques autorisés de mise sur le marché en Belgique (selon le site Internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, janvier 2013).

Molécule	Nom commercial	Indications	Posologie
Aripiprazole	ABILIFY® - comprimés (5, 10, 15, 30mg) - comprimés orodispersibles (10, 15, 30mg) - solution buvable (1mg/ml) solution injectable (7,5mg/ml)	- schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent ≥ 15 ans - épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I - prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole - contrôle rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté	<u>Adultes:</u> <i>Schizophrénie:</i> posologie initiale recommandée 10 ou 15mg/jour avec une posologie d'entretien de 15mg/jour, en une seule prise, pendant ou en dehors des repas. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30mg. <i>Episodes maniaques:</i> posologie initiale recommandée 15mg une fois par jour pendant ou en dehors des repas, en monothérapie ou en association. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 30mg. <i>Prévention des récurrences des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires de type I:</i> chez des patients traités par aripiprazole en monothérapie ou en association, le traitement sera maintenu à la même dose. <u>Population pédiatrique:</u> <i>La schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus:</i> une dose de 10mg/jour administrée une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Le traitement s'initie à la dose de 2mg (en utilisant ABILIFY® solution buvable 1mg/ml) pendant 2 jours, titrée à 5mg pendant 2 jours supplémentaires afin d'atteindre la posologie quotidienne recommandée de 10mg. Selon les cas, les augmentations posologiques suivantes sont administrées par tranches de 5mg, sans dépasser la posologie quotidienne maximale de 30mg. La dose initiale recommandée est de 9,75mg (1,3ml), administrée en une seule injection IM. La fourchette de dose efficace d'aripiprazole solution injectable est de 5,25 à 15mg en une seule injection. Une seconde injection peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections par 24 heures. La dose quotidienne maximale est de 30mg (incluant toutes les formes galéniques d'aripiprazole).
Melperon	BURONIL® comprimés 25mg	agitation psychomotrice et agressivité dans le contexte de: - troubles psychotiques - débilite mentale - démence	Dose habituelle: 2 à 4x/jour 1 à 2 comprimés de 25mg. La dose ne doit pas être supérieure à 400mg/jour. <i>Cas de démence:</i> 20 à 400mg/jour. Commencer le traitement par 25mg, 3x/jour. En cas de démence prononcée: dose initiale recommandée 10mg 3x/jour. Cas d'agitation nocturne: une dose de 50mg ou plus, administrée au moment du coucher.
Zuclopenthixol	CLOPIXOL® - comprimés pelliculés (2, 10, 25mg) - solution buvable en gouttes (20mg/ml)	- schizophrénie aiguë et chronique, et autres psychoses avec délire, hallucinations, troubles de la pensée, agitation psychomotrice, impatience, hostilité et agressivité - états maniaques du trouble bipolaire - agitation psychomotrice en cas d'oligophrénie	<u>Adultes:</u> <i>Schizophrénie aiguë et autres psychoses aiguës. Etats sévères d'agitation aiguë et états maniaques:</i> généralement 10 à 50mg/jour. Cas modérés à sévères: 20mg/j au début du traitement et si nécessaire, la dose sera augmentée de 10 à 20mg tous les 2 à 3 jours pour arriver à une dose quotidienne de 75mg ou plus par jour. Dose maximale: 150mg/j. <i>Schizophrénie chronique et autres psychoses chroniques:</i> posologie d'entretien 20 à 40mg/jour. <i>Agitation en cas d'oligophrénie:</i> 6 à 20mg/jour. Si nécessaire, augmenter jusqu'à 25-40mg/jour.
Zuclopenthixol décanoate	dépôt solution pour injection IM 200mg acutard solution injectable 50mg/1ml, 100mg/2ml	- traitement d'entretien de la schizophrénie et autres troubles psychotiques avec surtout des symptômes d'hallucinations, de délire et des troubles de la pensée accompagnés d'agitation, d'impatience, d'hostilité et d'agressivité - traitement initial pour les psychoses aiguës, les états maniaques et les exacerbations des psychoses chroniques si un traitement oral n'est pas possible	<u>Adultes:</u> 200 à 400mg (1-2ml) administrée toutes les 2 à 4 semaines. Les volumes d'injections qui dépassent les 2ml doivent être repartis sur 2 endroits d'injections. <u>Personnes âgées:</u> La dose efficace la plus basse possible. <u>Adultes:</u> Normalement 50-150mg (1-3ml) administrés par voie IM. L'injection peut être répétée si nécessaire après un intervalle de 2 à 3 jours. Dans certains cas, le patient a besoin d'une deuxième injection endéans les 24 à 48 heures après la première injection. Pas indiqué pour une utilisation à long terme et la durée du traitement ne devrait pas dépasser les 2 semaines. La dose cumulée maximale ne devrait pas être plus élevée que 400mg et le nombre d'injections ne devrait pas être supérieur à quatre.
Pipamperon	DIPIPERON® - comprimés 40mg - gouttes pour prise orale 40mg/ml	- en tant que neuroleptique sédatif dans les psychoses schizophréniformes, associé ou non à des neuroleptiques plus incisifs - les troubles du rythme sommeil-veille chez les psychotiques - les troubles du caractère et du comportement, en particulier chez l'enfant, la personne âgée, le sujet alcoolique, le sujet épileptique et le sujet handicapé mental, surtout lorsque l'agressivité et le négativisme sont dominants	<i>Psychotiques:</i> le matin 40mg (1 comprimé ou 20 gouttes), le soir 80mg (2 comprimés ou 40 gouttes). <i>Non psychotiques:</i> <u>Adultes:</u> le matin 20mg (1/2 comprimé ou 10 gouttes), le soir 40mg (1 comprimé ou 20 gouttes). <i>Alcooliques, épileptiques, oligophrènes:</i> le matin 40mg (1 comprimé ou 20 gouttes), le soir 80mg (2 comprimés ou 40 gouttes). Dose quotidienne maximale: 360mg. <u>Enfants jusqu'à 14 ans:</u> dose initiale: 1mg/kg de poids corporel/jour. Cette dose peut être augmentée quotidiennement de 1mg/kg jusqu'à l'obtention de la dose journalière optimale. Généralement, une dose journalière de 2-6mg/kg de poids corporel est suffisante, à répartir en 3 prises. <u>Personnes âgées:</u> réduire la dose initiale.
Sulpiride	DOGMATIL® - comprimés 200mg - solution buvable 0,5g/100ml - solution injectable 100mg/2ml - gélules 50mg	<u>A faibles doses:</u> - états déficitaires de la schizophrénie: états de repli, apragmatisme, aboulie, activité sociale diminuée - dépression psychotique et formes sévères de dépression résistante aux antidépresseurs - traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles <u>A doses plus élevées:</u> - psychoses aiguës et chroniques	Répartir les doses en trois prises au cours de la journée: - états productifs: schizophrénie, psychoses: 600 à 1.600mg/jour - états déficitaires: 200 à 600mg/jour - états d'anxiété, dépressions: 150 à 300mg/jour. En traitement d'attaque dans les épisodes aigus, la concentration maximum est atteinte plus rapidement (Cmax 15 à 30 min) après administration IM: 200 à 800mg/jour, soit 2 à 8 ampoules/jour. Le traitement par voie IM sera aussi court que possible.
Prothipendyl	DOMINAL® - comprimés enrobés 40mg - comprimés forte 80mg	- états psychotiques - états d'agitation psychomotrice	La posologie sera individualisée de manière à administrer la dose efficace minimale durant la plus courte période possible. Schéma de posologie: états d'agitation en psychiatrie ou neurologie: traitement d'entretien: 80mg 3 à 4 x par jour (1 comprimé de DOMINAL® FORTE 80mg). Cette posologie peut être réduite à 40mg 3 à 4 x par jour (1 comprimé enrobé de DOMINAL® 40mg). <u>Enfants de plus de 6 ans:</u> 2,5 à 5mg par kg de poids corporel.
Clotiapine	ETUMINE® - comprimés 40mg - solution injectable 40mg/4ml	- psychoses aiguës et subaiguës - psychoses chroniques (psychoses paranoïdes, délire chronique, hallucinations résiduelles chroniques) - états d'agressivité - agitation psychomotrice, par ex. lors de l'intoxication alcoolique aiguë	<i>Traitement d'attaque</i> (de préférence en milieu hospitalier): 120 à 200mg/jour, en plusieurs prises, par voie IM ou IV (= 3 à 5 ampoules); comme alternative, 3 à 5 comprimés par jour, en 2 ou 3 prises, peuvent s'avérer suffisants. La posologie initiale, adaptée individuellement, peut être maintenue pendant plusieurs semaines. Le passage de la voie parentérale à la voie orale se fait généralement lorsque le patient est suffisamment apaisé. Une ampoule est généralement remplacée par 1 à 1,5 comprimé. <i>Traitement d'entretien</i> (ambulatoire): réduction des doses journalières, à raison de 40mg/sem. Par ex., selon les besoins individuels, jusqu'à une dose journalière moyenne de 20mg à 160mg, en 1 à 3 prises.

Flupentixol	<p>FLUANXOL® comprimés enrobés (0,5, 1, 3mg)</p> <p>solution pour injection (20, 100mg/ml)</p>	<p>- schizophrénie et autres troubles psychotiques</p> <p>- manie aiguë dans le cadre d'un trouble bipolaire</p> <p>- épisodes dépressifs légers et modérés, avec ou sans composante psychosomatique</p> <p>- indiqué pour le traitement d'entretien de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques, en particulier avec des symptômes comme des hallucinations, des délires et des troubles de la pensée, qui sont associés à de l'apathie, un manque d'énergie, de la dépression et un comportement renfermé</p>	<p><u>Adultes:</u> <i>Episodes psychotiques légers à modérés:</i> au début 3-15mg/jour en deux à trois prises, augmenté si nécessaire jusqu'à 40mg/jour.</p> <p><i>Troubles psychotiques chroniques:</i> généralement entre 5 et 20mg/jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 40mg/jour en fonction de l'état clinique du patient.</p> <p><i>Episodes dépressifs légers et modérés:</i> dose initiale: 1mg/jour en une prise le matin ou 0,5mg 2x/jour. En cas de réponse clinique insuffisante après une semaine, la dose peut être augmentée jusqu'à 2mg/jour. Les doses journalières dépassant les 2mg doivent être réparties tout au long de la journée jusqu'à un maximum de 3mg/jour. En l'absence d'effet après une semaine à la dose maximale, la prise de ce médicament doit être arrêtée.</p> <p><u>Patients âgés:</u> dose plus faible.</p> <p><u>Adultes</u> <i>Flupentixol décanoate 20mg/ml</i> La dose d'entretien se situe en général entre 20 à 40mg (1-2ml) toutes les 2 à 4 semaines, en fonction de la réponse thérapeutique. Des volumes d'injection de plus de 2ml doivent être repartis sur deux sites d'injection. Lors d'une exacerbation ou d'une rechute aiguë de la maladie, des injections de 400mg toutes les deux semaines (ou exceptionnellement toutes les semaines pendant une courte période) peuvent être nécessaires.</p> <p><i>Flupentixol décanoate 100mg/ml</i> La dose varie de 50mg (0,5ml) toutes les 4 semaines jusqu'à 300mg (3ml) toutes les 2 semaines. Cependant, certains patients peuvent avoir besoin de 400mg (4ml) une fois par semaine. Des volumes d'injection de plus de 2ml doivent être repartis sur deux sites d'injection.</p> <p><u>Personnes âgées:</u> il est d'usage d'administrer la plus faible dose possible.</p>
Benpéridol	<p>FRENACTIL® gouttes pour prise orale, solution 1mg/ml</p>	<p>- <i>délires et hallucinations:</i> dans la schizophrénie aiguë et chronique, l'hébéphrénie, la paranoïa et la confusion aiguë, surtout lorsque ces états vont de pair avec de l'agitation</p> <p>- <i>agitation psychomotrice, surtout chez les patients âgés:</i></p> <p>- agitation nocturne et somnolence</p> <p>- quérulence</p> <p>- instabilité motrice, logorrhée, etc.</p> <p>- <i>comportements sexuels incommodes:</i></p> <p>- exhibitionnisme</p> <p>- atteinte à la pudeur, pédérastie, comportement incestueux, viol</p> <p>- hypersexualité</p> <p>- sexualité aberrante: coprologie, pédophilie, besoin exagéré de masturbation, sexualité ambivalente, érotomanie</p> <p>- <i>nausées et vomissements:</i> dans cette indication, FRENACTIL® ne sera utilisé que lorsque les médicaments classiques sont insuffisamment actifs</p>	<p><i>Schizophrénie, paranoïa, confusion aiguë:</i> après une dose initiale de 1 à 3mg (20 à 60 gouttes pour l'adulte), on peut administrer une dose supérieure 3 ou 4 heures plus tard si le patient n'a manifesté aucune réponse. Si au contraire, une action calmante et une amélioration sont visibles, on peut administrer une dose légèrement plus faible, qu'on répétera jusqu'à atteindre un état stable et satisfaisant.</p> <p><i>Gérontopsychiatrie:</i> commencer par 2 x 5 gouttes/jour. La dose journalière sera progressivement adaptée selon la tolérance et le résultat enregistré.</p> <p><i>Traitement des comportements sexuels incommodes:</i> dans l'exhibitionnisme, entre autres, une dose de 4 à 10 gouttes/jour suffit souvent. Besoin exagéré de masturbation: doses plus élevées.</p>
Halopéridol	<p>HALDOL®</p> <p>- comprimés (2, 5, 20mg)</p> <p>- gouttes buvables, solution (2mg/ml)</p> <p>- soluté buvable 10mg/ml</p> <p>- solution injectable (5mg/ml)</p> <p>decanoas solution injectable (50, 100mg/ml)</p>	<p>- schizophrénie</p> <p>- troubles délirants de type paranoïde et hypochondriaque</p> <p>- délires et hallucinations en cas de confusion aiguë (delirium)</p> <p><i>En tant qu'inhibiteur de l'agitation psychomotrice:</i></p> <p>- manie, démence, oligophrénie</p> <p>- agitation, agressivité et errances chez les personnes âgées</p> <p>- hoquet</p> <p>- troubles comportementaux et caractériels chez les enfants</p> <p>- mouvements choréiques</p> <p>- tics nerveux, bégaiement</p> <p>N.B.: en cas de troubles comportementaux et caractériels chez l'enfant, de mouvements choréiques, de tics nerveux et de bégaiement, l'halopéridol ne convient que pour réduire l'agitation elle-même.</p> <p><i>En tant qu'adjuvant dans le traitement de la douleur chronique intense:</i> HALDOL® exerce une activité neuroleptique sédatrice (sur le vécu de la douleur) et analgésique qui, d'ordinaire, permet de réduire la dose de l'analgésique ou d'instaurer celui-ci à une dose plus faible.</p> <p><i>En tant qu'antiémétique:</i> il est préférable de n'utiliser l'halopéridol que lorsque les médicaments classiques contre les nausées et vomissements ne sont pas assez actifs.</p> <p>- traitement d'entretien de troubles psychotiques</p>	<p>- en tant que neuroleptique et inhibiteur de l'agitation psychomotrice:</p> <p><u>1. Adultes: états psychotiques légers à modérés:</u> 1ml en IM 1 à 2x/jour. Un traitement oral peut être instauré à raison de deux fois 0,5mg à 5mg/jour.</p> <p><i>Accès très graves de schizophrénie chronique chez des patients agressifs robustes:</i> commencer par 5mg en IM. Si l'on ne décèle pas la moindre réponse après 30 minutes, on peut à nouveau injecter une dose plus élevée (par ex. 7 à 10mg). Si un apaisement est déjà visible, on peut, après 1 à 3 heures, administrer la dose suivante, quelque peu inférieure à la précédente, et ainsi de suite jusqu'à stabilisation de l'état. On peut alors passer à une médication orale.</p> <p><i>Schizophrénie chronique «réfractaire»:</i> après avoir progressivement augmenté la dose (1^{ère} semaine: 10mg/jour, voie orale; 2^e semaine: 20mg/jour; 3^e semaine: 30mg/jour, etc., jusqu'à une dose d'environ 60mg/jour), on maintient la dose atteinte pendant 2 à 3 mois. On réduit ensuite à nouveau la dose en diminuant la dose journalière de 10mg par semaine jusqu'à une dose à laquelle le patient continue à bien fonctionner.</p> <p>La dose journalière maximale pour l'adulte: 60mg.</p> <p>Dans les épisodes psychotiques aigus, la dose d'attaque sera atteinte dès le 2^e jour. La dose d'entretien moyenne est de 1 à 15mg/jour. Dans certains cas, une dose journalière de plus de 15mg s'avère nécessaire.</p> <p>On abaissera la dose initiale chez la personne âgée.</p> <p><u>2. Enfants:</u> dose initiale:</p> <p>- < 5 ans: 2 x 2 gouttes (à 2mg/ml) ou 2 x 1/2 comprimé (à 0,5 mg)/jour</p> <p>- > 5 ans: 2 x 5 gouttes (à 2mg/ml) ou 2 x 1 comprimé (à 0,5mg)/jour.</p> <p>Cette dose sera adaptée si nécessaire, comme chez l'adulte.</p> <p>En association avec un analgésique central: 1 comprimé (à 0,5mg) le matin et le soir.</p> <p>En tant qu'antiémétique: 2 à 5 gouttes (à 2mg/ml) 2 à 3 x/jour.</p> <p>Injecté par voie IM profonde (jamais par voie IV). La dose à administrer normalement est calculée à partir de la dose journalière orale d'halopéridol et/ou de la dose équivalente d'autres neuroleptiques. Cette dose journalière orale sera déterminée lorsque le traitement est stabilisé, après une période suffisante d'adaptations posologiques. On donne toutes les 4 semaines 10 à 15x la dose journalière orale d'halopéridol en mg. Dans les états psychotiques légers et modérés, une dose de 50 à 150mg suffira toutes les 4 semaines. Dans les états psychotiques graves, une dose plus élevée (jusqu'à 300mg) sera souvent nécessaire. Pour le traitement de patients qui requièrent des doses relativement élevées, il est préférable d'utiliser les ampoules à concentration plus élevée (100mg/ml). Si l'effet thérapeutique constaté s'avère insuffisant à la fin des deux premiers mois de traitement, le taux d'équilibre n'ayant pas encore été atteint, il est conseillé d'injecter temporairement une dose supplémentaire d'HALDOL® DECANOAS (par ex. 1ml de la concentration à 50mg/ml) ou d'administrer de l'halopéridol par voie orale (par ex. 2 à 5mg/jour). On peut également anticiper l'injection suivante d'HALDOL® DECANOAS.</p>

Fluspirilène	IMAP® suspension pour injection 2mg/ml	- traitement d'entretien des troubles psychotiques chroniques, avec comme but la prévention des récurrences	Voie IM: - dose hebdomadaire en moyenne: 0,5 à 5ml (1 à 10mg); - dose maximale pour l'adulte: 50-60mg/semaines (à administrer en 2 à 4 jours). Si, exceptionnellement, des doses plus élevées doivent être administrées, l'augmentation ou la réduction de la dose se fera par paliers de 20mg par semaine. Chez les personnes âgées, réduire la dose initiale.
Brompéridol	IMPROMEN® solution buvable en gouttes 2mg/ml IMPROMEN® Decanoas solution injectable 50mg/ml	- délires et hallucinations dans la schizophrénie et particulièrement pour les patients chez lesquels des symptômes négatifs font partie du tableau clinique - traitement d'entretien des psychoses schizophréniques, surtout lorsque: - la resocialisation constitue un objectif important du traitement; - la psychose, outre les délires et les hallucinations, s'exprime par un comportement apathique, replié et inactif	Etats psychotiques légers à modérés: adulte: - dose optimale: le plus souvent entre 1 et 15mg (en moyenne 5mg), 1x/jour. Etats psychotiques plus graves: l'élaboration de la dose d'attaque peut se faire par paliers d'un jour. 24 heures après une administration, on peut évaluer l'effet sur les hallucinations et les délires. Ainsi, la dose d'attaque peut être atteinte en l'espace de 3 jours. Patients psychotiques chroniques «réfractaires»: après avoir progressivement augmenté la dose (1 ^{er} semaine: 10mg/jour, voie orale; 2 ^e semaine: 20mg/jour; 3 ^e semaine: 30mg/jour, etc. jusqu'à une dose de 50mg/jour au maximum), on maintient la dose atteinte pendant 2 à 3 mois. On réduit ensuite à nouveau la dose en diminuant la dose quotidienne de 10mg par semaine jusqu'à atteindre une dose à laquelle le patient continue à bien «fonctionner». Après instauration d'un traitement et obtention d'un résultat thérapeutique suffisant, on veillera à atteindre la dose la plus faible possible qui inhibe la psychose en effectuant des adaptations régulières lors de la période d'entretien. Réduire la dose initiale chez les personnes âgées. Injecté par voie IM profonde. La dose à administrer normalement est calculée à partir de la dose quotidienne orale de brompéridol et/ou de la dose équivalente d'autres neuroleptiques. Cette dose quotidienne orale sera déterminée de préférence lorsque le traitement est stabilisé, après une période suffisante d'adaptations posologiques. On donne toutes les 4 semaines 20x la dose quotidienne orale de brompéridol en mg. Si l'effet thérapeutique constaté s'avère insuffisant, la valeur de «steady state» n'ayant pas encore été atteinte à la fin du premier mois (et éventuellement du second), il est conseillé d'administrer temporairement une dose supplémentaire de brompéridol oral (par ex. 2 à 5mg/jour) ou d'IMPROMEN® Decanoas (par ex. 1ml IM). On peut également anticiper l'injection suivante d'IMPROMEN® Decanoas (même dose).
Palipéridone	INVEGA® Comprimé à libération prolongée (1,5, 3, 6, 9mg)	- le traitement de la schizophrénie chez l'adulte - le traitement des symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs chez l'adulte - l'effet sur les symptômes dépressifs n'a pas été démontré - symptômes psychotiques ou maniaques des troubles schizo-affectifs	Schizophrénie: 6mg 1x/jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 3mg à 12mg une fois par jour. Lorsqu'une augmentation posologique est nécessaire, des paliers de 3mg/jour sont recommandés et doivent généralement être espacés de plus de 5 jours. Troubles schizo-affectifs: 6mg 1x/jour, administrée le matin. Une adaptation posologique initiale n'est pas nécessaire. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées dans l'intervalle de doses recommandées allant de 6mg à 12mg, une fois par jour. Lorsque des augmentations de posologie sont nécessaires, des augmentations de 3mg/jour sont recommandées et doivent généralement être espacées de plus de 4 jours.
Clozapine	LEPONEX® comprimés (25,100mg)	- patients schizophrènes résistants au traitement et patients schizophrènes présentant avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques de seconde génération, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger - traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle	Patients schizophrènes résistants aux traitements: Instauration du traitement: 12,5mg 1 ou 2 x le premier jour, puis 25mg 1 ou 2 x le deuxième jour. Si la tolérance est bonne, la dose journalière peut ensuite être augmentée lentement, par paliers de 25 à 50mg, jusqu'à 300mg/jour en l'espace de 2 à 3 semaines. Par la suite, si nécessaire, la posologie journalière peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100mg, à raison de 2 x par semaine ou, de préférence, 1 x par semaine. Utilisation chez les sujets âgés: instaurer le traitement à une dose particulièrement faible (une prise de 12,5mg le premier jour), chaque palier d'augmentation posologique ultérieur étant limité à 25mg/jour. Fourchette de doses thérapeutiques: chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre 200 et 450mg/jour en prises fractionnées. La posologie journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante devant être administrée au coucher. Posologie maximale: 900mg/jour. Posologie d'entretien: après avoir obtenu le bénéfice thérapeutique maximal, de nombreux patients peuvent être maintenus efficacement à des doses plus faibles. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. Si la dose journalière ne dépasse pas 200mg, une seule prise quotidienne le soir peut convenir. Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson: la posologie initiale ne doit pas excéder 12,5mg/jour, administrés le soir. Par la suite, la posologie doit être augmentée par paliers de 12,5mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50mg, une dose qui ne doit pas être atteinte avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit être administrée de préférence en une seule prise vespérale. La dose efficace moyenne se situe habituellement entre 25 et 37,5mg/jour. Si le traitement pendant au moins une semaine à la dose de 50mg ne procure pas une réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5mg par semaine. La posologie de 50mg/jour ne doit être dépassée que dans des cas exceptionnels et la dose maximale de 100mg/jour ne doit jamais être dépassée.
Lévomépromazine	NOZINAN® - comprimés pelliculés (25,100mg) - solution buvable en gouttes (40mg/ml)	- états psychotiques et états d'agitation psychomotrice	Voie orale: commencer par 25 à 50mg en 2 à 4 prises par 24h; les jours suivants, augmentation lentement progressive jusqu'à la dose utile (150 à 250mg, parfois davantage); en début de traitement, le malade devra rester allongé durant l'heure qui suit chaque prise. Injections IM: 75 à 100mg répartis en 3 ou 4 injections de 25mg jusqu'à atteindre la posologie utile, qui se situe généralement entre 150 et 250mg. Alitement strict pendant les premiers jours du traitement. En cas de nécessité d'un traitement de longue durée, un dosage journalier unique est conseillé en respectant des périodes de jours sans traitement.

Pimozide	ORAP® comprimés 1mg ORAP® FORTE comprimés 4mg	- traitement d'entretien des troubles psychotiques - traitement complémentaire dans l'anorexie mentale et dans les syndromes obsessionnels, phobiques et de névrose d'angoisse	La dose journalière est prise en une fois. Lors d'un traitement d'entretien, on veillera à déterminer la dose minimale efficace par des adaptations posologiques régulières. Adultes: dose initiale: 2 à 4mg/jour. On adapte ensuite la dose individuellement comme suit: on administre des doses supplémentaires de 2 à 4mg/jour. Entre 2 adaptations, on doit respecter une période de 1 semaine au moins. Dose maximale: 20mg/jour. Dose d'entretien: oscille habituellement entre 2 et 12mg/jour avec une moyenne de 6mg. Personnes âgées: la dose de départ doit être adaptée.
Risperidone	RISPERDAL® - comprimés pelliculés (1, 2, 3, 4, 6mg) - solution buvable (1mg/ml) RISPERDAL INSTASOLV® comprimés orodispersibles (1, 2mg) RISPERDAL CONSTA®, poudre à libération prolongée et solvant pour suspension injectable (25, 37,5, 50mg)	- schizophrénie - traitement court terme (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres - épisodes maniaques modérés à sévères en cas de troubles bipolaires - traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessite un traitement pharmacologique - traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux	Schizophrénie Adultes: peut être administré en 1 ou 2x par jour. Les patients doivent débuter le traitement par 2mg/jour. La posologie peut être augmentée à 4mg le 2 ^e jour. La posologie sera ensuite maintenue inchangée, ou adaptée individuellement, si nécessaire. La majorité des patients bénéficient de posologies journalières comprises entre 4 et 6mg. Patients âgés: une posologie initiale de 0,5mg 2x/jour est recommandée. Cette posologie devra être adaptée individuellement par paliers journaliers de 0,5mg 2x/jour jusqu'à une posologie de 1 à 2mg 2x/jour. Episodes maniaques des troubles bipolaires Adultes: 1x par jour, en débutant par 2mg. Si nécessaire, les adaptations posologiques se feront par paliers de 1mg/jour en respectant un délai minimum de 24 heures entre chaque palier de dose. La rispéridone peut être administrée à doses flexibles comprises entre 1 et 6mg/jour afin d'optimiser le niveau d'efficacité et de tolérance de chaque patient. Patients âgés: une dose initiale de 0,5mg 2x/jour est recommandée. Cette posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,5mg 2x/jour jusqu'à une posologie de 1 à 2mg 2x/jour. Agressivité persistante chez le patient présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère Une posologie initiale de 0,25mg 2x/jour est recommandée. La posologie peut être adaptée individuellement par paliers de 0,25mg 2x/jour, en respectant un délai minimum de deux jours, si nécessaire. La posologie optimale est de 0,5mg 2x/jour pour la majorité des patients. Toutefois, certains patients peuvent bénéficier de posologies allant jusqu'à 1mg 2x/jour. Ne doit pas être utilisé pendant plus de 6 semaines chez les patients Alzheimer présentant une agressivité persistante. Trouble des conduites Enfants et adolescents de 5 à 18 ans: pour les sujets ≥ 50kg, une posologie initiale de 0,5mg 1x/jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,5mg 1x/jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 1mg 1x/jour. Pour les sujets < 50kg, une posologie initiale de 0,25mg 1x/jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25mg 1x/jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5mg 1x/jour. Adultes: Pour la majorité des patients, la dose initiale recommandée est de 25mg par voie IM toutes les 2 semaines. Chez les patients traités par une dose fixe de rispéridone orale depuis deux semaines ou plus, le schéma de conversion suivant doit être pris en compte. Les patients traités par une dose inférieure ou égale à 4mg de rispéridone orale doivent recevoir RISPERDAL CONSTA® 25mg; chez les patients traités par des doses orales plus élevées, la dose plus élevée de RISPERDAL CONSTA® 37,5mg doit être envisagée. Lorsque les patients ne sont pas actuellement sous traitement par la rispéridone orale, la posologie du prétraitement oral doit être prise en compte dans le choix de la dose initiale IM. La dose initiale recommandée est de 25mg de RISPERDAL CONSTA® toutes les 2 semaines. Pour les patients recevant des doses plus élevées de l'antipsychotique oral en cours, la dose plus élevée de RISPERDAL CONSTA® 37,5mg doit être envisagée. Une couverture antipsychotique suffisante par la rispéridone orale ou le traitement antipsychotique antérieur doit être assurée du fait d'un délai de latence de 3 semaines après la première injection de RISPERDAL CONSTA®. Pour la majorité des patients, la dose d'entretien recommandée est de 25mg par voie IM toutes les 2 semaines. Certains patients peuvent bénéficier des doses plus élevées de 37,5mg ou 50mg. Un ajustement posologique à une dose supérieure ne doit pas être réalisé plus fréquemment que toutes les 4 semaines. Patients âgés: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais RISPERDAL CONSTA® sera utilisé avec prudence chez les sujets âgés.
Penfluridol	SEMAPP® comprimés 20mg	- traitement d'entretien neuroleptique, tant des patients ambulatoires que des patients psychotiques chroniques hospitalisés. SEMAPP® n'est pas indiqué en phase aiguë, lorsque l'agitation psychomotrice et des états de tension graves constituent des symptômes importants - traitement du patient psychotique apathique et autiste	Administré 1x/semaine par voie orale. Dose initiale: 10 à 20mg/semaine. Dose d'entretien hebdomadaire optimale: 20 à 60mg. Dose maximale pour l'adulte: environ 250mg/semaine. L'augmentation et la diminution de la dose se feront de préférence par paliers de 40mg (2 comprimés) par semaine (adulte). Il est conseillé chez les personnes âgées de diminuer la dose initiale (par ex. en commençant le traitement par une demi-dose).
Sertindole	SERDOLECT® comprimés pelliculés (4, 12, 16, 20mg)	- schizophrénie	Administré 1x/jour par voie orale. Instauration du traitement Dose initiale: 4mg/jour. La dose doit être augmentée par paliers de 4mg tous les 4-5 jours pour atteindre la dose d'entretien (12-20mg/jour). Traitement d'entretien: en fonction de la réponse individuelle, la dose peut être augmentée jusqu'à 20mg/jour. Exceptionnellement, une posologie maximale de 24mg/jour peut être envisagée. Sujets âgés: le traitement ne doit être instauré qu'après un examen cardiovasculaire approfondi. Une titration plus lente et des doses d'entretien plus faibles peuvent être indiquées chez les sujets âgés.

Quétiapine	<p>SEROQUEL® comprimés pelliculés (25, 100, 200, 300mg)</p> <p>SEROQUEL XR® comprimés à libération prolongée (50, 200, 300, 400mg)</p>	<p>- schizophrénie</p> <p>- troubles bipolaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ° épisodes maniaques modérés à sévères; ° épisodes dépressifs majeurs; ° prévention de la récurrence chez des patients présentant des troubles bipolaires, chez des patients dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine. <p>- schizophrénie, y compris la prévention des rechutes chez les patients schizophrènes stables qui sont maintenus sous SEROQUEL XR®</p> <p>- troubles bipolaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ° épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires; ° épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires; ° prévention de la récurrence chez des patients présentant des troubles bipolaires, chez des patients dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine ° traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur unipolaire (TDM) et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie 	<p>Adultes:</p> <p><i>Schizophrénie:</i> 2x/jour. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement: 50mg (jour 1), 100mg (jour 2), 200mg (jour 3) et 300mg (jour 4). A partir du 4^e jour, la dose doit être ajustée dans l'intervalle habituellement efficace, c'est-à-dire 300 à 450mg/jour.</p> <p><i>Episodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires:</i> 2x/jour. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement: 100mg (jour 1), 200mg (jour 2), 300mg (jour 3) et 400mg (jour 4). Par incréments successifs de maximum 200mg/jour, on arrivera à une dose de 800mg/jour au 6^e jour de traitement. La dose habituellement efficace se situe entre 400 et 800mg/jour.</p> <p><i>Episodes dépressifs dans les troubles bipolaires:</i> 1x/jour au moment du coucher. La dose totale journalière pendant les 4 premiers jours de traitement: 50mg (jour 1), 100mg (jour 2), 200mg (jour 3) et 300mg (jour 4). Dose recommandée: 300mg/jour.</p> <p><i>Prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires</i></p> <p>Les patients qui ont répondu à la quétiapine pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement à la même dose. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300mg à 800mg en 2 prises par jour. Il est important que la dose efficace la plus faible soit utilisée pour le traitement de maintien.</p> <p><i>Personnes âgées:</i> utiliser avec prudence chez des patients âgés. Il peut s'avérer nécessaire d'instaurer le traitement plus lentement que chez un sujet plus jeune et la posologie journalière peut être plus basse.</p> <p><i>Schizophrénie et épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires</i></p> <p>SEROQUEL XR® doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie journalière de départ: 300mg au jour 1 et 600mg au jour 2. La posologie journalière recommandée: 600mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800mg/jour suivant les besoins cliniques. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien.</p> <p><i>Episodes dépressifs dans les troubles bipolaires</i></p> <p>SEROQUEL XR® doit être pris au moment du coucher. La dose journalière totale pendant les 4 premiers jours de traitement: 50mg (jour 1), 100mg (jour 2), 200mg (jour 3) et 300mg (jour 4). La dose recommandée: 300mg/jour.</p> <p><i>Pour la prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires</i></p> <p>Les patients qui ont répondu au SEROQUEL XR® pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par SEROQUEL XR® à la même dose administrée au moment du coucher.</p> <p><i>Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du TDM</i></p> <p>SEROQUEL XR® doit être administré avant le moment du coucher. La posologie journalière de départ: 50mg aux jours 1 et 2, et 150mg aux jours 3 et 4.</p>
Amisulpiride	<p>SOLIAN®</p> <ul style="list-style-type: none"> - comprimés (50, 100, 200, 400mg) - solution buvable (100mg/ml) 	- schizophrénie	<p><i>Episodes psychotiques aigus:</i> des doses orales de 400 à 800mg/jour sont recommandées. Il n'est pas nécessaire d'augmenter progressivement les doses en début de traitement.</p> <p><i>Dans les cas où les symptômes négatifs sont prédominants (syndrome déficitaire), dans le tableau clinique de la schizophrénie:</i> des doses orales de 50 à 300mg/jour sont recommandées.</p> <p><i>Population gériatrique:</i> prudence nécessaire.</p>
Tiapride	<p>TIAPRIDAL®</p> <ul style="list-style-type: none"> - comprimés 100mg - solution injectable 100mg/2ml - solution buvable en gouttes 5mg/goutte 	<p>- états d'agitation et d'agressivité chez le patient éthylique, comme le prédelirium et le delirium alcooliques</p> <p>- traitement symptomatique des mouvements choréiques ou choréo-athétosiques</p>	<p>Adultes:</p> <p><i>états confusionnels et d'agitations aigus, comme le delirium et le prédelirium alcooliques:</i> dose d'attaque: 400 à 800mg (IV ou IM) par 24 heures, divisée en injection toutes les 4 à 6 heures. Après la période confusionnelle ou d'agitation aiguë, on administrera 300 à 600mg/jour (3 x 1 à 3 x 2 comprimés de TIAPRIDAL® ou 3 x 20 à 3 x 40 gouttes de solution buvable de TIAPRIDAL®), jusqu'à disparition des symptômes de sevrage d'alcool.</p> <p><i>Choréo-athétose chronique comme la chorée de Huntington, chorée sénile:</i> 300 à 600mg par 24 heures (per os).</p> <p><i>Enfants de plus de 7 ans:</i> 3 à 6mg/kg/jour sans dépasser 300mg/jour.</p>
Olanzapine	<p>ZYPREXA® comprimés (enrobés) (5, 7,5, 10mg)</p> <p>ZYPREXA VELOTAB® comprimés orodispersibles (5, 10mg)</p> <p>- comprimés dispersibles (10mg)</p> <p>ZYPREXA® poudre pour solution injectable (10mg)</p>	<p>- schizophrénie</p> <p>- épisodes maniaques modérés à sévères</p> <p>- prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque</p> <p>- contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté</p>	<p>Adultes:</p> <p><i>schizophrénie:</i> dose initiale recommandée: 10mg/jour.</p> <p><i>Episode maniaque:</i> dose initiale: 15mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10mg/jour en association.</p> <p><i>Prévention des récurrences dans le cadre d'un trouble bipolaire:</i> dose initiale recommandée: 10mg/jour.</p> <p><i>Patients âgés:</i> une dose initiale plus faible (5mg/jour) n'est pas indiquée de façon systématique, mais doit être envisagée chez les patients âgés de ≥ 65 ans lorsque des facteurs cliniques le justifie.</p> <p>Chez les patients traités par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque, pour la prévention des récurrences, le traitement sera maintenu à la même dose. Si un nouvel épisode (maniaque, mixte ou dépressif) survient, le traitement par l'olanzapine doit être poursuivi (à la posologie optimale). Selon l'expression clinique de l'épisode, un traitement de la symptomatologie thy-mique sera associé.</p> <p>Adultes: utiliser par voie IM. Ne pas administrer par voie IV ou sous-cutanée. Destinée seulement à une utilisation de courte durée, de 3 jours consécutifs maximum. Dose maximale journalière: 20mg. Dose initiale recommandée: 1x 10mg IM (une dose plus faible de 5 ou 7,5mg peut être administrée). Une seconde injection, de 5-10mg, peut être administrée 2 heures après la première en fonction de l'état clinique du patient. Il ne faut pas administrer plus de trois injections par 24 heures.</p> <p><i>Patients âgés:</i> dose initiale recommandée chez les patients âgés > 60 ans: 2,5-5mg. Une seconde injection, de 2,5-5mg, peut être administrée 2 heures après la première injection.</p>
Palipéridone palmitate	<p>XEPLION® suspension injectable à libération prolongée (25, 50, 75, 100, 150mg)</p>	- traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone. Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, XEPLION® peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire.	<p>Doses initiales recommandées: 150mg au jour 1 du traitement et 100mg une semaine plus tard (jour 8), les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques.</p> <p>Dose d'entretien mensuelle recommandée: 75mg. Les patients en surpoids ou obèses peuvent avoir besoin de doses comprises dans l'intervalle supérieur. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde, soit dans le muscle fessier. Un ajustement de la dose d'entretien peut être effectué mensuellement.</p>

L'utilisation d'un médicament dans une indication non reconnue repose le plus souvent sur un effet pharmacologique escompté. Parfois, elle est justifiée par une analyse des mécanismes physiopathologiques. Par exemple, l'extension aux patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive des traitements dont l'efficacité a été démontré chez le patient asthmatique (14, 21); la rispéridone pour le traitement de l'agressivité persistante dans la démence ou le trouble des conduites chez les enfants; l'utilisation de la mirtazapine, un antidépresseur mais aussi un puissant antagoniste du récepteur de l'histamine H1, dans l'anorexie et dans les troubles du sommeil.

L'utilisation hors AMM est le plus souvent bénéfique. La plupart des prescriptions hors AMM font du sens et remplacent d'autres options de traitement, tout en restant sous la responsabilité médicale.

2. L'accès au patient d'une thérapeutique autrement indisponible

Une prescription d'un médicament hors AMM peut être nécessaire lors d'une phase avancée d'une maladie pour laquelle aucun traitement éprouvé n'est commercialisé, ou le médecin peut être amené à prescrire des médicaments hors AMM lorsque les thérapeutiques existantes pour une pathologie sont inefficaces ou inexistantes. Si le corps médical devait attendre la reconnaissance officielle d'un médicament pour des indications hors AMM, de nombreuses études seraient nécessaires et les nouvelles thérapeutiques, parfois vitales, ne seraient acces-

sibles aux populations particulières qu'après des délais importants (21), voire jamais.

3. *L'apport des informations sur des populations sinon jamais étudiées (par ex. jeunes enfants) ou sur des populations nécessitant des soins plus appropriés (par ex. le trouble psychotique non spécifié)*

4. *Le respect de l'autonomie du médecin et de l'usage de son droit à la liberté thérapeutique (21, 38)*

La prescription hors AMM donne aux médecins la flexibilité de prescrire les médicaments les mieux appropriés aux besoins des patients.

5. *La diminution possible du coût de la thérapeutique*

Il y a par exemple le cas du bevacizumab, un anticorps dirigé contre le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), dans le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et enregistré uniquement dans le traitement par voie intraveineuse du cancer colorectal métastaté, qui est parfois utilisé dans le traitement de l'atteinte rétinienne en injection intraoculaire (39), parce qu'il coûte jusqu'à 100 fois moins cher (39, 40)³ que le traitement par le ranibizumab, un produit reconnu dans cette indication. Bien que diverses études aient démontré son efficacité dans cette indication (41-44), le bevacizumab n'est toujours pas approuvé par la FDA pour cette indication.

Inconvénients

1. *Exigence d'une vigilance supplémen-*

taire (1). Elle est réalisée en dehors d'une validation des autorités (18)

Les inconvénients de la pratique de l'usage hors AMM de médicaments résident principalement dans le fait que la preuve de leur efficacité n'est pas suffisamment corroborée pour cet usage selon les critères du comité reconnu par les autorités (14) et, d'autre part, que les effets secondaires sont dans une large mesure moins étudiés dans plusieurs populations définies (7). C'est tout particulièrement le cas chez les enfants et les gens très âgés (12), dont les voies métaboliques sont particulières, ou encore chez la femme enceinte lorsqu'on prend en considération les risques particuliers pour le fœtus (27). Par exemple, le bevacizumab, utilisé hors AMM dans le traitement de la DMLA, a récemment été rendu responsable de plusieurs cas de cécité brutale chez plusieurs patients traités (45). Le rapport de la Présidence belge du Conseil de l'Union européenne de 2010 sur l'innovation décrit l'utilisation des médicaments hors AMM comme un champ inexploré au niveau européen (46).

2. *En général, le risque d'interactions métaboliques est moins étudié*

3. *La pratique habituelle de cet usage off label pourrait dissuader l'industrie pharmaceutique d'entreprendre les études utiles pour valider l'emploi de ces médicaments dans de nouvelles indications (10, 21), d'autres posologies, ou encore dans des populations particulières*

Les laboratoires pharmaceutiques n'ont, quant à eux, que peu d'intérêt à demander une modi-

Tableau 3: La prévalence de la prescription AMM d'antipsychotiques selon le diagnostic principal aux Etats-Unis.

	Prescription hors AMM* (%) (18)	Prescription hors AMM** (%) (12)	Prescription hors AMM*** (%) (15)
Trouble de l'adaptation	5,7 (N = 9.595)	-	5,9 (N = 12.564)
Troubles anxieux	20 (N = 33.628)	4	16,2 (N = 34.775)
Dépression		14	
Mineure	39,5 (N = 66.466)	-	25,4 (N = 54.375)
Majeure	23,4 (N = 39.441)	-	23,2 (N = 49.606)
Maladie d'Alzheimer ou syndrome cérébral organique	6,5 (N = 10.989)	-	5,7 (N = 12.285)
Démence	-	3	-
Syndrome de stress post-traumatique	41,8 (N = 70.439)	-	5,6 (N = 12.058)
Abus de substance ou syndrome de dépendance	12,6 (N = 21.248)	-	7,8 (N = 16.747)
Abus d'alcool ou dépendance à l'alcool	15,1 (N = 25.376)	-	5,0 (N = 10.697)
Autres psychoses	9,9 (N = 16.685)	9	8,1 (N = 17.304)
Syndrome d'hyperactivité et de manque d'attention	-	5	-
Autisme	-	-	6,0 (N = 12.759)

Légende: AMM: autorisation de mise sur le marché; NL: neuroleptiques conventionnels; SGA: antipsychotiques de deuxième génération.

* prescription d'AP (SGA+NL) en 2007 aux patients du Département des anciens combattants des Etats-Unis («*Department of Veterans Affairs*»), ne souffrant pas de schizophrénie ou de troubles bipolaires (N = 168.442).

** utilisation d'AP (SGA) par des patients pour des indications non approuvées par la *Food and Drug Administration* en 2008 selon les données d'IMS *Health National Diagnostic and Therapeutic Index* (NDTI) (N = 26.801).

*** prescription d'AP (SGA+NL) en 2003 aux patients du programme Medicaid, ne souffrant pas de schizophrénie ou de troubles bipolaires (N = 214.113).

fication de l'AMM originelle pour de nouvelles indications thérapeutiques, tant la procédure est longue et coûteuse (10, 22). Les essais cliniques sont toujours plus onéreux et représentent le coût le plus élevé du développement d'un médicament.

Les spécialités remboursables sont reprises dans une liste, divisée en différents chapitres,

selon la nature de la remboursabilité. Les médicaments inscrits au chapitre I ne sont soumis à aucune restriction supplémentaire de remboursement. Toutes les indications qui figurent dans la notice scientifique et également des nouvelles indications éventuelles entrent en ligne de compte pour le remboursement. Les indications nouvelles des autres médicaments ne

sont pas automatiquement remboursées. Dans ce cas, la demande de remboursement pour une nouvelle indication thérapeutique doit être introduite auprès de l'instance compétente et peut résulter dans une révision à fond de la remboursabilité du produit entier, ce qui peut inclure une perte de la remboursabilité.

Tableau 4: La prévalence de la prescription AMM d'antipsychotiques selon les principales catégories de diagnostic (25 de 103 catégories) en Belgique (2008 + 2009) (> 15.000 prescriptions).

Diagnostic principal (code de l'Organisation mondiale de la Santé)	Prescriptions	Antipsychotique avec indication reconnue
Antipsychotiques (N5A)	3.700.614	
Schizophrénie, troubles schizotypiques et troubles délirants (F20-F29)	931.001	TOUS LES ANTIPSYCHOTIQUES
Troubles de l'humeur (affectifs) (F30-F39)	868.672	ABILIFY,CLOPIXOL,FLUANXOL, INVEGA,RISPERDAL, SEROQUEL,ZYPREXA
Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes (F40-F48)	301.323	DOGMATIL,ORAP
Symptômes et signes relatifs à la connaissance, la perception, l'humeur et le comportement (R40-R46)	289.737	DIPIPERON,HALDOL,RISPERDAL(R46 ⁴), FRENACTIL(R40 ⁵), CLOPIXOL,DOGMATIL,FLUANXOL, IMPROMEN,LEVOPRAID(R44 ⁶)
Affections épisodiques et paroxystiques (G40-G47)	220.093	DIPIPERON (G47.2 ⁷ chez les psychotiques)
Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte (F60-F69)	186.700	---
Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques (F00-F09)	113.807	HALDOL
Autres affections dégénératives du système nerveux (G30-G32)	64.514	---
Sujets ayant recours aux services de santé pour d'autres motifs (Z70-Z76)	60.594	---
Troubles du développement psychologique (F80-F89)	59.756	---
Maladies de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum (K20-K31)	54.827	---
Maladies hypertensives (I10-I15)	44.691	---
Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives (F10-F19)	42.999	DIPIPERON, TIAPRIDAL
Symptômes et signes généraux (R50-R69)	41.984	---
Autres maladies de l'intestin (K55-K63)	30.162	---
Retard mental (F70-F79)	26.679	BURONIL, DIPIPERON, RISPERDAL
Maladies de l'oreille interne (H80-H83)	24.124	---
Maladies chroniques des voies respiratoires inférieures (J40-J47)	20.750	---
Effets de causes externes, autres et non précisés (T66-T78)	19.124	---
Syndromes extrapyramidaux et troubles de la motricité (G20-G26)	19.129	---
Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)	17.595	CLOPIXOL,DIPIPERON, HALDOL,RISPERDAL
Maladies cérébrovasculaires (I60-I69)	17.158	---
Autres formes de cardiopathies (I30-I52)	17.116	---
Sujets ayant recours aux services de santé pour des actes médicaux et des soins spécifiques (Z40-Z54)	16.644	---

4. Responsabilité du médecin prescripteur

Le médecin qui prescrit un médicament en dehors des indications approuvées doit être conscient qu'il devra en assumer la responsabilité. Il est donc important qu'il s'entoure de précautions: s'assurer qu'il n'existe pas de thérapie efficace dans le cadre réglementaire, toujours privilégier l'intérêt du patient, veiller à ce que sa prescription repose sur une base scientifique et en informer clairement le patient (47) et sa personne de confiance.

4. Prescription d'antipsychotiques hors AMM: prévalence

La prescription d'AP hors AMM est largement répandue dans toutes les spécialités de la médecine (1, 22). Plus étonnant encore, ces AP sont de plus en plus prescrits *off-label*. Selon une étude récente, publiée dans la revue *Pharmacoeconomics and Drug Safety* (12), entre 1995 et 2008, les prescriptions d'AP (SGA et neuroleptiques conventionnels, NL) hors AMM aux Etats-Unis ont doublé, passant de 4,4 millions à 9 millions, ce qui représente 60% de la totalité de leurs prescriptions. Selon une autre étude (13), en 2001, 63,62% (21.252 de 33.406) de patients recevaient un AP hors AMM. L'étude récente de Leslie et al. (15) mentionne un pourcentage de 57,6% (214.113 de 372.038) de patients recevant un AP pour des indications non approuvées. Particulièrement les indications hors AMM de la quétiapine (18, 48, 49) et de la rispéridone (15, 18) sont très larges. Les **tableaux 3 et 4** laissent entrevoir la prévalence de la prescription AMM d'AP selon le diagnostic principal, respectivement aux Etats-Unis et en Belgique.

Dans plusieurs cas de prescriptions hors de l'usage approuvé, les raisons évoquées manquent de support scientifique. Walton et al. (48) publiaient une liste de 14 médicaments couramment prescrits, invitant à effectuer rapidement des études pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans une utilisation *off-label*. Le médicament en tête de liste, la quétiapine, était prescrit dans 76% des cas hors de ces indications, sur base de preuves limitées. Radley et al. (14) ont trouvé que 21% (150 millions) de l'ensemble des prescriptions en 2001 se faisaient en dehors des indications reconnues par la FDA. Pour 73% d'entre elles, il n'existait que peu, voire pas de fondement scientifique. Cette proportion était particulièrement élevée pour certaines classes pharmacologiques: 74% pour des antiépileptiques, 60% pour des antipsychotiques et 41% pour des antibiotiques (21). Les essais cliniques ne sont pas ou moins menés sur certaines catégories de patients comme les enfants (50), les femmes enceintes ou les personnes âgées. Ceci explique que la prescription hors AMM soit particulièrement fréquente en pédiatrie, en gériatrie ou en cancérologie. Dans le domaine pédiatrique, la prescription hors AMM d'AP est une pratique notoire (5,

10, 12, 15, 51-55): les chiffres oscillent entre 19,1% (55) et 75,9% (5). Le manque de médicaments approuvés pour les enfants conduit les médecins à prescrire des spécialités pharmaceutiques n'ayant pas obtenu d'AMM ni le label pédiatrique. Le recours aux AP chez les patients déments agités est également une prescription hors AMM très répandue (2)⁸. Selon Chen et al. (13), plusieurs patients n'ont aucune idée de cette réalité et supposent simplement que leur médecin leur fait une prescription approuvée pour leur condition.

Les prescriptions hors AMM des antipsychotiques représenteraient au moins 60% de la totalité des prescriptions. L'utilisation hors AMM des antipsychotiques est particulièrement fréquente chez l'enfant et les patients déments. On estime qu'en pédiatrie, près de 50% des médicaments sont prescrits hors AMM (56).

5. Aspects médico-légaux

5.1. Prescription et utilisation d'un médicament hors AMM

La **prescription et l'utilisation d'un médicament *off-label* est légale (1, 2, 5, 13, 14, 22)**: dès que l'Agence européenne pour l'évaluation des Médicaments (EMA), la *US Food and Drug Administration* (FDA) ou l'autorité nationale approuve un médicament pour toute utilisation indiquée, le médecin peut légalement prescrire le médicament pour différentes conditions et pour les patients des autres groupes d'âge (1, 18, 22). Cependant, cette prescription engage la responsabilité du médecin prescripteur qui devra, s'il y a lieu, prouver avoir respecté les «données acquises de la science». Plus qu'à l'ordinaire, le médecin devra s'assurer de l'information éclairée du patient, concernant les risques d'une part mais peut-être aussi le non-remboursement éventuel du médicament (57, 58). Wilkes et Johns, dans un article paru dans la revue *PLoS Medicine*, soutiennent que les médecins devraient être tenus d'informer les patients sur les risques des traitements médicaux et encore plus quand leur usage n'a pas été approuvé par les autorités (selon les principes du consentement éclairé et de la décision partagée) (1).

En Belgique et ailleurs, la prescription hors AMM n'est donc pas interdite en soi. Cette position est largement partagée par l'ensemble de la communauté internationale, au point par exemple que la Hongrie, qui est l'un des rares pays pour lesquels la prescription hors AMM est interdite, vient d'engager une procédure en vue de la légaliser (17, 37). En Belgique, selon l'avis du Conseil national, «la prescription *off-label* d'un médicament peut se justifier si l'intérêt du patient prime, à savoir si le médicament en question est le meilleur traitement au moment considéré. Néanmoins, cette prescription doit

reposer sur des fondements scientifiques et être conforme à la loi relative aux droits du patient.» Il incombe à tout médecin, selon le Conseil national, d'informer son patient notamment sur les traitements proposés, leur utilité et leurs conséquences: «Le patient ou son représentant doit être informé à propos de la prescription *off-label*, des effets secondaires ainsi que des avantages et inconvénients du médicament. Dans des usages documentés scientifiquement mais non encore confirmés en pratique clinique courante, le patient doit donner son accord.» En matière de prescription hors AMM, cette obligation d'information revêt une importance primordiale. Pour le Conseil national, dans le cadre de la prescription de médicaments *off-label*, le médecin est juridiquement responsable de la prescription. Il doit donc clairement informer le patient du caractère hors AMM de cette prescription, du fait que le médicament n'a pas d'autorisation sur le marché pour l'indication thérapeutique pour laquelle il le prescrit (49). Cependant, selon Paoletti (20), avocat au Barreau de Paris, si, sous prétexte qu'un médicament n'a pas reçu l'AMM, le médecin ne le prescrit pas à son patient, alors qu'il aurait pu améliorer son état de santé ou le guérir, sa responsabilité pourrait également être engagée.

Bruno Flamion, président de la Commission de remboursement des médicaments et professeur de physiologie et pharmacologie à l'Université de Namur, dans l'assemblée annuelle du GBS⁹, soulignait que la prescription de médicaments en dehors des indications reconnues est acceptable lorsqu'elle se justifie sur le plan scientifique, qu'elle apporte un bénéfice démontré et que le patient est correctement informé. De plus, le médecin qui prescrit un médicament hors indication est encore couvert par son assurance responsabilité médicale. Selon Dewallens, avocat et expert en droit de la santé¹⁰, «un médecin qui prescrit un médicament légal et enregistré est couvert par l'assurance, même s'il en fait un usage qui ne correspond pas à ce qui figure sur la notice et que le médicament n'est pas reconnu dans cette indication». Si les choses tournent mal, la responsabilité du médecin sera toutefois engagée s'il s'avère qu'il ne s'est pas comporté comme l'aurait fait un confrère normalement scrupuleux dans les mêmes circonstances. «Le médecin serait en effet bien inspiré d'informer soigneusement le patient des risques liés à cette utilisation et qui ne sont pas, par définition, repris dans la notice», ajoute Dewallens. «Il existe un risque accru de voir la responsabilité du praticien engagée, mais ce risque est bel et bien assuré, sauf, évidemment, dans les cas où l'utilisation hors notice fait l'objet d'une interdiction légale» (59).

5.2. Promotion d'un médicament hors AMM

La promotion de médicaments hors de leurs

indications enregistrées est illégale (5, 14, 60-62). En 2009, la firme pharmaceutique Eli Lilly a été lourdement condamnée (1,415 milliard de dollars) aux Etats-Unis pour la promotion hors AMM de l'olanzapine (63). En 2010, AstraZeneca a versé une amende de 520 millions de dollars suite à la promotion hors AMM de la quétiapine (60).

En Belgique, ou en Europe, la promotion des médicaments est strictement réglementée, non seulement lorsque la publicité est faite à destination du public, mais aussi à l'égard des professionnels de la santé. Quel que soit le destinataire de la publicité, celle-ci ne saurait être faite sur des éléments autres que ceux figurant dans les éléments résultant des données de l'AMM. Selon l'article 87 de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du Conseil, «*tous les éléments de la publicité d'un médicament doivent être conformes aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit*». On entend par publicité «*toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments*». Cette publicité comprend en particulier la publicité pour les médicaments auprès du public ou des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, la visite des délégués médicaux auprès de personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, la fourniture d'échantillons et le parrainage de réunions promotionnelles ou de congrès scientifiques auxquels participent des personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments, et notamment la prise en charge de leurs frais de déplacement et de séjour à cette occasion. Autrement dit, toute promotion des indications hors AMM d'un médicament qui serait faite par les visiteurs médicaux d'un laboratoire pharmaceutique, ou par le biais de séminaires financés par le laboratoire, contreviendrait aux règles de la publicité. La publicité pour les médicaments soumis à prescription restreinte à l'attention du grand public est toujours interdite. Cependant, selon l'article 86(2) de la directive 2001/83/CE, la publicité ne contient pas: «*la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier, les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de vente et aux listes de prix pour autant que n'y figure aucune information sur le médicament, les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence, même indirecte, à un médicament*». Le «Département des Affaires Médicales» d'une entreprise pharmaceutique peut répondre seulement aux questions «non sollicitées» concernant des médicaments hors AMM.

6. Etudes scientifiques d'efficacité et de sécurité concernant l'utilisation off-label des antipsychotiques

6.1. Off-label chez les adultes

Si la prescription hors AMM d'AP est commune, elle est toutefois relativement mal étudiée et documentée dans la pratique des soins de santé (2, 7, 12, 18). Les preuves scientifiques sont de qualité insuffisante, du fait de cohortes trop restreintes ou d'un manque de rigueur méthodologique (2, 10, 19). Le **tableau 5** laisse entrevoir le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature traitant de l'efficacité des SGA dans des indications hors AMM. Ces preuves sont issues d'études cliniques systématiques, telles que des études contrôlées randomisées en double aveugle, des méta-analyses et des revues systématiques. Le tableau 5 est basé sur la plus récente analyse de l'AHRQ *Effective Health Care Programme* (5), représentant le premier effort fédéral américain significatif de comparaison et de publication de conclusions. En général, peu d'éléments de preuves viennent appuyer le bien-fondé d'une utilisation des SGA pour des indications autres que celles officiellement approuvées, et ce même si de nombreux cliniciens continuent à les utiliser.

En général, les études ont démontré une faible efficacité des antipsychotiques prescrits chez des personnes âgées démentes. De plus, les risques de décès, d'accident vasculaire cérébral, de problèmes neurologiques, de troubles cognitifs et de gain pondéral sont accrus.

6.1.1. Démence

Selon les enquêtes épidémiologiques, entre 20% et 52,6% (32,9% en Belgique) (64) des patients âgés, hospitalisés en long séjour pour une démence, se trouvent sous traitement antipsychotique pour des durées qui se chiffrent non pas en semaines mais en années (64-74). Les situations cliniques étant à l'origine de la prescription d'AP sont d'une part les troubles du comportement (cris, agitation, agressivité, déambulation, hallucination, opposition, troubles du rythme veille-sommeil) et, d'autre part, des épisodes aigus de confusion (73, 74). Cependant, l'efficacité des AP chez les personnes âgées démentes s'avère être peu marquée. Une analyse récente, produite par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) *Effective Health Care Programme*, montre un effet statistiquement significatif mais faible pour la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole [taille de l'effet («*effect size*») de 0,12 à 0,20] dans le traitement des symptômes de démence tels que l'agitation et la psychose (5).

Plusieurs études ont montré que l'utilisation d'AP chez les personnes âgées ayant reçu un diagnostic de «démence» peut conduire à des problèmes graves tels que des accidents vasculaires cérébraux ou une augmentation du risque de mortalité (75-86). Rochon et al. (87), dans une étude de cohorte rétrospective, ont évalué l'ensemble des effets indésirables sévères des AP prescrits à des personnes âgées démentes (20.682 personnes démentes vivant au domicile et 20.559 institutionnalisées), dans les 30 jours suivant l'initiation du traitement. Par rapport au groupe placebo, la prise d'un SGA (olanzapine, rispéridone ou quétiapine) multipliait le risque d'effet indésirable sévère par 3,2 (IC à 95% de 2,77 à 3,68) avec une fréquence de 0,3% pour les effets extrapyramidaux, 1,2% pour les chutes avec fracture de hanche, 0,7% pour les AVC et 2,7% pour les décès. La prise d'un neuroleptique classique multipliait le risque d'effet indésirable sévère par 3,8 (IC à 95% de 3,31 à 4,39), avec une fréquence de 0,2% pour les effets extrapyramidaux, 1,2% pour les chutes avec fracture de hanche, 0,6% pour les AVC et 4,6% pour les décès. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées montrait une augmentation du risque de décès (OR = 1,54 versus placebo) sur une durée de 6 à 12 semaines lors de l'administration d'un AP chez des personnes âgées démentes (81). L'étude de Ballard et al. (n = 165, âge moyen 85 ans), avec suivi à plus long terme (jusque 4 ans), confirmait ce risque accru. Dans cette étude, la mortalité à 12 mois était plus élevée dans le groupe recevant des antipsychotiques (neuroleptiques classiques ou rispéridone) que dans le groupe placebo (30% versus 23%). A 24 mois, la différence de mortalité entre les deux groupes était encore plus prononcée (71% versus 46%; p < 0,05) (86).

L'aggravation des déficits cognitifs des patients Alzheimer constitue un risque supplémentaire associé aux SGA (73). Une ré-analyse des données de l'étude CATIE-AD (88) (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness - Alzheimer's Disease Study*) (n = 421) a montré que l'administration, pendant au moins 2 semaines, de SGA (rispéridone, olanzapine et quétiapine) versus placebo à des patients présentant une maladie d'Alzheimer avec psychose ou agitation/agressivité aggrave le déficit cognitif de 2,46 points en moyenne (p = 0,004), soit l'équivalent d'une année d'évolution spontanée. La taille relativement réduite de l'échantillon n'a pas permis d'évaluer les différences entre les trois antipsychotiques, ni de déterminer la permanence du déclin cognitif ou sa limitation à leur administration en phase aiguë. En tout cas, ces résultats renforcent la recommandation d'une utilisation très sélective des AP chez les patients démentes et d'une limitation de la durée du traitement (73).

Tableau 5: Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature concernant l'efficacité des SGA dans des indications hors AMM (selon 5).

	Aripiprazole	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone	Ziprasidone
Anxiété - trouble de l'anxiété généralisée - phobie sociale	0 0	- +	++ -	- 0	- 0
Syndrome d'hyperactivité et du déficit d'attention - sans troubles concomitants - enfants présentant un trouble bipolaire - enfants présentant un retard mental	0 - 0	0 0 0	0 0 0	+ 0 +	0 0 0
Démence - globalement - psychose - agitation	++ + +	+ +/- ++	+ +/- +/-	++ ++ ++	0 0 0
Dépression - dépression majeure, traitement adjuvant des SSRI ou SNRI - dépression majeure, monothérapie	++ 0	+ -	++ ++	++ 0	+ 0
Troubles alimentaires	0	--	-	0	0
Insomnie	0	0	-	0	0
Trouble obsessionnel compulsif - traitement adjuvant des SSRI - traitement adjuvant de citalopram	0 0	+ 0	-- +	++ +	- 0
Trouble de la personnalité - borderline - schizotypique	+ 0	+/- 0	+ 0	0 +/-	- 0
Syndrome de stress post-traumatique	0	+/-	+	++	0
Abus de substance - alcool - cocaïne - méthamphétamine - traitement par la méthadone	-- 0 - 0	- - 0 0	- 0 0 0	0 - 0 -	0 0 0 0
Syndrome de Gilles de la Tourette	0	0	0	+	-

0: pas d'études; --: évidence modérée ou forte de l'inefficacité du traitement; -: évidence faible ou très faible de l'inefficacité du traitement; +/-: résultats divergents; +: évidence faible ou très faible de l'efficacité du traitement; ++: évidence modérée ou forte de l'efficacité; SSRI: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; SNRI: inhibiteurs combinés de la recapture de sérotonine-norépinéphrine

6.1.2. Dépression

Septante pour cent des sujets environ souffrant d'un épisode dépressif majeur n'atteignent pas la rémission après 6 semaines sous un premier traitement (89). L'hypothèse dopaminergique et sérotoninergique, commune à la dépression et aux symptômes négatifs de la schizophrénie, procure une base rationnelle à l'utilisation des SGA dans cette indication. Les SGA ont montré un effet bénéfique sur les symptômes négatifs de la schizophrénie, souvent difficiles à différencier de ceux de la dépression. De plus, l'antagonisme du récepteur 5-HT_{2C} exercé par certains de ces AP suggère que leur association à un SSRI (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) potentialise l'action antidépressive (90).

Les antipsychotiques sont souvent utilisés en ajout lors d'épisodes dépressifs de la dépression majeure à réponse sous-optimale au traitement antidépresseur. Cependant, en Europe, seule la quétiapine est autorisée par l'EMA comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant

un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (91, 92).

Des méta-analyses ont démontré que les SGA sont des médicaments efficaces en appoint lors de troubles dépressifs majeurs (90, 93, 94), associés cependant à un risque accru d'arrêt de traitement en raison de leurs effets indésirables (90, 93, 95). Très souvent, ce traitement combiné améliore plus rapidement les troubles dépressifs que les SSRI en monothérapie. Selon l'analyse de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Effective Health Care Programme, l'utilisation de la rispéridone (96-100), de la quétiapine (101-106) et de l'aripiprazole (107-112) comme traitement adjuvant peut être utile aux patients ne tirant aucun bénéfice des SSRI ou des SNRI. La quétiapine est également cliniquement efficace en monothérapie (113-117) (voir **Tableau 5**).

6.1.3. Troubles anxieux

Les antidépresseurs et les anxiolytiques (essen-

tiellement les benzodiazépines) sont les plus couramment utilisés pour le traitement de l'anxiété et des troubles anxieux. Cependant, les antipsychotiques de première ou deuxième génération sont parfois aussi utilisés en monothérapie ou comme traitement adjuvant lors d'anxiété sévère (118).

6.1.3.1. Trouble obsessionnel compulsif

Les SSRI sont le traitement de choix du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Cependant, de nombreux patients (40-60%) n'y sont que partiellement répondeurs (119-122). En cas de résistance, certains AP sont utilisés en association aux SSRI. En traitement adjuvant, ils semblent particulièrement utiles au soulagement des tics ou de la maladie de Gilles de la Tourette (119, 121, 123, 124). L'halopéridol et le pimozide peuvent modestement réduire les symptômes du trouble obsessionnel compulsif (119, 121, 123). La rispéridone a fait montre d'une action bienfaisante toutefois limitée (4, 119, 120, 122, 125-128). Selon l'analyse de l'Agency for Healthcare Research and Quality

(AHRQ) *Effective Health Care Programme*, pour les patients ne tirant pas de bénéfices suffisants des SSRI, l'ajout de rispéridone peut être utile. Globalement, les patients atteints de TOC résistants possèdent sous rispéridone 3,9 fois plus de chances d'atténuation symptomatique (i.e., une réduction de 25 à 35% du score YBOCS¹¹) que sous placebo (5).

6.1.3.2. Syndrome de stress post-traumatique
Les SSRI sont considérés comme les médicaments de première intention du Syndrome de Stress Post-Traumatique (PTSD) (129, 130). Cependant, plus de 40% des patients en états de stress post traumatique sont résistants au traitement (129).

Selon une étude de Leslie et al. (8, 18), en 2007, 19,4% (de 361.929) des vétérans ayant un trouble de stress post-traumatique recevaient un antipsychotique. Une méta-analyse (129) et deux revues systématiques (5, 131) ont montré un effet modéré de la rispéridone et de la quétiapine sur les symptômes liés au PTSD. Cependant, selon une nouvelle étude randomisée de grande envergure publiée dans le JAMA (130), la rispéridone n'en réduit pas la sévérité globale. Dans cette étude (n = 247) de six mois, la rispéridone ne soulageait pas mieux qu'un placebo les patients souffrant à long terme de la maladie ou manifestant des symptômes résistants aux anti-dépresseurs. La rispéridone ne surpassait le placebo ni dans la réduction de l'ensemble des symptômes, ni dans la diminution de l'anxiété et de la dépression, ni dans l'amélioration de la qualité de vie. Les chercheurs ont également constaté que la rispéridone a été associée à des effets secondaires tels que le gain de poids et la somnolence.

6.1.3.3. Autres troubles anxieux

Selon l'analyse de l'AHRQ *Effective Health Care Programme* (5), à l'exception du trouble anxieux généralisé, il n'existe à ce jour aucune évidence suffisante à l'utilisation des AP dans le traitement de l'anxiété et des autres troubles anxieux. Seule la quétiapine peut être efficace en monothérapie dans l'anxiété généralisée (5) (voir **Tableau 5**). Lorenz et al. (132) ont revu la littérature concernant l'efficacité et la sécurité des SGA en cas de résistance à toute autre forme de traitement d'anxiété généralisée. Bien que les données leur attribuent une certaine efficacité en tant qu'adjuvant, les auteurs soulignent la nécessité d'études plus larges.

6.1.4. Abus de substance

Plusieurs revues suggèrent l'éventuelle utilité des SGA dans le traitement de la toxicomanie (133) lors de la prééminence de symptômes psychotiques ou dépressifs. Les mécanismes neurobiologiques suggèrent qu'ils pourraient également soulager la toxicomanie sans comorbidité psychotique. En effet, le sys-

Le nombre des prescriptions d'AP destinées aux enfants et aux adolescents a augmenté fortement au cours des deux dernières décennies. En dépit de cette augmentation, les données sur l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments sont limitées.

tème dopaminergique mésolimbique joue un rôle majeur dans la médiation des effets de récompense des substances psychotropes (134). Cependant, il n'y a actuellement aucune évidence probante supportant l'usage des antipsychotiques dans le traitement de la dépendance à la cocaïne (rispéridone, olanzapine et halopéridol) (5, 135), aux amphétamines (rispéridone et aripiprazole) (136) ou à l'héroïne (137). Récemment, des résultats positifs de traitement de dépendance à la cocaïne sous aripiprazole (138, 139) ont été publiés. Quant aux troubles liés à l'utilisation d'alcool, hormis quelques études probantes pour l'aripiprazole (140, 141) et la quétiapine (142, 143) faisant état d'une diminution de la dépendance, la plupart n'ont rapporté à ce jour que des résultats négatifs.

6.1.5. Trouble de la personnalité: borderline

Les SGA, combinant des propriétés sérotoninergiques et dopaminergiques, semblent offrir de larges opportunités dans le traitement du

trouble borderline. Le but principal du traitement du trouble vise la réduction de la sévérité des symptômes aigus dans divers domaines (comportements impulsifs, agressivité, perception cognitive, symptômes affectifs) (144-147). En cas de perte de contrôle, de trouble du comportement sévère et impulsif ou d'idées de référence, de faibles doses d'AP peuvent être ajoutées aux SSRI en vue d'améliorer et d'accélérer la réponse au traitement. Dans de récentes études, l'aripiprazole (148, 149) et l'olanzapine (150-152) à dose faible, voire modérée, ont été employés avec un certain succès pour la prise en charge des comportements impulsifs agressifs (146, 147) et des symptômes affectifs (146). Une méta-analyse récente de Vita et al. a démontré que les AP pourraient être efficaces dans le traitement de la dysrégulation affective, du comportement impulsif et des symptômes cognitivo-perceptuels (153). Cependant, bien que les AP soient depuis longtemps utilisés pour tenter de contrôler l'agressivité et l'impulsivité des patients borderline, l'évidence de leur utilisation reste à ce jour faible (5, 145, 154, 155). En outre, la nature persistante et récurrente des symptômes de ce type de trouble nécessite souvent une poursuite de la pharmacothérapie. Or celle-ci, même à faible dose, peut induire à long terme chez ces patients d'importants effets secondaires neurologiques ou métaboliques (154).

Tableau 6: Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature concernant l'efficacité des SGA chez les enfants (selon 160, 161).

Symptômes	Niveau de preuve
Troubles envahissants du développement	
Symptômes de l'autisme	Faible
Impression clinique globale	Faible
Symptômes obsessionnels compulsifs	Faible
ADHD et troubles du comportement perturbateur	
Agressivité	Faible
Anxiété	Faible
Trouble du comportement	Modéré
Impression clinique globale	Modéré
Trouble bipolaire	
Impression clinique globale	Modéré*
Dépression	Faible
Symptômes de la manie	Faible
Schizophrénie	
Impression clinique globale	Faible ou Modéré*
Symptômes positifs et négatifs	Faible ou Modéré*
Syndrome de Gilles de la Tourette	
Tics	Modéré

*Modéré vs placebo

6.2. Off-label chez l'enfant

On assiste en pédopsychiatrie au cours des deux dernières décennies, à une énorme augmentation de l'utilisation d'AP (156-161). A l'instar de la clinique générale en pédiatrie, ces médicaments sont le plus souvent prescrits hors AMM. Selon une étude récente (15), la prescription hors AMM d'AP pour les moins de 21 ans s'élève à 75,9%.

Cooper et al. citent une fréquence globale de prescription d'AP aux Etats-Unis quintuplée en six ans de 8,6 sur 1.000 enfants à 39,4 en 2001-2002. Plus de la moitié (53%) des prescriptions concernent des troubles comportementaux ou affectifs (157). En 2004, une étude similaire de Cooper a révélé qu'entre 1996 et 2001, la proportion d'enfants nouvellement placés sous AP a augmenté de 23 pour 10.000 enfants à 45 pour 10.000 [ratio d'incidence ajusté (*adjusted incidence rate ratio*) = 1,98, 95% IC: 1,82-2,16] (162). Selon une étude d'Olson et al. (158), aux Etats-Unis, le nombre de visites ambulatoires de soins de santé au cours desquelles les patients âgés de 0 à 20 ans ont reçu des AP a été multiplié par six entre 1993 et 2002, passant d'une moyenne annuelle de 201.000 en 1993 à 1.224.000 en 2002. Les diagnostics relevés comprenaient des troubles de comportement perturbateur (37,8%), des troubles de l'humeur (31,8%), un trouble envahissant du développement ou l'arriération mentale (17,3%) et enfin les troubles psychotiques (14,2%).

Bien que les particularités liées à l'âge doivent susciter une vigilance toute particulière dans l'utilisation et le choix de ces traitements et bien que la majorité de ces médicaments ne disposent pas d'AMM en dessous de l'âge de 10 ans (161), ils sont fréquemment employés

chez des très jeunes patients d'un âge inférieur. Par exemple, en 2007, au Canada, 12% de toutes les prescriptions d'AP par des pédopsychiatres étaient destinées aux enfants de moins de 9 ans (163). Ces taux d'utilisation d'AP aux Etats-Unis dépassent ceux observés en Europe (164, 165).

En pédiatrie, les AP sont utilisés pour le traitement de nombreuses pathologies, y compris la schizophrénie, le trouble bipolaire, l'autisme, le trouble envahissant du développement, les troubles du comportement perturbateur (y compris le trouble de conduite et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité), la déficience développementale et le syndrome de Gilles de la Tourette (159). Bien que les AP soient fréquemment prescrits chez les enfants, la littérature scientifique comporte un nombre d'études beaucoup moins élevé que dans les populations adultes (particulièrement pour les troubles du comportement sans retard mental et les schizophrénies à début précoce) (24). Les preuves de l'efficacité des NL et des SGA sont limitées (160, 161). De plus, des données récentes suggèrent que les enfants et les adolescents seraient plus sensibles que les adultes à certains effets indésirables, en particulier la prise de poids, la somnolence, le syndrome métabolique et l'hyperprolactinémie (159-161, 166). Seida et al. (160, 161) ont analysé les données concernant l'efficacité et la sécurité de tous les NL et SGA chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes âgés de moins de 24 ans dans différents troubles psychiatriques et comportementaux. Cette importante revue comprenait 62 études randomisées, deux études non randomisées et 17 études de cohorte. Nonante pour cent (N = 56) des études

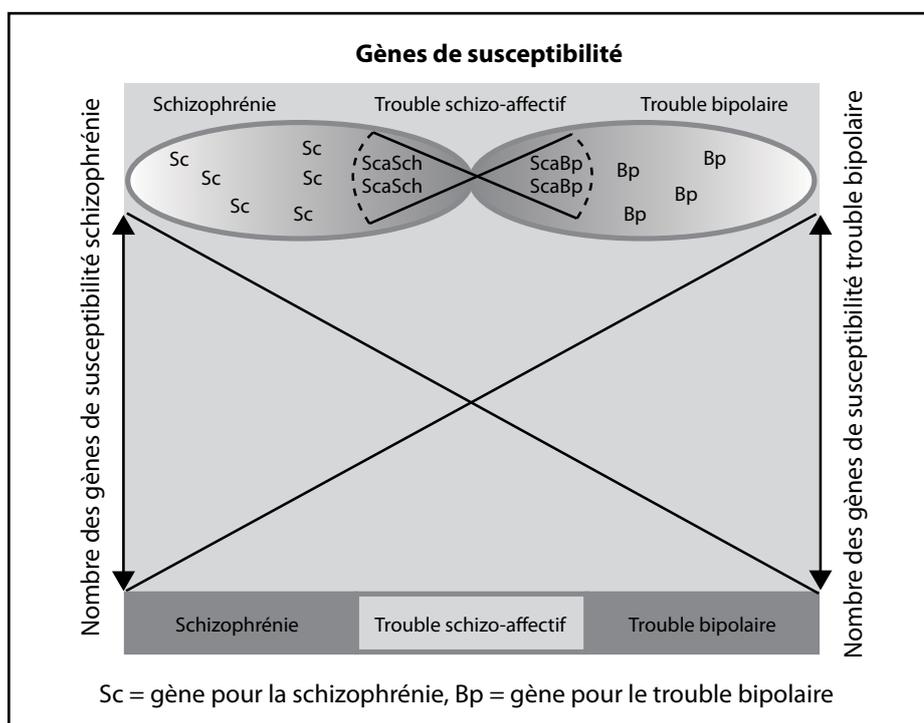
randomisées et les deux études non randomisées avaient un risque de biais élevé. Septante-huit pour cent des études étaient financées par l'industrie pharmaceutique. Dans la plupart des comparaisons, la qualité de la preuve était «faible ou insuffisante», en particulier celles comparant NL vs SGA, et NL vs d'autres NL. Des preuves de qualité modérée ont seulement été observées dans les comparaisons avec un placebo. Les SGA y montraient une amélioration plus importante des symptômes du comportement dans l'ADHD et les troubles du comportement perturbateur, des symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie et des tics sévères dans le syndrome de Gilles de la Tourette, une amélioration des scores de l'échelle CGI dans l'ADHD et les troubles du comportement perturbateur, la schizophrénie et le trouble bipolaire (voir **Tableau 6**). Comme attendu, les AP de seconde génération avaient un risque d'effets indésirables plus important que le placebo. Les auteurs ont trouvé des preuves de qualité modérée montrant que l'olanzapine entraînait plus de dyslipidémie et de prise de poids, mais moins d'événements liés à la prolactine que la rispéridone, tandis que l'olanzapine entraînait une plus grande prise de poids que la quétiapine. La qualité de vie liée à la santé, les performances sociales et scolaires ainsi que les implications juridiques ont rarement été évaluées.

Dans cette population, plus encore que chez l'adulte, l'évaluation et la prise en compte du rapport bénéfices/risques sont donc essentielles. Des études importantes incluant des populations pédiatriques et des adolescents sont absolument nécessaires et devront s'effectuer sur de longues durées (160). La durée de l'étude est un facteur primordial car, dans certaines indications (24), ces jeunes patients peuvent être amenés à prendre ces traitements pendant de nombreuses années encore.

7. Discussion

La prescription *off-label* est loin d'être rare, du fait de l'existence de groupes de populations non investigués lors des études d'enregistrement: essentiellement les enfants, les personnes âgées souffrant de nombreuses comorbidités, les femmes enceintes, les maladies orphelines et les troubles de comportement sans diagnostic clair, associés ou non au retard mental. La prescription *off-label* pour ces patients est souvent inéluctable, seule possibilité d'un traitement nécessaire.

La prescription *off-label* est loin d'être insignifiante chez l'adulte. Ainsi, une étude française relate un taux de prescription de 23%, lors d'une journée d'hospitalisation type en



hôpital général. Parmi tous les patients inclus dans l'étude, 70% d'entre eux avaient bénéficié d'au moins un *off-label*. Les raisons de ces prescriptions sont diverses. Les médicaments officiellement approuvés peuvent être rares ou inexistant dans un type d'indication, les posologies différentes des recommandations initiales et enfin, la pratique médicale et les demandes des patients évoluent plus rapidement que les dispositions réglementaires. La prescription *off-label* permet ainsi d'échapper aux contraintes du temps nécessaire à l'enregistrement de l'indication.

Il s'agit du temps attribué au développement scientifique, sachant qu'une médication demande quinze à seize ans avant de pouvoir être scientifiquement élaborée. Il s'agit aussi du temps de l'enregistrement, du délai de remboursement, de la recommandation académique et de la mise sur le marché.

Il existe une deuxième contrainte: l'entrave à la créativité clinique amenant à devoir se contenter d'une prescription dans le créneau étroit de l'enregistrement, enregistrement qui lui-même est limité dès le départ, puisqu'une firme ne proposera qu'une et non plusieurs indications à la fois pour des raisons économiques.

La firme pharmaceutique s'orientera vers les «*blockbusters*», c'est-à-dire des indications économiquement porteuses, au risque de délaissier les indications périphériques, terrain privilégié des *off-label*.

Par contre, le label donne aux prescripteurs une

sécurité, du fait des multiples analyses et études cliniques qui conduisent à l'enregistrement officiel.

Afin de diminuer le nombre et le coût de ces contraintes de label, nous suggérons une reconnaissance basée sur l'efficacité et la sûreté d'un mode d'action pharmacologique tel que l'action neuromodulatrice agoniste d'une molécule sérotoninergique. La majorité de la pharmacopée du SNC s'adresse de nos jours à 4 systèmes principaux de neurotransmission (sérotoninergique, noradrénergique, dopaminergique, gabaergique).

Par conséquent, la reconnaissance d'une activité par classe médicamenteuse et par système neuromodulateur permettrait d'éviter les innombrables répliques d'études cliniques dispendieuses et chronophages. A titre exemplatif de notre proposition, faut-il multiplier à l'envi les reconnaissances d'indication pour l'anxiété et toutes les comorbidités inhérentes telles que PTSD, attaques de panique, anxiété généralisée, alors qu'elles sont toutes inhérentes au système et par conséquent à la classe sérotoninergique?

En fait, la labellisation actuelle convient au modèle catégoriel, mais elle ne conviendra peut-être plus au modèle transitionnel¹² (voir le schéma explicatif, page 17).

En faveur de la créativité clinique, soulignons la thématique des effets connexes, taxés au

départ de secondaires, qui ultérieurement se révéleront être l'objectif thérapeutique premier. Il en va ainsi du sildénafil, découvert via la mise au point d'une molécule qui se voulait initialement hypotensive, tout comme le minoxidil.

C'est également le cas du topiramate, à la fois antimigraineux, antiépileptique, stabilisateur de l'humeur et antipondéral, pour lequel seul le côté antimigraineux a été retenu d'abord, ou de la trazodone, commercialisée à 10mg au départ comme anxiolytique, qui s'est vue reconnue par après et commercialisée en tant qu'antidépresseur pour se voir finalement prescrite comme hypno-inducteur, etc.

8. Conclusion

La démarche médicale reste extensive par rapport aux contraintes du label. Rappelons que le médecin, prescripteur dans une indication non reconnue, est couvert par l'assurance responsabilité civile médicale. Selon un avocat et expert de droit de la santé, «*un médecin qui prescrit un médicament légal et enregistré est couvert par l'assurance, même s'il en fait un usage qui ne correspond pas à ce qui figure sur la notice et que le médicament n'est pas reconnu dans cette indication*» (59). Le risque est donc assuré, bien que la responsabilité engagée est plus élevée qu'avec un traitement ordinaire (*in-label*).

Notes

1. *Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)*
2. Cependant, l'outil principal, et le plus fiable, de production de données probantes durant ces phases (les études randomisées) est insensible à certaines données pourtant fondamentales pour le jugement clinique: les données contextuelles se rapportant à l'individualité des patients. Lorsqu'elles sont bien faites et que les cas cliniques sont appropriés, les études d'observation donnent aussi des résultats fiables et valides.
3. Le traitement par le ranibizumab coûte 1.471 euros par traitement en injection intraoculaire. Le traitement par le bevacizumab 13 à 38 euros seulement.
4. Hygiène personnelle très défectueuse, apparence personnelle bizarre, comportement étrange et inex-

- plicable, suractivité, lenteur et manque de réactivité, caractère soupçonneux et évasif, inquiétude et préoccupation exagérées pour les événements sources de tension, prolixité et détails masquant les raisons de la consultation et gênant le contact, autres symptômes et signes relatifs à l'apparence et au comportement.
5. Somnolence, stupeur et coma
6. Autres symptômes et signes relatifs aux sensations et aux perceptions générales
7. Troubles du cycle veille-sommeil
8. En Europe, seule la rispéridone est indiquée pour l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer.
9. Groupement des Unions Professionnelles Belges de Médecins Spécialistes.

10. *Voorzitter van de Vlaamse Vereniging voor Gezondheidsrecht en bestuurder van het Studiecentrum voor Gezondheidsrecht.*
11. *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*
12. La Recherche Transitionnelle est le chaînon manquant entre la Recherche Fondamentale et la Recherche Clinique. Elle permet d'accélérer l'application des recherches les plus récentes au bénéfice du patient. Elle assure le continuum entre la recherche et les soins et permet aux patients de bénéficier plus rapidement des innovations diagnostiques et thérapeutiques. Aujourd'hui, les grands progrès sont en partie dus à une meilleure connaissance de la génomique et de la biologie. Ceci permet une meilleure classification des pathologies et le développement de traitements mieux ciblés pour le patient.

Références

1. Wilkes M, Johns M. Informed consent and shared decision-making: a requirement to disclose to patients off-label prescriptions. *PLoS Med* 2008;5(11):e223.
2. Kamble P, Sherer J, Chen H, Aparasu R. Off-label use of second-generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents. *Psychiatr Serv* 2010;61(2):130-6.
3. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3(1):4.
4. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(12):1359-69.
5. Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2011.
6. Weiss E, Hummer M, Koller D, Pharmd, Ulmer H, Fleischhacker WW. Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):695-8.
7. Rijcken CA, Boelema GJ, Slooff CJ, Beuger PJ, Tanja TA, de Jong-van den Berg LT. Off-label use of antipsychotics in the community pharmacy: the sex differences. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(5):187-91.
8. Kuehn BM. Questionable antipsychotic prescribing remains common, despite serious risks. *JAMA* 2010;303(16):1582-4.
9. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001;35(3):187-91.
10. Scheltema Beduin A, de Haan L. Off-label second generation antipsychotics for impulse regulation disorders: a review. *Psychopharmacol Bull* 2010;43(3):45-81.
11. Zhornitsky S, Potvin S, Motesshafi H, Dubreucq S, Rompré PP, Stip E. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(4):183-92.
12. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2011;20(2):177-84.
13. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):972-82.
14. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1021-6.
15. Leslie DL, Rosenheck R. Off-label use of antipsychotic medications in medicaid. *Am J Manag Care* 2012;18(3):e109-17.
16. <http://www.ordomedic.be/fr/conseil-national/conseil-national/>
17. Weynants L, Schoonderbeek C. Off-label Use and Promotion: Risks and Potential Liability. http://www.lifesciences.nautadutilh.com/html/life_sciences_articles.html.
18. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv* 2009;60(9):1175-81.
19. Larrayadiéu A, Abellan van Kan G, Piau A, et al. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities: a cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing* 2011;40(3):368-75.
20. Paoletti O. La prescription hors AMM. *Neurologies* 2003;6: 46-9.
21. Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358(14):1427-9.
22. Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS One* 2008; 3(9): e3150.
23. Vermeulen AJM. Het zelfbeschikkingsrecht bij het off-label voorschrijven van medicamenten?! Een onderzoek omtrent de vraag: welke criteria uit de WMO kunnen overgenomen worden ter versterking van het zelfbeschikkingsrecht van de patiënt, inzake het off-label voorschrijven van medicamenten. *Scriptie voor het behalen van Master Rechtsgeleerdheid, accent privaatrecht.*
24. Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012;60:12-9.
25. Everaert E, Neyns B, Joosens E, Strauven T, Branle F, Menten J. Temozolomide for the treatment of recurrent supratentorial glioma: results of a compassionate use program in Belgium. *J Neurooncol* 2004;70(1):37-48.
26. Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* 1997;157(16):1857-62.
27. Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Advies nr.47 van 9 maart 2009 betreffende de ethische implicaties van de wetgeving over programma's voor gebruik van geneesmiddelen in schrijvende gevallen (compassionate use) en over medische noodprogramma's (medical need). Vraag om advies van 27 juni 2007, van de Heer Marc Bogaert, Voorzitter van de commissie voor medische ethiek van het AZ Sint-Lucas Gent.
28. http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/orphan_drugs/
29. Fonds Maladies Rares et Médicaments Orphelins. Recommandations et propositions de mesures en vue du Plan belge pour les Maladies Rares. Un programme cadre d'actions politiques intégrées et globales portant sur les aspects de santé et sociaux pour les patients souffrant de maladies rares. 2010.
30. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf
31. RIZIV. Infobox RIZIV. Wegwijzer naar de reglementering voor de apotheker. 2011.
32. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl = pages/home/Home_Page.jsp&mid =
33. <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/general-information/general/index.htm#national>.
34. <http://www.fagg-afmps.be/>
35. Pediatric Research Equity Act of 2007 (PREA)(H.R. 3580-45,46). In: One hundred tenth congress of the United States of America. At the first Session. City of Washington, 2007.
36. Wekselman K, Stoltman WP, Joiner P. Waivers and deferrals under the Pediatric Research Equity Act. August 1, 2009. <http://license.icopyright.net/user/viewFreeUse.act?fluid = MTY0ODkyODU%3D>.
37. Laude A. Dans la tourmente du Mediator: prescription hors AMM et responsabilités. *Recueil Dalloz*, 2011 - n°4 (pp 253-8).
38. Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010. *J Manag Care Pharm* 2010;16(8):629-39.
39. Zou L, Lai H, Zhou Q, Xiao F. Lasting controversy on ranibizumab and bevacizumab. *Theranostics* 2011;1:395-402.
40. Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 2007;91(9):1244-6.
41. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-72.
42. Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(7):941-8.
43. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.
44. Fong KC, Kirkpatrick N, Mohamed Q, Johnston RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration using a variable frequency regimen in eyes with no previous treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(8):748-55.
45. Pollack A. Five More Reports of Avastin Injections Causing Blindness. *The New York Times* 2011, September 1.
46. Recommendations for a Coordinated Action to Stimulate, Measure and Valorise Pharmaceutical Innovation – Background Report for the Ministerial Conference of 23-24 September 2010, 2 July 2010, page 25 et 46.
47. J.P.V. Med Medica. 103 juin-juillet 2011.
48. Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy* 2008;28(12):1443-52.
49. Glue P, Gale C. Off-label use of quetiapine in New Zealand--a cause for concern? *N Z Med J* 2011;124(1336):10-13.
50. Penfold RB, Kelleher KJ, Wang W, Strange B, Pajer K. Pediatric uptake of a newly available antipsychotic medication. *Pediatrics* 2010;125(3):475-82.
51. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012;57(1):52-8.
52. Maršani VB, Dodig-urkovi K, Jureti Z. Outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs in Croatia. *Nord J Psychiatry* 2012;66(1):2-7.
53. Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(5):591-608.
54. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26(3):144-58.
55. Hugtenburg JG, Heerdink ER, Tso YH. Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists. *Acta Paediatr* 2005;94(10):1484-7.
56. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(5):703-18.
57. Casteels N, Afédeling Farmacologie. Het medisch voorschift. Naar de lesnota's van Professor Apotheker Luc Hombroeckx. Faculteit Farmaceutische Wetenschappen FOD Directoraat Generaal Volksgezondheid: Geneesmiddelen.
58. Chevalier P. Off-label voorschrijven? *Minerva* 2011;10(2):14.
59. Verrijken G. Responsabilité: risque en cas d'utilisation off-label. *Les specialists* 2011;52:4.
60. AstraZeneca pays \$520m fine for off-label marketing. *BMJ* 2010;340: c2380.
61. Breier A. Anxiety disorders and antipsychotic drugs: a pressing need for more research. *Am J Psychiatry* 2011;168(10):1012-4.
62. US drug company executives could face criminal charges. *BMJ* 2010;341:c5808.
63. Curtiss FR, Fairman KA. Contradictory actions on off-label use of prescription drugs? The FDA and CMS versus the U.S. Justice Department. *J Manag Care Pharm* 2009;15(2):161-5.
64. Azermi M, Elseviers M, Petrovic M, van Bortel L, Stichele RV. Assessment of antipsychotic prescribing in Belgian nursing homes. *Int Psychogeriatr* 2011;23(8):1240-8.
65. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, et al. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med* 2007;167(7):676-83.
66. Rochon PA. Exploring the variation in Ontario nursing home prescribing rates for antipsychotics. *Healthc Q* 2007;10(4):20-2.
67. McCleery J, Fox R. Antipsychotic prescribing in nursing homes. *BMJ* 2012;344:e1093.
68. Koopmans RT. Are psychotropic drugs too frequently prescribed in Dutch nursing homes? *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2007;38(6):270-3.

69. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(1):39-44.
70. Mann E, Köpke S, Haastert B, Pitkälä K, Meyer G. Psychotropic medication use among nursing home residents in Austria: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2009;9:18.
71. Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR. Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6(4):187-97.
72. Testad I, Auer S, Mittelman M, et al. Nursing home structure and association with agitation and use of psychotropic drugs in nursing home residents in three countries: Norway, Austria and England. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(7):725-31.
73. Editorial. Antipsychotics and mortality in dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):7-9.
74. Hebert-Demay M. Prescription de neuroleptiques chez les patients déments: recommandations et réalités pratiques. Université Rene Descartes – Paris. DIU de formation à la fonction de médecin coordonnateur d'EHPAD. Année Universitaire 2009-2010.
75. McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs* 2012;26(5):383-90.
76. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
77. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146(11):775-86.
78. Corbett A, Ballard C. Antipsychotics and mortality in dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):7-9.
79. US Food and Drug Administration: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. Silver Spring, Md, US Food and Drug Administration, Public Health Advisory, Center for Drug Evaluation and Research, 2005.
80. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5):627-32.
81. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294(15):1934-43.
82. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007;164(10):1568-76.
83. Kales HC, Kim HM, Zivin K, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):71-9.
84. FDA. Safety labeling changes for antipsychotic drugs. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/newsevents/newsroom/mediatranscripts/ucm169331.pdf>
85. Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2010;58(6):1027-34.
86. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8(2):151-7.
87. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1090-6.
88. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168(8):831-9.
89. Taneja C, Papakostas GI, Jing Y, Baker RA, Forbes RA, Oster G. Cost-effectiveness of adjunctive therapy with atypical antipsychotics for acute treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2012;46(5):642-9.
90. Keitner GI. Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evid Based Med* 2010;15(1):19-20.
91. [No authors listed]. Quetiapine. A me-too neuroleptic; no panacea. *Prescrire Int* 2011;20(121):257-61.
92. Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17(1):105-26.
93. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166(9):980-91.
94. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):826-31.
95. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008121.
96. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2505-13.
97. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(8):1228-336.
98. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43(3):205-14.
99. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(9):593-602.
100. Owenby RK, Brown LT, Brown JN. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):95-100.
101. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):540-9.
102. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;127(1-3):19-30.
103. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(7):917-32.
104. Chaput Y, Magnan A, Gendron A. The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: a preliminary trial. *BMC Psychiatry* 2008;8:73.
105. Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *J Affect Disord* 2009;117(1-2):116-9.
106. Ravindran AV, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(10):1187-204.
107. Pae CU, Forbes A, Patkar AA. Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data. *CNS Drugs* 2011;25(2):109-27.
108. Nelson JC, Thase ME, Bellocchio EE, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder who showed minimal response to initial antidepressant therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(3):125-33.
109. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):843-53.
110. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):156-65.
111. Weber J, Lyseeng-Williamson KA, Scott LJ. Aripiprazole in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2008;22(10):807-13.
112. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14(4):197-206.
113. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, et al. Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Tolerability of Extended Release Quetiapine Fumarate (Quetiapine XR) Monotherapy in Elderly Patients With Major Depressive Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012.
114. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord* 2011;128(1-2):83-94.
115. Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24(1):10-7.
116. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(1):27-39.
117. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H; Moonstone Study Group. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr* 2009;14(6):299-313.
118. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry* 2010;71(7):839-54.
119. Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):69-74.
120. Selvi Y, Atli A, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir P, Ozdemir O. The comparison of aripiprazole and risperidone augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a single-blind, randomised study. *Hum Psychopharmacol* 2011 Feb 9. doi: 10.1002/hup.1169.
121. Keuneman RJ, Pokos V, Weerasundera R, Castle DJ. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(5):336-43.
122. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. [Efficacy of antipsychotic augmentation therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomised, placebo-controlled trials]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79(8):453-66.
123. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11(7):622-32.
124. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kiriike N, Stein DJ. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*

- 2009;70(6):863-8.
125. Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6(4):397-401.
 126. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008141.
 127. Shekelle P, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Jan. Report No.: 07-EHC003-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
 128. Choi YJ. Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(4):207-13.
 129. Pae CU, Lim HK, Peindl K, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(1):1-8.
 130. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, et al; Veterans Affairs Cooperative Study No. 504 Group. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA* 2011;306(5):493-502.
 131. Ahearn EP, Juergens T, Cordes T, Becker T, Krahn D. A review of atypical antipsychotic medications for post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(4):193-200.
 132. Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 2010;30(9):942-51.
 133. Vergne DE, Anton RF. Aripiprazole: a drug with a novel mechanism of action and possible efficacy for alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9(1):50-4.
 134. Rizkallah E (2011). La quétiapine dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Sciences biomédicales option Sciences psychiatriques.
 135. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006306.
 136. Brackins T, Brahm NC, Kissack JC. Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician. *J Pharm Pract* 2011;24(6):541-50.
 137. Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, et al. Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(7):1291-8.
 138. Meini M, Moncini M, Ceconi D, et al. Aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: evidence from a pilot study. *Curr Pharm Des* 2011;17(14):1376-83.
 139. Meini M, Moncini M, Ceconi D, et al. Safety, tolerability, and self-rated effects of aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: a pilot study. *Am J Addict* 2011;20(2):179-80.
 140. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009;23(2):123-9.
 141. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):5-12.
 142. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(5):417-24.
 143. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5):532-5.
 144. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 2012;215:42-58.
 145. Rosenbluth M, Sinyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(11):1575-85.
 146. Bellino S, Rinaldi C, Bozzatello P, Gogetto F. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: a systematic review for publication purpose. *Curr Med Chem* 2011;18(22):3322-9.
 147. Ingenhoven TJ, Duivenvoorden HJ. Differential effectiveness of antipsychotics in borderline personality disorder: meta-analyses of placebo-controlled, randomized clinical trials on symptomatic outcome domains. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):489-96.
 148. Nickel MK, Loew TH, Pedrosa Gil F. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(4):1023-36.
 149. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006;163(5):833-8.
 150. Bogenschutz MP, George Nurnberg H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):104-9.
 151. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001;62(11):849-54.
 152. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1353-62.
 153. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, and placebo on the symptom dimensions of borderline personality disorder: a meta-analysis of randomized controlled and open-label trials. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(5):613-24.
 154. Stoffers J, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD005653.
 155. Binks CA, Fenton M, McCarthy L, Lee T, Adams CE, Duggan C. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005653.
 156. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, et al. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(6):548-56.
 157. Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, Hickson GB, Fuchs DC, Ray WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006;6(2):79-83.
 158. Olsson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(6):679-85.
 159. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19(2):124-37.
 160. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012;129(3):e771-84.
 161. Seida JC, Schouten JR, Mousavi SS, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2012.
 162. Cooper WO, Hickson GB, Fuchs C, Arbogast PG, Ray WA. New users of antipsychotic medications among children enrolled in TennCare. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(8):753-9.
 163. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007;52(6):363-8.
 164. Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008;121(5):1002-9.
 165. Desjardins J, Lafortune D, Cyr F. La pharmacothérapie dans les centres de rééducation: portrait des enfants placés qui reçoivent des services médicaux. *Psychiatrie de l'enfant* 2010;53:285-312.
 166. Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):655-70.

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

