

# TABLE DES MATIÈRES

.....

<b>Chapitre 1. Neuroleptiques et antipsychotiques</b> , par J.-P. OLIÉ .....	1
La naissance d'une classe thérapeutique .....	1
La clozapine, une nouvelle étape .....	2
Perspectives .....	3

## BASES FONDAMENTALES

<b>Chapitre 2. Pharmacologie des antipsychotiques : acquis, diversité et perspectives</b> , par R. BORDET .....	7
Antipsychotiques ou neuroleptiques ? .....	7
Typiques ou atypiques ? .....	8
Système dopaminergique .....	9
L'acteur central du traitement symptomatique .....	9
Récepteur D <sub>2</sub> : une cible commune des antipsychotiques actuels .....	9
Autres récepteurs dopaminergiques .....	11
Modulation du métabolisme de la dopamine .....	12
Vers d'autres cibles pour le traitement symptomatique .....	12
Système sérotoninergique .....	12
Système noradrénergique .....	13
Système cholinergique .....	13
Système histaminergique .....	14
Système glutamatergique .....	14
Autres systèmes de neuromodulation .....	15
Pour une approche symptomatique multidimensionnelle .....	16
Du risque médicamenteux à l'individualisation thérapeutique .....	18
Quelles cibles pharmacologiques pour une modification du cours évolutif ? .....	19
Médicament antipsychotique ou stratégie antipsychotique ? .....	20
<b>Chapitre 3. Pharmacogénétique des antipsychotiques</b> , par F. SCHÜRHOFF et A. MÉARY .....	23
Critères prédictifs de l'efficacité des traitements antipsychotiques .....	24
Critères prédictifs cliniques de l'efficacité des traitements .....	24
Critères prédictifs génétiques de la réponse aux traitements .....	25
Critères prédictifs de la tolérance des traitements antipsychotiques .....	31
Critères prédictifs cliniques de la tolérance des traitements .....	31
Critères prédictifs génétiques de la tolérance des traitements .....	32
Limites méthodologiques des études de pharmacogénétique en psychiatrie .....	36
Perspectives .....	37

<b>Chapitre 4. Effets métaboliques des antipsychotiques</b> , par G. AMAR, A. MANETTI et F. LIMOSIN . . .	40
Généralités . . . . .	40
Des prescriptions en constante progression . . . . .	40
Une surmortalité prématurée encore très préoccupante . . . . .	40
Des anomalies métaboliques préexistantes ? . . . . .	40
Rôle des co-prescriptions . . . . .	41
Physiopathologie du syndrome métabolique . . . . .	41
Insulinorésistance . . . . .	41
Rôle du tissu adipeux . . . . .	42
Processus inflammatoires impliqués . . . . .	42
Pharmacologie des effets métaboliques des antipsychotiques atypiques . . . . .	42
Mécanismes en jeu dans la prise de poids liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	43
Mécanismes en jeu dans la dysrégulation de la glycémie liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	43
Mécanismes en jeu dans les effets dyslipidémisants liés aux antipsychotiques atypiques . . . . .	43
Pharmacogénétique des effets métaboliques des antipsychotiques atypiques . . . . .	43
Pharmacogénétique de la prise de poids liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	44
Pharmacogénétique des anomalies métaboliques liées aux antipsychotiques atypiques . . . . .	44
Profils métaboliques des différents antipsychotiques atypiques . . . . .	44
Prise de poids liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	45
Anomalies métaboliques liées aux antipsychotiques atypiques . . . . .	46
Hyperglycémie liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	46
Dyslipidémie liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	47
Hypertension artérielle liée aux antipsychotiques atypiques . . . . .	47
Prise en charge des effets métaboliques sous antipsychotiques atypiques . . . . .	47
Dépistage et suivi des effets métaboliques . . . . .	47
Prise en charge des effets métaboliques iatrogènes . . . . .	49
<b>Chapitre 5. Antipsychotiques et cognition</b> , par P. VIDAILHET . . . . .	52
Troubles cognitifs dans les pathologies traitées par antipsychotiques . . . . .	52
Schizophrénie . . . . .	53
Troubles bipolaires de l'humeur . . . . .	53
Troubles démentiels . . . . .	54
Bases neurobiologiques des effets cognitifs des antipsychotiques . . . . .	54
Études précliniques des effets des antipsychotiques . . . . .	55
Modèles animaux . . . . .	55
Effets cognitifs des antipsychotiques chez le sujet sain . . . . .	57
Effets cognitifs des antipsychotiques chez les patients . . . . .	58
Effets des antipsychotiques de première génération . . . . .	58
Effets des antipsychotiques de deuxième génération . . . . .	59
Biais méthodologiques des études . . . . .	60
Pertinence clinique des travaux et perspectives pour l'avenir ? . . . . .	64
Conclusion et perspectives . . . . .	68

## ASPECTS CLINIQUES

<b>Chapitre 6. Les antipsychotiques dans les épisodes aigus de schizophrénie</b> , par P. THOMAS . . . . .	77
Objectifs généraux du traitement . . . . .	77

Prise en charge d'une rechute . . . . .	78
Les premiers jours . . . . .	78
Les premières semaines . . . . .	80
Réponse au traitement . . . . .	80
Surveillance . . . . .	80
Patients agités . . . . .	80
Les premiers jours . . . . .	81
Poursuite du traitement . . . . .	81
Particularité du premier épisode psychotique . . . . .	81
Les premiers jours . . . . .	81
Poursuite du traitement . . . . .	83
Patients à risque élevé de suicide . . . . .	83
Les premiers jours . . . . .	83
Poursuite du traitement . . . . .	83
Patients présentant une addiction associée . . . . .	83
Les premiers jours . . . . .	84
Poursuite du traitement . . . . .	84
Différences hommes/femmes . . . . .	84

**Chapitre 7. Les antipsychotiques d'action prolongée,**  
par L. SAMALIN, T. CHARPEAUD, M. GARNIER et P.-M. LLORCA . . . . . 90

Aspects pharmacologiques . . . . .	90
Pharmacodynamie . . . . .	90
Pharmacocinétique . . . . .	91
Données d'efficacité . . . . .	92
Premiers épisodes psychotiques . . . . .	92
Traitement de maintenance de la schizophrénie . . . . .	93
Traitement de maintenance du trouble bipolaire . . . . .	95
Données de tolérance . . . . .	95
Neuroleptiques à libération prolongée . . . . .	95
Antipsychotiques de seconde génération d'action prolongée . . . . .	96
Données de comparaison par rapport aux formes orales . . . . .	96
Syndrome post-injection . . . . .	96
Aspects médico-économiques . . . . .	96
Pratiques de prescription des antipsychotiques retard et facteurs limitant leur utilisation . . . . .	97
Pratiques de prescription des antipsychotiques à libération prolongée . . . . .	97
Facteurs explicatifs de la faible utilisation des antipsychotiques d'action prolongée . . . . .	98
Indications et modalités d'utilisation en pratique clinique . . . . .	99
Pour qui ? . . . . .	99
Quand instaurer un antipsychotique à libération prolongée ? . . . . .	100
Quel antipsychotique à libération prolongée ? . . . . .	101
Comment favoriser l'acceptation des patients à un antipsychotique à libération prolongée ? . . . . .	101
Comment instaurer, optimiser ou changer d'antipsychotique à libération prolongée ? . . . . .	102
Quel suivi et quelle surveillance du traitement ? . . . . .	103

**Chapitre 8. Les antipsychotiques dans les troubles bipolaires,** par B. QUILLEROU et F. BELLIVIER . . . . . 109

Les antipsychotiques dans les phases aiguës . . . . .	109
Manie . . . . .	109
Dépression . . . . .	109

Les antipsychotiques comme traitement de maintenance . . . . .	112
Profil de tolérance des antipsychotiques . . . . .	112

**Chapitre 9. Tolérance des antipsychotiques atypiques,**

par R. RICHIERI, R. PADOVANI et C. LANÇON . . . . . 116

Neuroleptiques atypiques et syndrome métabolique . . . . .	117
Neuroleptiques atypiques et prise de poids . . . . .	118
Neuroleptiques atypiques et dyslipidémie . . . . .	118
Neuroleptiques atypiques et diabète de type 2 . . . . .	118
Effets secondaires cardiaques liés à l'utilisation des neuroleptiques atypiques . . . . .	119
Neuroleptiques atypiques, hyperprolactinémie et troubles sexuels . . . . .	120
Neuroleptiques atypiques et tolérance neurologique : des médicaments réellement atypiques ? . . . . .	121
Les neuroleptiques atypiques lors des premiers épisodes : mieux tolérés que les neuroleptiques classiques ? . . . . .	122
Le recours aux formes à action prolongée des neuroleptiques atypiques : un gage de meilleure tolérance ? . . . . .	122

**Chapitre 10. Les antipsychotiques dans les troubles affectifs non bipolaires,**

par E. HAFFEN, M. NICOLIER, P. VANDEL et D. SECHTER . . . . . 125

Troubles affectifs unipolaires . . . . .	125
Dopamine et troubles de l'humeur unipolaires . . . . .	126
Antipsychotiques dans le traitement de l'épisode dépressif majeur en phase aiguë . . . . .	127
Antipsychotiques dans la prévention des rechutes et récurrences dépressives . . . . .	129
Antipsychotiques dans le traitement des dysthymies . . . . .	130
Populations spécifiques . . . . .	130
Enfants et adolescents . . . . .	130
Sujets âgés . . . . .	130
Femmes enceintes ou allaitantes . . . . .	130
<i>Guidelines</i> : stratégies d'utilisation des antipsychotiques dans l'épisode dépressif majeur . . . . .	131
Tolérance des antipsychotiques dans le traitement de l'épisode dépressif majeur . . . . .	132
Antipsychotiques de deuxième génération . . . . .	135
Amisulpride . . . . .	135
Aripiprazole . . . . .	135
Clozapine . . . . .	136
Olanzapine . . . . .	136
Quétiapine . . . . .	137
Rispéridone . . . . .	138
Ziprasidone . . . . .	139
Palipéridone . . . . .	139
Asénapine . . . . .	139
llopéridone . . . . .	139

**Chapitre 11. Rationnel et maniement des antipsychotiques**

**dans le trouble obsessionnel-compulsif et les affections neurologiques,**

par B. GAUTIER, D. DRAPIER et B. MILLET . . . . . 144

Les antipsychotiques dans le trouble obsessionnel-compulsif . . . . .	144
Hypothèses biologiques dans le TOC . . . . .	144
Place des antipsychotiques . . . . .	145

Troubles de l'humeur . . . . .	179
Troubles d'origine « organique » : troubles psychocomportementaux des pathologies démentielles et syndrome confusionnel . . . . .	179
Principaux antipsychotiques et modalité d'utilisation chez le sujet âgé . . . . .	181
Risperidone . . . . .	181
Olanzapine . . . . .	181
Aripiprazole . . . . .	182
Quétiapine . . . . .	182
Clozapine . . . . .	183
Amisulpride . . . . .	183

## **Chapitre 15. Antipsychotiques et co-morbidités addictives,**

par P. A. GEOFROY, B. ROLLAND et O. COTTENCIN . . . . . 187

Dopamine et addiction . . . . .	188
Altérations neurobiologiques du système dopaminergique dans les addictions . . . . .	188
Rôle de la dopamine . . . . .	190
Tolérance, sensibilisation et neuroplasticité de l'addiction . . . . .	191
Antipsychotiques et pharmacodynamie . . . . .	193
Place des antipsychotiques dans la prise en charge des addictions . . . . .	194
Les antipsychotiques sont-ils des « addictolytiques » ? . . . . .	194
Place et indications des antipsychotiques dans l'addiction . . . . .	195

## **Chapitre 16. Antipsychotiques en situation d'urgence,**

par A. GUILLAUME, G. VAIVA et E. POULET . . . . . 201

Définitions . . . . .	201
Agitation . . . . .	201
Caractéristiques du médicament idéal . . . . .	202
Caractéristiques des différents médicaments . . . . .	203
Recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques dans l'urgence . . . . .	205
Agitation psychotique . . . . .	205
Agitation liée à un abus de substance . . . . .	207
Tableaux récapitulatifs . . . . .	208

## **BON USAGE DES ANTIPSYCHOTIQUES ET PERSPECTIVES**

## **Chapitre 17. Usage et mésusage des antipsychotiques : données pharmaco-épidémiologiques,**

par H. VERDOUX . . . . . 213

Études d'utilisation des antipsychotiques dans la population adulte . . . . .	214
Fréquence d'utilisation des antipsychotiques : données françaises . . . . .	214
Fréquence d'utilisation des antipsychotiques : données internationales . . . . .	216
Études d'utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent . . . . .	219
Fréquence d'utilisation des antipsychotiques : données françaises . . . . .	219
Fréquence d'utilisation des antipsychotiques : données internationales . . . . .	219
Études d'utilisation des antipsychotiques chez les personnes âgées . . . . .	221
Augmentation des prescriptions d'antipsychotiques : facteurs explicatifs . . . . .	223
Modalités de prescription et d'usage : antipsychotiques en médecine générale . . . . .	225
Modalités de prescription et d'usage des antipsychotiques : associations médicamenteuses . . . . .	225

Associations d'antipsychotiques . . . . .	225
Anticholinergiques . . . . .	226
Antidépresseurs . . . . .	226
Thymorégulateurs. . . . .	227
Études pharmaco-épidémiologiques évaluant la tolérance . . . . .	227
Mortalité. . . . .	228
Risque vasculaire . . . . .	228
Risque métabolique . . . . .	229
<b>Chapitre 18. Antipsychotiques et éducation thérapeutique, par M. MAUREL et A. KALADJIAN. . . . .</b>	<b>234</b>
Définitions . . . . .	234
Méthodes d'éducation thérapeutique . . . . .	235
Orientation de l'éducation thérapeutique. . . . .	235
Modalités de l'intervention thérapeutique . . . . .	235
Cibles de l'éducation thérapeutique relative aux antipsychotiques . . . . .	237
Éducation thérapeutique et antipsychotiques injectables à action prolongée . . . . .	238
Exemple de programme de pharmaco-éducation individualisé : <i>medication management module</i> . . . . .	238
Limites de l'éducation thérapeutique . . . . .	239
<b>Liste des principales abréviations. . . . .</b>	<b>243</b>
<b>Déclaration de conflits d'intérêt . . . . .</b>	<b>245</b>
<b>Index . . . . .</b>	<b>247</b>