

Traitement médicamenteux de la schizophrénie

Medicamental treatment of schizophrenia

F. Lotstra¹, S. Lestienne¹ et A. De Nayer²

¹Service de Psychiatrie, Hôpital Erasme, ²Département de Psychiatrie, Grand Hôpital de Charleroi, Site Sainte-Thérèse

RESUME

Les antipsychotiques exercent un rôle unique et capital dans la thérapeutique biologique de la schizophrénie. Aux neuroleptiques de première génération, associés à de nombreux effets secondaires extra-pyramidaux (dystonie aiguë, syndrome parkinsonien, akathisie et dyskinésie tardive, altérant de sorte la compliance des patients au traitement), succède une nouvelle génération de molécules dites antipsychotiques atypiques ou de seconde génération de par la rareté de leurs complications neurologiques. Cette propriété leur alloue une meilleure compliance ainsi qu'une nette diminution du risque de dyskinésie tardive. Certains d'entre eux cependant s'accompagnent d'un risque accru de syndrome métabolique.

Outre les neuroleptiques, des molécules telles les benzodiazépines et certains antidépresseurs peuvent également être co-prescrites dans la prise en charge des sujets schizophrènes.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 226-30

ABSTRACT

Antipsychotics play a key role in biologic therapy of schizophrenia. Following the first-generation neuroleptics, associated with many extra-pyramidal side effects (severe dystonias, parkinsonian syndrome, akathisia and late dyskinesia) altering patients' compliance to the treatment, one can now find a new generation of molecules considered as atypical antipsychotics because they rarely cause neurological complications. This propriety provides a better compliance, along with a clear decrease of late dyskinesia risk but the effectiveness compared to ordinary molecules is still questioned. However, some of them can cause an increased risk of metabolic syndrome. Some molecules such as benzodiazepines and some anti-depressants can also be prescribed to cure schizophrenic patients.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 226-30

Key words : schizophrenia, typical and atypical antipsychotics, metabolic syndrome

INTRODUCTION

Jusqu'à la découverte de l'effet neuroleptique de la chlorpromazine par Delay et Deniker en 1952, la schizophrénie connaissait pour seul traitement biologique les électrochocs et l'hypoglycémie insulinique - la célèbre cure de Sakel - à l'efficacité douteuse. S'ensuivit la découverte de l'haloperidol inaugurant ainsi l'ère des neuroleptiques dits classiques aptes à exercer une action antipsychotique efficace auprès de 30 % des patients schizophrènes. Ces molécules s'avéreront malheureusement pourvues de nombreux effets secondaires parmi lesquels les extra-pyramidaux induits par un blocage excessif des récepteurs dopaminergiques D2 : les dyskinésies

aiguës lors de l'installation du traitement, le syndrome parkinsonien dit aussi parkinsonisme ou camisole chimique, l'akathisie et enfin les dyskinésies tardives le plus souvent irréversibles. Ces effets indésirables neurologiques justifiaient amplement le choix terminologique "neuroleptique" de Delay et Deniker signifiant littéralement "qui prend le nerf". La recherche des laboratoires pharmaceutiques de l'époque s'orientait vers des molécules essentiellement anti-D2, propriété jusqu'ici incontournable des antipsychotiques. Afin de contrecarrer les effets extra-pyramidaux, l'ajout d'anticholinergiques dits correcteurs était de mise. Malheureusement, ceux-ci entraînaient une diminution de l'efficacité antipsychotique, une altération des fonctions mnésiques et l'induction, chez certains

patients, d'une utilisation abusive et addictive. Cette clinique appartient au passé. Depuis trente ans, nous disposons des neuroleptiques de seconde génération, une classe s'enrichissant progressivement jusqu'à constituer l'essentiel de notre stratégie thérapeutique actuelle pour traiter les patients schizophrènes. Ils sont qualifiés d'atypiques de par la rareté de leurs effets secondaires extra-pyramidaux. Cette propriété leur alloue un confort supérieur pour le patient. On observe ainsi une meilleure compliance ainsi qu'une nette diminution du risque de dyskinésie tardive. L'évaluation clinique des symptômes négatifs et des troubles cognitifs reste difficile et s'ils font preuve d'une efficacité égale aux classiques sur les symptômes positifs, la supériorité de leur efficacité sur les symptômes négatifs et sur les troubles cognitifs paraît évidente. Selon certaines grandes méta-analyses cependant, la supériorité de leur efficacité par rapport aux classiques fait encore débat^{1,2}. Si les neuroleptiques représentent le traitement de fond incontournable de la schizophrénie, d'autres molécules, parties prenantes de la panoplie thérapeutique, seront abordées dans cet article.

LES ANTI-PSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION OU ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Le choix des atypiques

Globalement, les neuroleptiques réduisent les symptômes dits positifs parmi lesquels les hallucinations auditives et les idées délirantes, les symptômes dits négatifs (le retrait, l'émoussement affectif, l'apragmatisme) et les troubles cognitifs de la schizophrénie (tableau 1). Lors d'une rémission sous neuroleptiques classiques, il est déconseillé de modifier le traitement. Par contre, chez des patients symptomatiques, les neuroleptiques atypiques seront prescrits en première intention. Méconnaître le progrès apporté par les nouveaux antipsychotiques n'est guère défendable. Incontestablement mieux tolérés sur le plan neurologique que ne l'étaient la chlorpromazine et l'halopéridol, de nombreuses études allègent l'effet

favorable sur les symptômes thymiques se distinguant ainsi du risque dépressogène des neuroleptiques classiques³. Le tableau 2 reprend les différents neuroleptiques atypiques disponibles aujourd'hui ainsi que les posologies appliquées lors des phases aiguës (doses les plus élevées) et d'entretien (doses les plus faibles). Chaque neuroleptique atypique présente un profil de liaison particulier (tableau 3) aux récepteurs cérébraux dont découlent ses propriétés psychophysiologiques. L'ensemble des neuroleptiques partagent une même propriété pharmacologique de base : l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2. Aux doses thérapeutiques, ils se lient dans une certaine mesure à ces récepteurs. Le plus ancien, la clozapine, dès la fin des années soixante, vit son indéniable succès initial se ternir à la suite de

Tableau 2 : Neuroleptiques atypiques.

Formes simples

- Risperdal® (risperidone) (2 à 6 mg), comprimés orodispersibles, soluté
- Invega® (paliperidone) (6 à 9 mg), comprimés à action prolongée
- Zyprexa® (olanzapine) (5 à 40 mg), comprimés orodispersibles, ampoule injectable
- Solian® (amisulpride) (200 à 800 mg), comprimés, solution
- Seroquel® et Seroquel® XR (quetiapine) (200 à 3.600 mg), comprimés à action prolongée
- Abilify® (aripiprazole) (5 à 30 mg), comprimés, ampoule injectable
- Serolect® (sertindole) (4 à 20 mg), comprimés
- Leponex® (clozapine) (100 à 600 mg), comprimés

Formes à action prolongée

- Risperdal Consta® (25 à 75 mg/15 jours), ampoule injectable

Tableau 3 : Affinité *in vitro* des différents antipsychotiques pour certains récepteurs (d'après la référence 22).

Antipsychotiques	D ₂	5-HT _{2A}	Ach-M	H ₁	α ₁
Clozapine	36	4,0	0,98	17	3,7
Olanzapine	2,1	1,9	2,1	5,6	7,3
Quetiapine	69	82	56	21	4,5
Risperidone	0,44	0,39	> 5.000	88	0,69
Sertindole	0,45	0,20	260	440	1,4
Amisulpride	1,3	2.000	ND	< 10.000	7.100
Aripiprazole	0,34	3,4	> 10.000	61	57
Halopéridol	0,82	28	570	> 730	7,3

Commentaires

- L'affinité pour les récepteurs D2 est indispensable à l'action antipsychotique.
- L'affinité pour les 5-HT_{2A} prévient les effets secondaires extra-pyramidaux.
- L'affinité pour les récepteurs muscariniques est responsable de différents effets secondaires parmi lesquels : constipation et troubles mnésiques.
- L'affinité pour les récepteurs histaminiques entraîne la sédation parfois bénéfique en cas d'agitation d'agressivité ou d'insomnie.
- L'affinité pour les récepteurs α₁ provoque de l'hypotension orthostatique.

ND = non disponible

Symptômes positifs	Symptômes négatifs	Symptômes cognitifs
Délire	Pauvreté affective	Inattention
Hallucinations	Alogie (pauvreté du discours)	Troubles mnésiques divers, non spécifiques
Déstructuration	Altération du contact social Retrait social	Difficultés dans les tâches exécutives
Divulgarion de la pensée	Anhédonie (perte de plaisir)	Difficultés d'abstraction
Aliénation de la pensée	Avolition (perte de la motivation) Apathie	Manque d' <i>insight</i>

l'apparition, de façon prépondérante en Finlande, de leucopénie fatale. L'augmentation posologique progressive et le suivi des taux leucocytaires, surtout lors des premières semaines font dès lors partie des recommandations cliniques. La clozapine est indiquée seule ou en association dans toutes les formes de schizophrénie résistante. Elle fait ainsi office de dernier recours. A l'exception de l'amisulpride antagoniste D2-D3, tous les neuroleptiques atypiques sont également de puissants antagonistes des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques 5-HT_{2A}. Cette propriété a pour effet de réduire l'apparition des effets extra-pyramidaux. Cependant, l'amisulpride en est également dépourvue de par son faible passage au travers de la barrière hémato-encéphalique. Par contre, l'hypophyse hors barrière échappe à cette protection. Dès lors, les récepteurs D₂ situés sur les cellules à prolactine, bloqués par l'amisulpride, ne pourront plus subir l'action inhibitrice de la dopamine hypothalamique. Certains patients peuvent ainsi présenter une hyperprolactinémie importante, parfois transitoire avec son cortège d'effets secondaires : aménorrhée, galactorrhée et perte de libido. Les neuroleptiques atypiques rendent ainsi la prescription d'anticholinergiques inutile. Pluri-réceptoriels, les neuroleptiques atypiques agissent notamment comme agonistes partiels sur les récepteurs 5-HT_{1A} leur permettant d'exercer une action anxiolytique et antidépressive tout en améliorant les capacités cognitives par l'augmentation de la mise à disposition de la dopamine dans le cortex préfrontal. La schizophrénie, étant une affection chronique, rend indispensable la continuité du traitement en vue de freiner la perte de matière grise et l'aggravation des symptômes cognitifs typiques de cette affection neurodéveloppementale d'autant plus que les effets trophiques et neuroprotecteurs des antipsychotiques ont été bien démontrés⁴. Ils sont aptes à restaurer le volume et la densité du tissu cérébral⁵. Lors d'un premier accès, le traitement doit être maintenu deux ans minimum si possible en monothérapie, en utilisant la dose minimale efficace. Les effets secondaires du traitement seront surveillés et les drogues toxiques, dont le cannabis, qui sont d'importants facteurs de rechute seront abolis.

La variété de choix des atypiques

Certains, comme l'olanzapine, la clozapine et la quetiapine, par leur action anti-histaminique (tableau 2), possèdent des propriétés sédatives parfois utiles chez les patients agités. L'olanzapine existe sous forme injectable intra-musculaire souvent indispensable chez les patients en décompensation psychotique sévère refusant de prendre leur traitement *per os*⁶. Ces trois molécules possèdent des propriétés anxiolytiques importantes, un effet recherché chez la plupart des patients et la base d'une bonne compliance. La risperidone, un antipsychotique incisif, présente l'avantage d'exister sous forme à action prolongée ou retard (Risperdal Consta®). A dose journalière constante et moindre que *per os*, il diminue les effets secondaires, les rechutes et les journées

d'hospitalisation comme l'ont montré plusieurs études internationales^{7,8}. Un taux de rémission particulièrement élevé de 64 % a même été rapporté chez des patients présentant un premier épisode⁹. Son avantage principal réside donc dans la continuité garantie aisément contrôlable du traitement en limitant les risques des arrêts intempestifs et l'automédication aléatoire. L'injection dans le deltoïde d'accès facile s'avère tout aussi efficace que l'injection dans la fesse habituellement pratiquée¹⁰. Moins intrusive, cette forme retard ne peut qu'améliorer la compliance du patient. Le sertindole a un spectre d'action très proche de la risperidone. Cette molécule intéressante ne peut être prescrite qu'après un échec antérieur de traitement par deux neuroleptiques différents et avec une surveillance électrocardiographique obligatoire. Elle est en effet suspectée d'allonger l'espace QT à la dose de 24 mg/j, effet secondaire pourtant commun à la plupart des neuroleptiques et bien moindre avec les neuroleptiques atypiques qu'avec les neuroleptiques classiques¹¹. La posologie maximale recommandée ne dépassera donc plus 20 mg. Une méta-analyse portant sur l'amisulpride a démontré une efficacité sur la symptomatologie négative et globale supérieure à celle des typiques¹². L'aripiprazole possède un mécanisme d'action particulier : agoniste dopaminergique partiel, elle exerce une activité dopaminergique dans les régions corticales frontales où une diminution de la transmission dopaminergique est responsable des troubles cognitifs typiques de la schizophrénie tandis qu'elle fonctionne comme antagoniste, plus précisément comme réducteur de la transmission dopaminergique dans le striatum sous-cortical caractérisé par une transmission dopaminergique augmentée dans cette affection. Antagoniste 5-HT_{2A} et agoniste partielle 5-HT_{1A}, faiblement anti-histaminergique, elle se profile avantageusement lors du processus de resocialisation. Une bonne connaissance du profil d'activité de chaque produit permet une adaptation optimale à la symptomatologie ou à l'évolution particulière de chaque patient.

Le dosage des atypiques

Le choix de la posologie est sans doute aussi important que le choix du produit. Des doses trop faibles risquent de s'avérer être non thérapeutiques. Des doses élevées se justifient pour réduire les manifestations pénibles des poussées aiguës ou lors des phases successives ultérieures souvent plus résistantes. On ne peut juger l'effet d'un traitement, à doses efficaces, qu'au bout de 6 à 8 semaines seulement. Toutefois, l'absence de réponse partielle endéans les deux premières semaines est révélatrice d'une non-réponse ultérieure. Etant donné les délais d'action des neuroleptiques, qui ne l'oublions pas, présentent des effets trophiques au niveau cérébral, il est souvent plus efficace d'augmenter les posologies en cas d'échec que de passer d'un produit à un autre. Dès l'obtention d'un effet clinique satisfaisant, une réduction par paliers successifs sera amorcée afin d'éviter tout surdosage responsable d'effets secondaires pénibles pouvant entraîner un arrêt

prématuré du traitement. Le traitement de maintenance s'ajuste très soigneusement, en impliquant le patient dans une recherche de la dose minimale efficace. Les rechutes le plus souvent déclenchées par un arrêt de traitement démontrent que la compliance reste un problème majeur des patients schizophrènes souffrant de troubles cognitifs et pathologiquement dépourvus de conscience morbide. L'insuffisance d'efficacité pousse également beaucoup de ceux-ci à l'abandon du traitement⁸. La problématique cognitive des patients schizophrènes incite à recommander une dose journalière unique. Tous les atypiques la permettent, y compris la quétiapine, aujourd'hui disponible sous une forme retard (Seroquel® XR).

L'association de plusieurs antipsychotiques

La monothérapie est recommandée par tous les experts responsables d'études sur des patients susceptibles d'y participer et capables de donner un consentement éclairé¹³. Bien documentée dans la littérature, elle reste rare en pratique. La polymédication antipsychotique ne s'applique évidemment qu'aux cas prouvés résistants à la monothérapie. L'adjonction bénéfique de clozapine a été documentée pour chaque neuroleptique atypique, à l'exception du sertindole dans des cas de résistance à la monothérapie. Il n'est pas rare que l'on associe un neuroleptique incisif mais peu sédatif avec un autre moins incisif mais plus sédatif¹³. L'association du Risperdal Consta® à un autre neuroleptique plus sédatif administré avant le coucher est ainsi pratiquée.

Le syndrome métabolique

Le risque d'un syndrome métabolique déjà plus fréquent chez le patient schizophrène comme tel et sous neuroleptiques classiques se voit encore majoré sous neuroleptiques atypiques. Deux molécules semblent présenter moins des risques : l'amisulpride et la paliperidone. L'une en est dépourvue : l'aripiprazole¹⁴. Celle-ci a la propriété de diminuer les taux de cholestérol et de triglycérides. Des experts se sont penchés sur le problème et ont édité un consensus de suivi qui doit s'appliquer à tout patient sous neuroleptique atypique (tableau 4)¹⁵. Il semblerait que

le risque est dépendant de la dose pour l'olanzapine et la clozapine¹⁶.

LES PSYCHOTROPES ASSOCIES

Les benzodiazépines (BZD)

Certains travaux mettent en évidence l'intérêt de leur utilisation chez le patient atteint de schizophrénie. En effet, elles diminuent l'anxiété et améliorent le sommeil. Elles sont également utiles dans les états catatoniques où l'administration trop rapide d'un neuroleptique pourrait favoriser l'installation d'un syndrome malin¹⁷. Elles sont parfois nécessaires en association avec des neuroleptiques sédatifs chez les patients agités en décompensation aiguë. Précisons que l'association en intra-musculaire d'olanzapine et de lorazepam doit être proscrite du fait du risque d'hypotension sévère et d'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort⁶. Si un traitement par une BZD parentérale s'avère nécessaire, une heure d'intervalle au moins après l'injection d'olanzapine est impérative. La prescription de BZD chez les patients présentant une problématique d'abus ou de dépendance (alcool, cannabis, etc.) doit être évitée. En effet, les BZD peuvent exacerber les problèmes liés à l'abus de ces substances ou créer une dépendance supplémentaire. Chez les patients schizophrènes, un déficit en acide gamma-aminobutyrique (GABA) est mis en évidence dans le cortex préfrontal¹⁸. Cette observation corrobore l'hypothèse d'une potentialisation des neuroleptiques par les BZD. Des recherches ont cours visant l'obtention de molécules agissant spécifiquement sur les récepteurs GABA(A) contenant les sous-unités alpha5 et dont l'action serait anxiolytique, anti-panique et anti-convulsive sans complication de sédation, d'amnésie et de tolérance¹⁹.

Les antidépresseurs

Il est parfois difficile de distinguer les signes négatifs primaires entrant dans la sémiologie de la schizophrénie et les signes négatifs secondaires liés au traitement ou à un épisode dépressif subséquent. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ou SSRI (citalopram, paroxétine,

Tableau 4 : Consensus belge sur les mesures cliniques à adopter en vue des troubles métaboliques lors de l'instauration d'antipsychotiques¹⁴.

	Jour 1	4 s	8 s	12 s	Trimestriel	Annuel	Tous les 5 ans
Poids et BMI	*	*	*	*	*		
Tour de taille	*	*	*	*	*	*	
Pression artérielle	*	*	*	*	*	*	
Glycémie à jeun	*	*	*	*	*	*	
Profil lipidique à jeun	*				*	*	*
Contrôle des symptômes de CAD *							

* Décompensation acido-cétosique : polyurie, polydipsie, perte de poids, nausées, déshydratation, respiration rapide, confusion.

fluvoxamine) semblent avoir une certaine efficacité sur les authentiques dépressions des patients schizophrènes²⁰ et sur la symptomatologie négative²¹.

CONCLUSION

Les antipsychotiques restent à l'heure actuelle la pierre angulaire des stratégies thérapeutiques de la schizophrénie. Ils prendront le plus souvent la forme des neuroleptiques atypiques considérés aujourd'hui comme les traitements de première intention. Ils pourront se voir complétés par l'ajout d'antidépresseurs ou de BZD lors de certaines complications de cette maladie qui n'en est pas dépourvue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H *et al.* : EUFEST study group : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1085-97
2. Naber D, Lambert M : The CATIE and CUTLASS studies in schizophrenia : results and implications for clinicians. *CNS Drugs* 2009 ; 233 : 649-59
3. Riedel M, Schennach-Wolff R, Musil R *et al.* : Neurocognition and its influencing factors in the treatment of schizophrenia-effects of aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2010 ; 25 : 116-25
4. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, Chen G : The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009 ; 11 : 333-48
5. Tomelleri L, Jogia J, Perlini C *et al.* : Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009 ; 19 : 835-40
6. Battaglia J : Pharmacological management of acute agitation. *Drugs* 2005 ; 65 : 1207-22
7. Parellada E : Long-Acting injectable risperidone in the treatment of schizophrenia in special patient populations. *Psychopharmacol Bull* 2007 ; 40 : 82-100
8. Peuskens J, Olivares JM, Pecenek J *et al.* : Treatment retention with risperidone long-acting injection : 24-month results from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR) in six countries. *Curr Med Res Opin* 2010 ; 26 : 501-9
9. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L, Niehaus DJ, Medori R, Rabinowitz J : Remission in patients with first-episode schizophrenia receiving assured antipsychotic medication : a study with risperidone long-acting injection. *Int Clin Psychopharmacol* 2008 ; 23 : 325-31
10. Thyssen A, Rusch S, Herben V, Quiroz J, Mannaert E : Risperidone long-acting injection : pharmacokinetics administration in deltoid *versus* gluteal muscle in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 2010 ; doi:10.1177/0091270009355156
11. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N *et al.* : QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 ; 34 : 401-5
12. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W : Amisulpride, an unusual " atypical " antipsychotic : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 177-9
13. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C *et al.* : Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009 ; 19 : 520-32
14. Stip E, Tourjman V : Aripiprazole in schizophrenia and schizoaffective disorder : A review. *Clin Ther* 2010 ; 32 (Suppl 1) : S3-20
15. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J : Conference report : Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Encephale* 2007 ; 33 : 197-202
16. Simon V, van Winkel R, De Hert M : Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent ? A literature review. *J Clin Psychiatry* 2009 ; 70 : 1041-50
17. Rosebush PI, Mazurek MF : Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull* 2010 ; 36 : 239-342
18. Costa E, Davis JM, Dong E *et al.* : A GABAergic cortical deficit dominates schizophrenia pathophysiology. *Crit Rev Neurobiol* 2004 ; 16 : 1-23
19. Guidotti A, Auta J, Davis JM *et al.* : GABAergic dysfunction in schizophrenia : new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology (Berl)* 2005 ; 180 : 191-205
20. Kasckow J, Lanouette N, Patterson T *et al.* : Treatment of subsyndromal depressive symptoms in middle-aged and older adults with schizophrenia : effect on functioning. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 ; 25 : 183-90
21. Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, Danovich L, Youdim M : Multifunctional pharmacotherapy : what can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative-symptom schizophrenia ? *Neurotherapeutics* 2009 ; 6 : 86-93
22. Oracek J, Bubenikosa-Valesova V, Kopecek M *et al.* : Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006 ; 20 : 389-409

Correspondance et tirés à part :

F. LOTSTRA
Hôpital Erasme
Service de Psychiatrie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : francoise.lotstra@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 19 avril 2010 ; accepté dans sa version définitive le 4 juin 2010.