

# L'utilisation des antipsychotiques en première ligne

## *Use of antipsychotics in first line*

**G. Stefos**

Service Médico-psychologique, C.H.U. Saint-Pierre, U.L.B.

### RESUME

*Aujourd'hui, les médicaments antipsychotiques sont largement utilisés dans la prise en charge médicale de différentes affections psychiatriques. Bien que leur usage dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie ait amplement prouvé leur efficacité, les neuroleptiques de première génération présentent une série d'effets secondaires tels que des symptômes extrapyramidaux significatifs. Les nouveaux antipsychotiques offrent plusieurs avantages notables par rapport aux neuroleptiques traditionnels. En effet, ils sont non seulement efficaces dans le traitement des symptômes positifs mais leur utilisation a également été associée avec un impact clinique favorable sur les symptômes négatifs de la schizophrénie ; leur indication a aussi été étendue à la prise en charge du trouble bipolaire. Bien que les nouveaux antipsycho-tiques présentent, notamment sur le plan neurologique, un profil d'effets secondaires plus favorables, des problèmes spécifiques ont été rapportés tels qu'une prise de poids et un risque accru de diabète.*

*Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 302-7*

### ABSTRACT

*Today, antipsychotic drugs are widely used in the medical management of various psychiatric conditions.*

*Although, the first generation neuroleptics have proved their efficacy in treating the positive psychotic symptoms of schizophrenia, their use has been associated with a variety of side effects including significant extrapyramidal symptoms. The newer antipsychotics offer many notable advantages compared with the older neuroleptics. Indeed, they are not only effective at treating positive psychotic symptoms but their use has also been associated with a positive clinical impact on negative symptoms of schizophrenia and their indication has also been extended to the management of bipolar disorder. Although, they do present a better side effects profile, some specific problems have been reported such as weight gain and increased risk for diabetes.*

*Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 302-7*

*Key words : antipsychotic drugs, psychosis, side effects*

### INTRODUCTION

Les antipsychotiques sont la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie et ils sont également largement utilisés dans plusieurs autres affections psychiatriques. Admis dans l'arsenal thérapeutique il y a à peu près un demi siècle, les antipsychotiques ont aidé et aident toujours de manière de plus en plus efficace des millions de patients à mieux gérer leurs symptômes psychotiques, améliorant ainsi de manière significative leur qualité de vie.

Les neuroleptiques se caractérisent par leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 mais ils

sont également actifs sur plusieurs autres systèmes de neurotransmetteurs entraînant ainsi l'apparition d'effets secondaires redoutés tels les symptômes extrapyramidaux. Dès lors, la synthèse de molécules capables d'exercer un effet antipsychotique cliniquement significatif sans émergence d'effets secondaires invalidants a représenté un des efforts majeurs de la recherche psychopharmacologique de ces dernières années.

### LES ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE GENERATION

Les antipsychotiques traditionnels sont reconnus pour leur efficacité dans le traitement des symptômes

positifs de la schizophrénie mais ils sont beaucoup moins efficaces sur les symptômes déficitaires de cette maladie. Ces médicaments diffèrent selon leur caractère incisif ou sédatif, leurs propriétés pharmacologiques et leur potentiel d'induction d'effets secondaires<sup>1</sup>. Ces antipsychotiques de première génération ont en commun leur affinité élevée pour les récepteurs dopaminergiques D2 dont le blocage est corrélé avec l'efficacité thérapeutique dans la schizophrénie<sup>2</sup>.

Tous les antipsychotiques traditionnels entraînent, à des degrés variables, des effets extrapyramidaux tels que parkinsonisme, dystonie, akathisie et dyskinesies tardives, des augmentations de la prolactinémie dans les posologies habituellement utilisées en clinique, de la sédation et de l'hypotension orthostatique<sup>3</sup>.

Les antipsychotiques traditionnels sont généralement classés, sur base de leur structure chimique, dans les principaux groupes suivants : les phénothiazines (exemple chlorpromazine), les butyrophénones (exemple halopéridol), les thioxanthènes (exemple zuclopenthixol), les diphénylbutylpipéridines (exemple pimozide) et les benzamides (sulpiride).

## LES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION

Malgré leur efficacité dans le traitement des symptômes positifs de la schizophrénie (délires, hallucinations), les antipsychotiques traditionnels sont beaucoup moins efficaces dans le traitement des symptômes négatifs, cognitifs et affectifs associés à la schizophrénie. Quant aux symptômes extrapyramidaux consécutifs à leur utilisation, ils constituent une source majeure de non-observance et d'abandon du traitement antipsychotique.

Les efforts de la recherche psychopharmacologique destinés à la découverte de molécules avec une efficacité thérapeutique au moins comparable à celle des neuroleptiques traditionnels mais avec un profil d'effets secondaires plus favorable a conduit à la mise au point d'une nouvelle génération d'antipsychotiques, appelés aussi " atypiques ". En effet, ces médicaments, pour une action antipsychotique au moins comparable, se caractérisent par un risque d'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux indésirables beaucoup moins élevé. Ces nouveaux antipsychotiques ne forment cependant pas un groupe homogène ; ils se distinguent entre eux notamment par leurs récepteurs-cibles. Certains, comme la clozapine et l'olanzapine, ont un large spectre de récepteurs-cibles, alors que d'autres, tels la rispéridone ou l'amisulpride, se caractérisent par une affinité plus sélective pour certains types particuliers de récepteurs.

## LES PRINCIPAUX NOUVEAUX ANTIPSYCHOTIQUES

### Clozapine (Leponex®)

Après les problèmes d'agranulocytose associés à son usage relevés en 1975, la clozapine est à nou-

veau proposée aux cliniciens suite aux travaux de la fin des années 80 qui ont démontré son efficacité dans la schizophrénie résistante<sup>4</sup>. Les risques d'agranulocytose associés à son utilisation nécessitent un monitoring hématologique régulier et son usage est réservé aux patients schizophrènes ne répondant pas aux autres traitements antipsychotiques. La clozapine est le prototype du groupe des nouveaux antipsychotiques et se caractérise par une liaison sur un spectre plus large de récepteurs (sérotoninergiques, dopaminergiques, muscariniques, histaminergiques, adrénérgiques) par rapport aux neuroleptiques traditionnels<sup>5</sup>.

La dose moyenne de clozapine administrée pour le traitement aigu varie entre 200 et 450 mg/j.

### Rispéridone (Risperdal®)

La rispéridone se caractérise pharmacologiquement par un antagonisme bien plus marqué pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> centraux que pour le récepteur dopaminergique D<sub>2</sub>. A une dose de moins de 6 mg/j, l'usage de la rispéridone n'est pas associé à une émergence significative de symptômes extrapyramidaux aigus.

La rispéridone est le premier neuroleptique de seconde génération pour lequel une forme retard a récemment été développée, élargissant ainsi l'offre thérapeutique disponible.

La dose antipsychotique efficace de rispéridone se situe entre 2 et 6 mg/j.

### Olanzapine (Zyprexa®)

L'olanzapine ressemble, de par sa structure, à la clozapine avec un profil de liaison aux récepteurs plus large par comparaison aux autres nouveaux antipsychotiques. Outre son affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques, l'olanzapine a également une affinité pour le récepteur muscarinique, histaminergique et adrénérgique alpha 1.

A côté des formes administrables *per os*, il existe également une forme injectable I.M.

Des doses quotidiennes de 10 à 20 mg/j sont nécessaires pour observer un bon effet antipsychotique.

### Quétiapine (Seroquel®)

La quétiapine a une affinité pour plusieurs récepteurs : dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>1A</sub>, histaminergiques et adrénérgiques alpha 1 et 2. Le taux de prolactine n'est pas élevé sous traitement par quétiapine et la fréquence d'effets extrapyramidaux est comparable à celle rapportée sous traitement placebo<sup>6</sup>.

La dose antipsychotique efficace varie entre 300 et 750 mg/j.

## Amisulpride (Solian®)

L'amisulpride possède une affinité sélective pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3. Cet antipsychotique du groupe des benzamides agit essentiellement sur les récepteurs D2 du système limbique, évitant ainsi de provoquer des effets extrapyramidaux indésirables. L'amisulpride a une bonne efficacité dans la réduction des symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie. Peu d'effets indésirables sont associés à la prise de l'amisulpride et la prise de poids est faible assurant ainsi une bonne observance thérapeutique<sup>7</sup>.

Pour les patients schizophréniques présentant une symptomatologie principalement négative, la dose se situe entre 50 et 300 mg/j. Par contre, pour le traitement des épisodes psychotiques aigus, la dose peut varier de 400 à 1.200 mg/j.

## LES INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont utilisés dans une variété de pathologies médicales et psychiatriques où les symptômes psychotiques et/ou l'agressivité dominent le tableau clinique.

Actuellement, les antipsychotiques de seconde génération sont utilisés comme le traitement de première ligne de la schizophrénie et, comme cela était arrivé pour leurs prédécesseurs, ils sont de plus en plus utilisés dans une large variété d'indications autres que la schizophrénie<sup>8,9</sup>. En effet, la diminution du risque d'effets extrapyramidaux associés à leur utilisation a permis l'extension de leur utilisation dans plusieurs affections neuropsychiatriques.

### Schizophrénie et trouble schizo-affectif

Les épisodes aigus de schizophrénie et de trouble schizo-affectif, y compris les premiers épisodes psychotiques et les récurrences en cas de schizophrénie chronique, doivent être traités avec des antipsychotiques<sup>10</sup>. Dès que le diagnostic est posé, le traitement antipsychotique doit être prescrit aussitôt que possible<sup>11</sup>.

En cas d'épisode psychotique aigu, un retard dans l'instauration d'un traitement antipsychotique est associé à une moins bonne réponse au traitement ainsi qu'à une évolution au long cours plus défavorable<sup>12</sup>.

Compte tenu du risque de rechute psychotique en cas d'interruption du traitement, une médication antipsychotique continue devrait être poursuivie chez la plupart des patients, même s'ils ne présentent plus de symptômes psychotiques<sup>8</sup>.

Les antipsychotiques de seconde génération ont aujourd'hui supplanté les neuroleptiques traditionnels comme thérapeutique de première ligne dans le traitement de la schizophrénie.

## Dépression majeure avec symptômes psychotiques

Des symptômes psychotiques sont observés chez à peu près 25 % des patients déprimés majeurs (Rothschild 1996). Vu leur profil d'effets secondaires plus favorables, les antipsychotiques de seconde génération sont actuellement préférés aux neuroleptiques classiques pour la prise en charge de ces symptômes psychotiques.

### Manie

Des symptômes psychotiques tels que des idées délirantes et/ou des hallucinations sont présents dans 50 % des épisodes maniaques<sup>13</sup>. Les antipsychotiques peuvent traiter efficacement l'agitation présente dans l'accès maniaque avant que ne se manifeste l'effet thérapeutique des thymorégulateurs<sup>14</sup>.

Ces dernières années, les antipsychotiques de seconde génération ont supplanté les neuroleptiques classiques dans le traitement pharmacologique du trouble bipolaire.

Cette évolution a été favorisée par leur plus faible risque d'effets secondaires extrapyramidaux ainsi que par la mise en évidence de leurs effets antimaniaques et thymostabilisateurs<sup>15</sup>.

### Troubles de la personnalité

Les antipsychotiques sont occasionnellement utilisés dans le traitement du trouble de la personnalité *borderline* notamment afin de réduire l'anxiété, la tension intérieure et en cas d'idéation suicidaire<sup>16</sup>.

L'intérêt de l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans les troubles de la personnalité est actuellement l'objet de nombreuses recherches.

### Symptômes psychotiques associés à l'abus de substances

Différentes substances telles que l'alcool, les amphétamines ou la cocaïne, par exemple, peuvent entraîner l'émergence, en cas d'intoxication ou de sevrage, de symptômes psychotiques nécessitant l'administration de médicaments antipsychotiques.

### Troubles du comportement chez le sujet âgé

La démence, qu'elle soit de type Alzheimer ou qu'elle soit d'une autre origine, est fréquemment associée avec des symptômes psychotiques, de l'agitation ou des troubles du comportement pouvant amener le clinicien à prescrire des antipsychotiques.

### Autres syndromes organiques

Compte tenu du moindre risque d'effets secondaires extrapyramidaux associés à leur utilisation, les antipsychotiques de seconde génération sont parfois administrés pour la prise en charge des symptômes

psychotiques apparaissant chez les patients souffrant de maladie de Parkinson ou de chorée de Huntington.

## **L'ACTION DES ANTIPSYCHOTIQUES SUR LES SYMPTÔMES DE LA SCHIZOPHRENIE**

### **Symptômes positifs**

Les antipsychotiques exercent un effet spécifique sur les symptômes positifs de la schizophrénie que sont les idées délirantes, les hallucinations, les comportements et les discours désorganisés. Les nouveaux antipsychotiques apparaissent au moins aussi efficaces que les neuroleptiques traditionnels dans le traitement des symptômes positifs avec cependant un avantage certain conféré par leur meilleure tolérance et leur plus faible risque d'induction d'effets secondaires extrapyramidaux. L'usage des nouveaux antipsychotiques comme traitement de première ligne de la schizophrénie est particulièrement recommandé lors des premières décompensations psychotiques<sup>17</sup>.

### **Symptômes négatifs**

Les neuroleptiques classiques sont de manière générale moins efficaces contre les symptômes négatifs de la schizophrénie (émoussement affectif, retrait émotionnel, pauvreté du discours, anhédonie ou apathie), qu'ils ne le sont contre ses symptômes positifs<sup>18</sup>. Les nouveaux antipsychotiques sont d'une efficacité supérieure dans le traitement des symptômes négatifs dans leur globalité mais leur intervention spécifique sur les différents symptômes négatifs doit encore être plus longuement investiguée<sup>19</sup>.

### **Symptômes cognitifs**

Les troubles cognitifs sont une partie intégrante du tableau de la schizophrénie et ils consistent principalement en des déficits dans les tâches nécessitant de l'attention, une fluidité verbale et impliquant les fonctions mnésiques et les fonctions exécutives. L'amélioration du fonctionnement cognitif global des patients schizophrènes traités par nouveaux antipsychotiques pourrait être le résultat du moindre risque d'apparition d'effets anticholinergiques et de leur plus grande efficacité dans le traitement des symptômes négatifs. Cette amélioration sur le plan cognitif entraîne également une amélioration certaine de la qualité de vie des patients schizophrènes.

## **LA CONDUITE D'UN TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE**

Trois phases caractérisent la prise en charge thérapeutique d'un trouble psychotique : la phase aiguë, la phase de stabilisation et le traitement d'entretien. Outre la disparition ou la diminution des symptômes psychotiques, la prise en charge doit viser également la mise en place d'interventions psychothérapeutiques et sociales destinées à favoriser les projets de réhabilitation et de prévention des rechutes. En effet, la résistance au traitement tend à augmenter de rechute en

rechute.

En phase aiguë, même si le patient a déjà préalablement répondu favorablement aux neuroleptiques traditionnels, les nouveaux antipsychotiques doivent être envisagés comme une option pharmacologique valable compte tenu de leur activité thérapeutique spécifique, du risque plus faible d'effets secondaires moteurs associés à leur utilisation assurant ainsi une meilleure observance de la part des patients dès le début du traitement.

Notons en ce qui concerne les troubles comportementaux (agressivité, agitation) observés en phase aiguë, que l'adjonction d'anxiolytiques benzodiazépines à un traitement par nouveaux antipsychotiques peu sédatifs est une alternative valable à l'utilisation de doses importantes de neuroleptiques à effet sédatif plus marqué. Il est important, en effet, dans l'évaluation du traitement pharmacologique, de bien distinguer sédation et amélioration clinique.

Lors de la phase dite de stabilisation, le clinicien peut envisager une diminution progressive (elle peut prendre plusieurs mois) de la posologie de la médication antipsychotique en vue d'atteindre une dose correspondant au traitement antipsychotique d'entretien. La dose minimale d'entretien doit permettre une action antipsychotique suffisamment efficace sans induction d'effets secondaires susceptibles d'entraver l'observance thérapeutique.

Elle va permettre ainsi d'obtenir une meilleure adhésion du patient à la prise en charge médicale et de diminuer dès lors le risque de nouvelles rechutes qui entraînent à chaque fois une dégradation notamment des capacités cognitives.

Ce traitement prophylactique est destiné à prévenir les rechutes psychotiques et favoriser la réussite des projets de réhabilitation. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, les nouveaux antipsychotiques occupent une place de premier plan dans les traitements neuroleptiques au long cours. Certains résultats d'études montrent déjà que les fréquences de réhospitalisation et de récurrences sont moindres lors de l'administration de neuroleptiques appartenant au groupe des nouveaux antipsychotiques<sup>20</sup>.

Pour rappel, en cas de changement de stratégie thérapeutique et de passage d'un neuroleptique à un autre, il est recommandé de diminuer lentement les doses du premier antipsychotique tout en augmentant progressivement les doses du second.

## **LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPSYCHOTIQUES**

### **Effets indésirables moteurs**

Des effets indésirables moteurs, surtout avec les antipsychotiques traditionnels, surviennent fréquemment et une des principales conséquences qu'ils entraînent

est la diminution de l'observance au traitement avec un risque accru de rechute psychotique. Les symptômes extrapyramidaux aigus sont le parkinsonisme, les dystonies aiguës et l'akathisie.

Quant aux effets secondaires moteurs rencontrés en cas de traitement chronique, il s'agit de l'akathisie chronique et des dyskinesies tardives.

### **Syndrome neuroleptique malin**

Le syndrome neuroleptique malin est une complication potentiellement mortelle associée au traitement par antipsychotiques. Sa prise en charge nécessite une intervention médicale urgente.

### **Effets endocriniens et sexuels**

Les neuroleptiques traditionnels entraînent une augmentation de la sécrétion de prolactine. Parmi les neuroleptiques atypiques, la clozapine et la quétiapine n'induisent que peu ou pas d'augmentation de la prolactinémie. L'hyperprolactinémie peut provoquer des troubles de la libido chez l'homme et chez la femme.

### **Effets métaboliques**

La prise de poids est un effet secondaire particulièrement important associé au traitement neuroleptique.

L'élargissement des indications et de l'utilisation des nouveaux neuroleptiques a accentué l'intérêt porté à la prise de poids et ses conséquences, l'obésité, le diabète, les dyslipidémies et les maladies cardiovasculaires.

Les risques les plus élevés de prise de poids et de survenue de diabète et de dyslipidémie sont associés à la prise de clozapine et d'olanzapine. Les patients traités par rispéridone, quétiapine ou amisulpride sont moins exposés au risque d'apparition de telles complications.

Compte tenu de ces éléments, l'évaluation de ce risque sur le plan métabolique doit être prise en compte parmi les facteurs orientant le choix d'un traitement neuroleptique. Un screening préalable à l'instauration du traitement et un monitoring glycémique et lipidique sont nécessaires afin de faire face à de telles éventualités<sup>21</sup>.

### **Effets secondaires cardiovasculaires**

Des troubles de la conduction et du rythme cardiaque peuvent s'observer avec différents antipsychotiques.

L'anomalie la plus fréquemment rapportée est un allongement de l'espace QTc surtout en cas de traitement par thioridazine ou pimozide. La réalisation d'un ECG est dès lors recommandée.

Une hypotension orthostatique et une tachycardie réflexe sont liées au blocage alpha-adrénergique associé à certains antipsychotiques.

### **Effets secondaires gastro-intestinaux**

Les effets anticholinergiques associés à l'usage de certains antipsychotiques conduisent à l'apparition de sécheresse buccale et de constipation.

Quant aux troubles de la fonction hépatique, ils sont surtout décrits avec la chlorpromazine et plus rarement avec la clozapine.

### **Effets secondaires urogénitaux**

Les effets anticholinergiques de certains antipsychotiques peuvent provoquer des troubles de la miction.

L'impact des antipsychotiques sur la prolactinémie influence l'émergence de troubles sexuels.

### **Effets hématologiques**

L'usage de la clozapine est associé à un risque d'agranulocytose et nécessite dès lors un contrôle régulier de la formule leucocytaire. Le traitement par phénothiazine peut également s'accompagner d'un risque de dyscrasie sanguine.

### **Effets secondaires ophtalmologiques**

Des dépôts pigmentaires cornéens et au niveau des conjonctives peuvent apparaître en cas de traitement chronique par chlorpromazine. Les antipsychotiques à effets anticholinergiques marqués peuvent provoquer des troubles de l'acuité visuelle.

### **Effets secondaires dermatologiques**

Des effets secondaires dermatologiques tels que photosensibilisation et réactions photo-allergiques sont décrits en cas de traitement par chlorpromazine.

### **Autres effets indésirables**

Notons encore que la plupart des neuroleptiques abaissent le seuil épileptogène et que la prudence est de mise en cas d'administration chez des patients épileptiques.

## **CONCLUSIONS**

Les traitements neuroleptiques de première génération ont radicalement changé la prise en charge de la schizophrénie et des psychoses en général. Cependant, leur impact thérapeutique se trouve souvent limité par leurs effets secondaires, notamment extrapyramidaux, dont l'influence est particulièrement négative sur l'observance thérapeutique et la qualité de vie des patients.

L'arrivée des antipsychotiques de seconde génération a permis d'améliorer la prise en charge globale des patients psychotiques et ils peuvent être considérés comme le traitement de première ligne de la psychose. Ces médicaments sont en effet au moins aussi efficaces que les neuroleptiques traditionnels dans le traitement des symptômes de la schizophrénie mais avec le double avantage de présenter un éventail thérapeutique plus large permettant de mieux traiter les différentes dimensions symptomatiques de la schizophrénie et un risque plus faible d'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux notamment.

Cependant, malgré leur meilleure tolérance globale, l'utilisation des nouveaux antipsychotiques est associée à un risque d'émergence d'effets secondaires parmi lesquels les complications métaboliques liées à la prise de poids nécessitent une surveillance particulière de la part du clinicien.

L'extension de l'utilisation des nouveaux neuroleptiques a également permis de mettre en évidence leur utilité dans la prise en charge thérapeutique de plusieurs entités psychiatriques pour lesquelles les neuroleptiques traditionnels n'avaient montré qu'une efficacité limitée.

Enfin, il est utile de rappeler que le traitement pharmacologique n'est qu'une des composantes, certes indispensable, du traitement de la psychose et que les interventions sur les plans psychothérapeutique et social gardent toute leur place.

## BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. In : Anonymous. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Washington DC, APA, 2000 : 299-412
2. Marder SR, Van Putten T : Antipsychotic medications. In : Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995 : 247-61
3. Meltzer HY : Long-term effects of neuroleptic drugs on the neuroendocrine system. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1985 ; 40 : 59-68
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J et al : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatr* 1988 ; 45 : 789-96
5. Meltzer HY : Clozapine : Is another view valid ? *Arch Gen Psychiatr* 1993 ; 152 : 821-5
6. Arvanitis LA : Clinical profile of seroquel (quetiapine) : an overview of recent clinical studies. In : Holliday SG, Ancill RJ, McEwan GW, eds. Schizophrenia : Breaking Down the Barriers. John Wiley & Sons Ltd 1996 : 209-39
7. Peuskens J, Bech P, Moller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W : Amisulpride vs risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999 ; 88 : 107-17

8. Marder SR : Antipsychotic drugs. In : Tasman A, Kay J, Lieberman JA, eds. *Psychiatry*, Philadelphia, WB Saunders, 1997 : 1569-85
9. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P et al : Treatment with atypical antipsychotics : New indications and new populations. *J Psychiatric Res* 2001 ; 35 : 187-91
10. American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. In : Anonymous. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Washington DC, APA, 2000 : 299-412
11. Lieberman JA, Fenton WS : Delayed detection of psychosis : Causes, consequences, and effect on public health. *Am J Psychiatr* 2000 ; 157 : 1727-30
12. McGlashan TH : Early detection and intervention in schizophrenia : Research. *Schizophr Bull* 1996 ; 22 : 327-45
13. Goodwin FK, Jamison KR : *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990
14. Buckley PF : Broad therapeutic uses of atypical antipsychotic medications. *Biol Psychiatr* 2001 ; 50 : 912-24
15. Thase ME, Sachs GS : Bipolar depression : Pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatr* 2000 ; 48 : 558-72
16. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA et al : Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatr* 1999 ; 46 : 1429-35
17. Sartorius N, Fleischhacher WW, Gjerris A et al : The usefulness and use of Second-Generation Antipsychotic Medications. *Curr Opin Psychiatry* 2002 ; 15 (Suppl 1)
18. Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC et al : Therapeutics of schizophrenia. In : Davis KL, Charney D, Coyle JT et al, eds. *Neuropsychopharmacology : The Fifth of Progress*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002 : 775-807
19. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations : Assessing the effects of atypical antipsychotics on negative symptoms. *J Clin Psychiatr* 1998 ; 59 (Suppl 12) : 28-34
20. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R : A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 16-22
21. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, et al : Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatr* 2004 ; 65 : 267-72

### Correspondance et tirés à part :

G. STEFOS  
C.H.U. Saint-Pierre  
Service Médico-psychologique,  
Rue Haute 322  
1000 Bruxelles

Travail reçu le 7 juin 2004 ; accepté dans sa version définitive le 29 juillet 2004.