

Sous la direction de
Emmanuelle Corruble

Collection PSYCHIATRIE dirigée par le Professeur **Jean-Pierre OLIÉ**

LES MÉDICAMENTS
PSYCHOTROPES

LES ANTIDÉPRESSEURS

Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

LES ANTIDÉPRESSEURS

Dans la même collection

L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte, par C. BARTHÉLÉMY et F. BONNET-BRILHAULT
Psychiatrie de l'enfant, par A. DANION-GRILLIAT et C. BURSZTEJN
Pathologies schizophréniques, par J. DALERY, Th. D'AMATO et M. SAOUD
Les états dépressifs, par M. GOUEMAND
Suicides et tentatives de suicide, par Ph. COURTET
Psychiatrie de la personne âgée, par J.-P. CLÉMENT

Dans la collection « Cahiers Sainte-Anne »

Surdité et santé mentale, par C. QUÉREL
Regards périphériques sur l'autisme, par Y. CONTEJEAN et C. DOYEN
L'accueil familial thérapeutique pour adulte. Des familles qui soignent ?, par P. BARREAU, O. DUPUY, B. GADEYNE, B. GARNIER et A. VELASCO
Santé mentale et précarité. Aller vers et rétablir, par J.-P. ARVEILLER et A. MERCUEL

Dans d'autres collections

Traité européen de psychiatrie et de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, par P. FERRARI et O. BONNOT
Traité de psychiatrie, par M.G. GELDER
Livre de l'interne en psychiatrie, par J.-P. OLIÉ, Th. GALLARDA et E. DUAUX
Cas clinique en psychiatrie, par H. LOÔ et J.-P. OLIÉ
Psychopharmacologie essentielle, par S.M. STAHL
Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur, par S.M. STAHL
Traité d'addictologie, par M. REYNAUD
Addiction au cannabis, par M. REYNAUD et A. BENYAMINA
Addiction à la cocaïne, par L. KARILA et M. REYNAUD
Guide pratique de thérapie cognitive et comportementale dans les troubles liés à l'usage de cocaïne ou de drogues stimulantes, par L. KARILA et M. REYNAUD
Thérapies cognitives et comportementales et addictions, par H. RAHOUI et M. REYNAUD
Stress, pathologie et immunité, par J.-M. THURIN et N. BAUMANN
Psychologie, de D. MYERS

Traité de médecine, par P. GODEAU, S. HERSON et J.-Ch. PIETTE
Principes de médecine interne Harrison, par E. BRAUNWALD, A.S. FAUCI, D.L. KASPER, S.L. HAUSER, D.L. LONGO et J.L. JAMESON
La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. LEPORRIER
Guide du bon usage du médicament, par G. BOUVENOT et C. CAULIN
Le Flammarion médical, par M. LEPORRIER
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments, par G.S. HILL
L'anglais médical : *spoken and written medical english*, par C. COUDÉ et X.-F. COUDÉ

Collection Psychiatrie dirigée par le Professeur Jean-Pierre Olié
Professeur de Psychiatrie à l'université Paris-Descartes,
Chef de service à l'hôpital Saint-Anne, Paris

Emmanuelle CORRUBLE

LES ANTIDÉPRESSEURS

Médecine Sciences

Publications

<http://www.editions.lavoisier.fr>

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc

Édition : Béatrice Brottier

Couverture : Isabelle Godenèche

Fabrication : Estelle Perez

Composition : Softwin, Bucarest

Impression et brochage : EMD, Lassay-les-Châteaux

ISBN : 978-2-257-20527-8

© 2013, Lavoisier, Paris

LISTE DES COLLABORATEURS

.....

- BAUMANN Pierre, Professeur honoraire, département de Psychiatrie, CHU vaudois, Lausanne.
- BECQUEMONT Laurent, Professeur de Pharmacologie clinique, unité et centre de recherche clinique, université Paris-Sud, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- BELLIVIER Frank, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service universitaire de Psychiatrie, hôpital Fernand-Widal, Paris.
- BERTSCHY Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie et Santé mentale, service de Psychiatrie II, CHU, Strasbourg.
- BORDET Régis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pharmacologie médicale, faculté de Médecine, université Lille 2 ; CHU, Lille.
- BOUGEROL Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U836 ; pôle de Psychiatrie et de Neurologie, clinique universitaire de Psychiatrie, CHU, Grenoble.
- BOULENGER Jean-Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service universitaire de Psychiatrie adulte, hôpital de la Colombière, CHU, Montpellier.
- BRIKI Malick, Chef de clinique-Assistant, service de Psychiatrie et d'Addictologie, CHU, Dijon.
- BUTLEN-DUCUING Florence, Médecin, Central Nervous System, Safety & Efficacy of Medicines, European Medicines Agency, Londres.
- CORRUBLE Emmanuelle, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité Inserm U669, faculté de Médecine Paris-Sud ; service de Psychiatrie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- COUDORÉ François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, laboratoire de Neuropharmacologie EA3544, faculté de Médecine, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry.
- COURTET Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Montpellier ; département d'Urgence et Post-urgence psychiatrique, CHU Lapeyronie, Montpellier.
- DAVID Denis, Maître de conférences, laboratoire de Neuropharmacologie EA3544, faculté de Pharmacie, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry.
- DELAVEREAU Pauline, Docteur en Neurosciences, CNRS USR3246, centre Émotion, CR-ICM, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- DELAVEREAU Héloïse, Psychiatre-Addictologue, département de Psychiatrie, université fédérale du Minas Gerais, Belo Horizonte, Brésil.
- DEREUX Alexandra, Assistante spécialiste, unité Inserm U894 (centre de Psychiatrie et de Neurosciences), clinique des Maladies mentale et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne Paris.
- DUARTE GARCIA Frederico, Professeur de Psychiatrie et d'Addictologie, département de Psychiatrie, université fédérale du Minas Gerais, Belo Horizonte, Brésil.
- FÈVE Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Endocrinologie, unité Inserm U938, hôpital Saint-Antoine, Paris.
- FOSSATI Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, CNRS USR3246, centre Émotion, CR-ICM, université Pierre-et-Marie-Curie ; service de Psychiatrie adulte, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- GAILLARD Adeline, Chef de Clinique-Assistant, université Paris-Descartes ; service hospitalo-universitaire, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GAILLARD Raphaël, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité Paris-Descartes ; service hospitalo-universitaire d'Addictologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GALLARDA Thierry, Praticien hospitalier, unité Inserm U894 (centre de Psychiatrie et de Neurosciences) ; centre d'Évaluation des troubles psychiques et du vieillissement, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GARDIER Alain, Professeur des Universités, laboratoire de Neuropharmacologie EA3544, faculté de Pharmacie, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry.
- GILQUIN Anne Flavie, Assistante des Hôpitaux, service des Spécialités et de Médecine polyvalente, hôpital de Ville-Évrard, Neuilly-sur-Marne.

- GINESTET Daniel, Professeur honoraire à la faculté de Médecine, Paris.
- GORWOOD Philip, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité Inserm U894 (centre de Psychiatrie et de Neurosciences), clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GRESSIER Florence, Praticien hospitalier, Inserm U669, service de Psychiatrie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- GUELF Julien-Daniel, Professeur émérite, université Paris-Descartes ; clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GUIARD Bruno, Maître de conférences, laboratoire de Neuropharmacologie EA3544, faculté de Pharmacie, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry.
- GUILLOUX Jean-Philippe, Ph.D., Maître de conférences, laboratoire de Neuropharmacologie EA3544, faculté de Pharmacie, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry.
- HACHE Guillaume, Interne en Pharmacie, laboratoire de Neuropharmacologie EA3544, faculté de Pharmacie, université Paris-Sud, Chatenay-Malabry.
- HAFFEN Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Franche-Comté ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.
- HAMON Michel, Professeur des Universités, unité Inserm U894, université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- JOUVET Roland, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie adulte, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- KREBS Marie-Odile, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, laboratoire de Physiopathologie des Maladies psychiatriques, unité Inserm U894 (centre de Psychiatrie et de Neurosciences) ; service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- KRIEGER Vincent, Praticien hospitalier contractuel, service de Psychiatrie adulte, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- LANFUMEY Laurence, Directeur de recherche Inserm, unité Inserm U894, université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- LEJOYEUX Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie et d'Addictologie Bichat-Beaujon, service sectorisé de Psychiatrie de Maison blanche, hôpital Bichat, Paris.
- LLORCA Pierre-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Clermont université, université d'Auvergne ; service de Psychiatrie, CHU Gabriel-Montpied, CMP B, Clermont-Ferrand.
- MARICOURT Pierre de, Interne, service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- MARTINEZ Gilles, Assistant spécialiste, université Paris-Descartes ; service hospitalo-universitaire/centre de recherche clinique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- MARTINOT Jean-Luc, Pédiopsychiatre, Directeur de recherche Inserm, unité Inserm-CEA U1000 (Imagerie et psychiatrie), université Paris-Sud et université Paris-Descartes, Maison de Solenn, hôpital Cochin, Paris ; service hospitalier Frédéric-Joliot, Orsay.
- MOISAN Delphine, Interne, service de Psychiatrie et d'Addictologie Bichat-Beaujon, service sectorisé de Psychiatrie de Maison blanche, hôpital Bichat, Paris.
- MONCANY Anne-Hélène, Chef de clinique-Assistant, service des Urgences psychiatriques, CHU, Toulouse.
- MONGEAU Raymond, Maître de conférences, laboratoire de Pharmacologie de la circulation cérébrale (EA4475), université Paris-Descartes, Paris.
- NAVEAU Sylvie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Hépatogastro-entérologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.
- NOURRY Aurore, Interne, service de Psychiatrie, Clermont université, université d'Auvergne ; service de Psychiatrie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.
- OLIÉ Émilie, Chef de clinique-Assistant, université de Montpellier ; département d'Urgence et Post-urgence psychiatrique, CHU Lapeyronie, Montpellier.
- PASSERIEUX Christine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines ; service de Psychiatrie de l'adulte, centre hospitalier André-Mignot, Versailles
- PELISSOLO Antoine, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Pierre-et-Marie-Curie ; service de Psychiatrie adulte, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- PERLEMUTER Gabriel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Paris-Sud ; Inserm U996, IPSIT ; service d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

- PETIT Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, coordonnateur du département de Pharmacologie médicale et Toxicologie, service universitaire de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Montpellier.
- POIRIER Marie-France, Praticien, Directeur de recherche, université Paris-Descartes ; service hospitalo-universitaire/centre de recherche clinique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- PURPER-OUAKIL Diane, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine psychologique de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Saint-Éloi, Montpellier.
- QUILLEROU Bluenn, Praticien hospitalier, service universitaire de Psychiatrie, hôpital Saint-Antoine, Paris.
- ROBLIN Julie, Praticien hospitalier, service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- ROUILLON Frédéric, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- SARAVANE Djéa, Praticien hospitalier, directeur de l'enseignement à la faculté de Médecine Paris-Sud, service des Spécialités et de Médecine polyvalente, hôpital de Ville-Évrard, Neuilly-sur-Marne.
- SCHMITT Laurent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, faculté de Médecine Toulouse-Rangueil, université Paul-Sabatier ; service universitaire de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU, Toulouse.
- SECHTER Daniel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Franche-Comté ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.
- THIBAUT Florence, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Rouen ; service de Psychiatrie, CHU Charles-Nicolle, Rouen.
- TOURNIER Marie, Maître de conférences, Praticien hospitalier, centre hospitalier Perrens, université Bordeaux Segalen, Bordeaux.
- TURPIN Elena, Chef de clinique-Assistant, service universitaire de Psychiatrie, hôpital Saint-Antoine, Paris.
- VANDEL Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Franche-Comté ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.
- VERDOUX Hélène, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, Inserm U657, centre hospitalier Perrens, université Bordeaux Segalen, Bordeaux.
- VERSTUYFT Céline, Maître de conférences, Praticien hospitalier, service de Génétique moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- VIDAILHET Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, unité Inserm U666 (Physiopathologie et Psychopathologie cognitive de la schizophrénie), université de Strasbourg ; pôle de Psychiatrie et de Santé mentale, CHU, Strasbourg.
- VOICAN Cosmin Sebastian, service d'Hépto-Gastro-entérologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.
- VULSER Hélène, Doctorante en Neurosciences, Interne, unité Inserm-CEA U1000 (Imagerie et psychiatrie), université Paris-Sud et université Paris-Descartes, Maison de Solenn, hôpital Cochin, Paris ; service hospitalier Frédéric-Joliot, Orsay.
- YADAK Julien, Interne, service de Psychiatrie adulte, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
- YON Liova, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, hôpital Henri-Mondor, Créteil.
- YOUNÈS Nadia, Maître de conférences, Praticien hospitalier, université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines ; service de Psychiatrie de l'adulte, centre hospitalier André-Mignot, Versailles.

SOMMAIRE

.....

Chapitre 1. Historique et classifications des antidépresseurs , par D. GINESTET	1
Traitement des états dépressifs avant les médicaments antidépresseurs	1
Découverte des deux premiers antidépresseurs	2
Iproniazide	2
Imipramine	2
Découvertes : intuition, persévérance et sérendipité	3
Développement des médicaments antidépresseurs IMAO	3
Développement des médicaments imipraminiques	4
Médicaments inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)	5
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	6
Autres antidépresseurs	6
Extension du champ thérapeutique des antidépresseurs	6
Action antalgique	7
Troubles anxieux	7
Autres indications	7
Classifications des médicaments antidépresseurs	8
Classification chimique	8
Classifications biochimiques	9
Classifications thérapeutiques	9

PHARMACOLOGIE

Chapitre 2. Des effets neurobiologiques aux mécanismes d'action : hier, aujourd'hui et demain , par R. MONGEAU, M. HAMON et L. LANFUMEY	15
À partir du début du xx ^e siècle : des médicaments agissant sur le GABA pour les problèmes « nerveux »	16
Des psychostimulants des années 1930 aux antidépresseurs dopaminergiques modernes	17
Introduction du concept d'antidépresseur dans les années 1950	18
Inhibiteurs des monoamines oxydases	18
Antidépresseurs tricycliques	20
Antidépresseurs atypiques ciblés sur les récepteurs 5-HT ₂ ou α -adrénergiques	21
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	23
Effets indésirables des antidépresseurs monoaminergiques	24
Nouvelles cibles des traitements antidépresseurs	25
Les antidépresseurs stimulent les voies de signalisation impliquant pCREB, le BDNF et pERK	25

Les antidépresseurs préviennent l'inhibition de la neurogenèse hippocampique par le stress	27
Une nouvelle vague d'antidépresseurs ciblés sur la neurotransmission glutamatergique ?.	28
Un antidépresseur agissant sur les rythmes circadiens	29
Stimulations électriques et magnétiques du système nerveux central	30
Retour aux années 1930 : l'introduction de l'électroconvulsivothérapie	30
Stimulation magnétique transcrânienne	31
Stimulations électriques focalisées.	31
Chapitre 3. Modèles animaux , par D. DAVID, B. GUIARD, J.-P. GUILLOUX et A.M. GARDIER	40
Modèles animaux prédictifs d'une activité anxiolytique/antidépressive chez l'animal	43
« Tests comportementaux » prédictifs de l'activité anxiolytique ou antidépressive d'un antidépresseur chez le rat ou la souris.	44
Test prédictif d'une activité mixte anxiolytique/antidépressive des antidépresseurs	44
Tests prédictifs d'une activité de type antidépresseur	45
Modélisation de la dépression chez l'animal	45
Modèles fondés sur le stress	45
Souris génétiquement manipulées.	49
Applications pharmacologiques récentes	51
Chapitre 4. Études d'imagerie cérébrale , par H. VULSER et J.-L. MARTINOT	55
Traitements antidépresseurs pharmacologiques	55
Psychothérapies	57
Électroconvulsivothérapie.	57
Stimulation magnétique transcrânienne	58
Stimulation cérébrale profonde.	58
Chapitre 5. Méthodes d'étude chez l'homme , par F. BUTLEN-DUCUING et J.-D. GUELFY	61
Généralités sur les différentes phases de développement d'un médicament antidépresseur.	61
Essais de pharmacologie humaine (phase I)	61
Essais thérapeutiques (phases II et III)	62
Essais thérapeutiques postérieurs à la commercialisation (phase IV)	63
Design des essais cliniques de phase III évaluant l'efficacité d'un médicament antidépresseur	63
Sélection des patients	63
Critères de jugement	63
Différents types d'essais évaluant l'efficacité d'un nouvel antidépresseur	64
Analyse des résultats	65
La question du placebo.	66
Étude de l'efficacité d'un médicament antidépresseur et cas particuliers	67
Réponse partielle et résistance au traitement.	67
Évaluation des antidépresseurs dans les troubles bipolaires	68
Population pédiatrique	68
Personnes âgées	68
Évaluation de la tolérance dans les essais cliniques	68
Discussion	69
Chapitre 6. Pharmacodynamie chez l'homme , par R. BORDET	72
Pharmacodynamie de l'effet antidépresseur.	73

Antidépresseurs et humeur	73
Antidépresseurs et autres fonctions	74
Pharmacodynamie des antidépresseurs et autres pathologies	78
Trouble anxieux	78
Douleur	78
Addictions	78
Pharmacodynamie des antidépresseurs et biomarqueurs	79
Pharmacodynamie des antidépresseurs et efficacité thérapeutique	79
Cinétique de la pharmacodynamie	
des antidépresseurs	79
Variabilité de la réponse	80
Pharmacorésistance	80
Chapitre 7. Pharmacocinétique , par P. BAUMANN et G. BERTSCHY	82
Bases générales de la pharmacocinétique	83
Biodisponibilité	83
Volume de distribution	83
Clairance	84
Demi-vie d'élimination	84
État d'équilibre	84
Étapes du système LADME	85
Libération	85
Absorption	85
Distribution	85
Métabolisme	87
Excrétion	91
Situations et influences spécifiques	92
Influence des pathologies somatiques associées et de l'âge	92
Influence du genre	92
Aspects chronothérapeutiques	92
Surveillance des concentrations plasmatiques des antidépresseurs	92
Antidépresseurs tricycliques	92
Autres antidépresseurs	93
Indications pour la surveillance des taux plasmatiques	93
Bonnes conditions de réalisation de l'examen	94
Chapitre 8. Pharmacogénétique , par L. BECQUEMONT	97
Qu'est-ce que la pharmacogénétique ?	97
Variants génétiques modifiant la pharmacocinétique des antidépresseurs	98
Variations génétiques du métabolisme des antidépresseurs	98
Variations génétiques du transport des antidépresseurs	99
Variants génétiques modifiant l'effet des antidépresseurs	99
Variants HLA associés à des effets indésirables des thymorégulateurs	100
Chapitre 9. Interactions médicamenteuses , par C. VERSTUYFT	102
Épidémiologie des interactions médicamenteuses	102

Les différents types d'interactions	102
Interactions d'ordre pharmacocinétique	103
Absorption digestive perturbée	103
Métabolisme hépatique et interactions au niveau des cytochromes P450	104
Distribution et élimination	107
Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques	107
Syndrome sérotoninergique	108
Torsades de pointes médicamenteuses et toxicité cardiaque	109
Risque hémorragique et ISRS	109
Chapitre 10. Effets cognitifs , par P. VIDAILHET	114
Les antidépresseurs exercent-ils des effets cognitifs délétères ?	115
Études menées chez le volontaire sain	115
Études menées chez les patients	116
Arrêt brutal et effets de sevrage	119
Quelles stratégies adopter face à des troubles cognitifs persistants induits par les antidépresseurs ?	119
Certains antidépresseurs améliorent-ils le fonctionnement cognitif ?	120
Études menées chez le volontaire sain	120
Études menées chez les patients	120
Cas particulier de la conduite automobile et autres engins	121
Quels sont les processus cognitifs modifiés par les antidépresseurs possiblement en lien avec leurs effets thérapeutiques ?	123
Modifications des cognitions associées à la dépression et/ou à l'anxiété	123
Modifications de la neuroplasticité cérébrale	124
Chapitre 11. Effets des antidépresseurs sur les processus émotionnels , par P. DELAVEAU et Ph. FOSSATI	129
Processus émotionnels	129
Processus émotionnels et effets précoces des antidépresseurs chez le sujet sain	131
Application à la dépression	132
Délai de l'action thérapeutique des antidépresseurs	132
Explication neuropsychologique	132
Rôle de la neurogenèse	132
Lien entre le niveau neurochimique et neuropsychologique	132
Effets des antidépresseurs sur les corrélats cérébraux des processus émotionnels	133
Chez les sujets sains	133
Chez les patients déprimés	133
Antidépresseurs avec d'autres mécanismes d'action	133
Agoniste mélatoninergique	133
Antagoniste des récepteurs NK1	134
Érythropoïétine	134
Antagoniste des récepteurs glutamatergiques	135
Chapitre 12. Pharmaco-épidémiologie , par H. VERDOUX et M. TOURNIER	138
Études d'utilisation des antidépresseurs dans la population adulte	138
Fréquence d'utilisation des antidépresseurs : données françaises	139

Fréquence d'utilisation des antidépresseurs : données internationales	140
Études d'utilisation des antidépresseurs dans des populations spécifiques	141
Enfants et adolescents	141
Personnes âgées	141
Femmes enceintes	142
Modalités de prescription et d'usage des antidépresseurs	143
Congruence entre usage d'antidépresseur et diagnostic psychiatrique	143
Prescripteurs et filières de soins	144
Durée de prescription	145
Impact des antidépresseurs sur le risque suicidaire	146
Antidépresseurs et conduites suicidaires chez les enfants et les adolescents	146
Antidépresseurs et conduites suicidaires dans la population adulte	146
Modélisation de l'impact des antidépresseurs sur le risque suicidaire dans la population française	147

INDICATIONS ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Chapitre 13. Traitement des troubles dépressifs unipolaires , par F. ROUILLON	153
Indications des antidépresseurs, en général	153
Modalités générales de prescription d'un antidépresseur	156
Indications et modalités de prescription selon les classes d'antidépresseurs	160
Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)	160
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)	160
Antidépresseurs tricycliques imipraminiques	160
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	161
Autres antidépresseurs	162
Chapitre 14. Traitement des dépressions des troubles bipolaires , par B. QUILLEROU, L. YON et F. BELLIVIER	165
Efficacité	165
Études en faveur de l'utilisation des antidépresseurs	166
Éléments contre l'utilisation des antidépresseurs dans la dépression bipolaire	166
Tolérance	167
Virage maniaque ou hypomaniaque	167
Antidépresseur et risque d'induction de cycles rapides	168
Tolérance des nouveaux antidépresseurs par rapport à celle des tricycliques et des IMAO	168
Association	168
Synthèse	169
National Institute for Health and Clinical Excellence	169
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) et International Society for Bipolar Disorders (ISBD)	172
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	172
Chapitre 15. Antidépresseurs et traitement des troubles anxieux , par J. YADAK et A. PELISSOLO	175
Troubles obsessionnels-compulsifs	175

Efficacité des antidépresseurs dans les TOC	176
Modalités de prescription	177
Trouble panique	178
Efficacité des antidépresseurs dans le trouble panique	178
Modalités de prescription	179
Trouble anxieux généralisé	181
Efficacité des antidépresseurs dans le trouble anxieux généralisé	181
Modalités de prescription	182
Phobies sociales	183
ISRS dans les phobies sociales	183
IRSNa dans les phobies sociales	184
IMAO dans les phobies sociales	184
Modalités de prescription	184
État de stress post-traumatique	185
Efficacité des antidépresseurs dans l'ESPT	185
Modalités de prescription	186
Chapitre 16. Antidépresseurs et traitement des douleurs chroniques, par F. COUDORÉ	
et G. HACHE	192
La douleur chronique	192
Co-morbidité douleur et dépression	192
Intérêt des antidépresseurs dans le traitement de la douleur	193
Bases de l'efficacité des antidépresseurs	193
Antidépresseurs dans le traitement des douleurs chroniques	195
Polyneuropathies douloureuses	195
Douleurs neuropathiques centrales	195
Douleurs post-zostériennes	195
Lombalgies chroniques douloureuses	195
Algies de la face	196
Fibromyalgie	196
Neuropathies médicamenteuses	196
Chapitre 17. Les prescriptions dimensionnelles aujourd'hui,	
par V. KRIEGER et R. JOUVENT	200
Approche catégorielle, approche dimensionnelle	200
Modèle des tempéraments	201
Dimension et psychobiologie	202
Chapitre 18. Indications frontières et dérives de prescription,	
par P. PETIT et J.-P. BOULENGER	205
Indications frontières	205
Indications dans le cadre des troubles psychiatriques	206
Indications dans le cadre des syndromes douloureux	208
Indications dans le cadre des troubles du sommeil	210
Indications dans le cadre des addictions	210
Dérives de prescription	211

TOLÉRANCE

Chapitre 19. Effets indésirables prévisibles du fait des propriétés pharmacologiques, par P.-M. LLORCA et A. NOURRY	219
Antidépresseurs tricycliques	220
Mécanismes d'action	220
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	220
Conséquences cliniques	221
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	221
Mécanismes d'action	221
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	221
Conséquences cliniques	222
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	222
Mécanismes d'action	222
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	222
Conséquences cliniques	223
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	223
Mécanismes d'action	223
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	223
Conséquences cliniques	224
Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine	224
Mécanismes d'action	224
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	224
Conséquences cliniques	224
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline.	224
Mécanismes d'action	224
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	225
Conséquences cliniques	225
Antagonistes α_2 agissant comme désinhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline	225
Mécanismes d'action	225
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	225
Conséquences cliniques	226
Antagonistes/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	226
Mécanismes d'action	226
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	226
Conséquences cliniques	226
Agomélatine, agoniste mélatoninergique et antagoniste sérotoninergique	226
Mécanismes d'action	226
Effets indésirables pharmacologiquement prévisibles.	226
Conséquences cliniques	227
Syndrome sérotoninergique	227
Physiopathologie	227
Critères diagnostiques.	227
Diagnostics différentiels	227
Modalités de prise en charge.	227

Chapitre 20. Effets sur la libido , par M. BRIKI, E. HAFEN, D. SECHTER et P. VANDEL	229
Investiguer la sexualité du patient : un challenge pour le thérapeute	229
Dysfonctionnements sexuels : où commence la pathologie ?	231
Psychopharmacologie de la réponse sexuelle	232
Effets des antidépresseurs sur la réponse sexuelle	233
Prise en charge des effets secondaires sexuels des antidépresseurs	235
Chapitre 21. Risque de virage maniaque , par É. OLIÉ et P. COURTET	238
Hypothèses avancées	238
Dépression bipolaire et antidépresseurs	239
Dépression bipolaire	239
Des sous-groupes de patients pourraient-ils bénéficier des antidépresseurs ?	240
Cycles rapides	240
Facteurs associés au risque de virage maniaque	241
Facteurs cliniques	241
Facteurs génétiques	242
Facteurs liés au traitement	242
Support neurobiologique	243
Recommandations et perspectives	243
Chapitre 22. Risque suicidaire , par M.-F. POIRIER et G. MARTINEZ	247
Historique	247
Éléments pour ou contre l'induction d'une suicidalité par les antidépresseurs	248
Chez l'enfant et l'adolescent	248
Chez l'adulte jeune	249
Mises en garde dans d'autres pays	249
Chez l'adulte	250
Chez le sujet âgé	251
Limites méthodologiques	251
Facteurs de risque	251
Facteurs de risque cliniques	251
Facteurs de risque neurobiologiques	252
Chapitre 23. Risque de syndrome d'arrêt , par D. MOISAN et M. LEJOYEUX	256
Définitions	256
Épidémiologie	256
Facteurs de risque	256
Présentation clinique	257
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	257
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	257
Antidépresseurs tricycliques	258
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	258
Classification	258
Hypothèses étiologiques	259
Diagnostic différentiel	259
Traitement	259

Préventif.....	259
Curatif.....	260
Chapitre 24. Risques hémostatique et ionique , par T. BOUGEROL.....	262
Anomalies ioniques, hyponatrémie.....	262
Risque hémorragique.....	264
Chapitre 25. Risque cardiovasculaire et métabolique , par E. TURPIN et B. FÈVE.....	269
Étude des psychotropes sur des modèles expérimentaux.....	269
In vitro.....	269
Dans le cadre des troubles de l'humeur.....	270
Dans les autres indications.....	274
Mécanismes des effets métaboliques des antidépresseurs.....	274
Effets centraux.....	274
Effets périphériques.....	276
Chapitre 26. Risque hépatique et antidépresseurs , par C.S. VOICAN, S. NAVEAU et G. PERLEMUTER.....	281
Épidémiologie.....	281
Mécanismes pathogéniques.....	281
Facteurs prédisposants.....	284
Sexe.....	284
Âge.....	284
Dose.....	284
Hépatotoxicité croisée.....	284
Interactions médicamenteuses.....	284
Consommation d'alcool.....	284
Co-morbidités.....	285
Facteurs génétiques.....	285
Diagnostic.....	286
Symptômes.....	286
Examens paracliniques.....	286
Évaluation de la relation causale.....	287
Traitement.....	287
Aspects particuliers de l'hépatotoxicité liée aux antidépresseurs.....	287
Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.....	287
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.....	288
Antidépresseurs atypiques.....	288
Antidépresseurs tricycliques.....	289
Inhibiteurs de monoamine oxydase.....	289
Agomelatine.....	289
Prévention.....	289

SPÉCIFICITÉS LIÉES AU TERRAIN

Chapitre 27. Enfants et adolescents , par D. PURPER-OUAKIL.....	297
Familles chimiques.....	297

Tricycliques	297
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	298
Antidépresseurs non tricycliques, non ISRS	299
Effets psychocomportementaux des antidépresseurs chez le sujet jeune	299
Tolérance à long terme, toxicité et risque léthal	300
Pharmaco-épidémiologie des antidépresseurs en population pédiatrique	301
Efficacité des antidépresseurs dans leurs principales indications pédiatriques	301
Épisode dépressif majeur du sujet jeune	301
Troubles anxieux (sauf TOC)	304
Trouble obsessionnel-compulsif	304
Rapport bénéfices/risques des antidépresseurs dans les principales indications pédiatriques	305
Quand la prescription peut-elle être envisagée ?	306
Dépression de l'enfant et de l'adolescent	306
Troubles anxieux (non TOC)	306
Trouble obsessionnel-compulsif	306
Chapitre 28. Grossesse et allaitement, par F. GRESSIER	309
Antidépresseurs et grossesse	309
Antidépresseurs et avortements spontanés	310
Risque tératogène	310
Effets secondaires des antidépresseurs pour la femme enceinte	312
Antidépresseurs, âge gestationnel et poids de naissance	313
Syndromes périnataux	313
Persistance de l'hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né	313
Développement à long terme	314
Synthèses de données de la littérature	314
Recommandations pendant la grossesse	314
Antidépresseurs et allaitement	314
Imipraminiques	315
ISRS	315
Autres antidépresseurs	316
Recommandations pour l'allaitement	316
Chapitre 29. Sujet âgé, par J. ROBLIN et Th. GALLARDA	320
Prescription des psychotropes chez le sujet âgé	320
Modifications physiologiques liées à l'âge	321
Absorption	321
Distribution	321
Métabolisme	322
Élimination	322
Intérêts du monitoring biologique et de la pharmacogénétique chez le sujet âgé	323
Principes généraux de la thérapeutique antidépressive	324
Phases et modalités du traitement d'un épisode dépressif majeur	324
Comment améliorer l'adhésion au traitement ?	325
Traitements antidépresseurs	325
Efficacité globale des antidépresseurs dans le traitement de la dépression de la personne âgée	325

Le rapport efficacité/tolérance guide le choix thérapeutique	326
Efficacité des antidépresseurs dans le traitement des dépressions co-morbides avec des affections neurologiques	327
Chapitre 30. Schizophrénies , par P. DE MARICOURT et M.-O. KREBS	331
Indication des traitements antidépresseurs	331
Place de la dépression dans la schizophrénie	331
Antidépresseurs dans la dépression associée à la schizophrénie	332
Antidépresseurs et symptômes négatifs	333
Trouble anxieux, schizophrénie et antidépresseurs	334
Intérêt des antidépresseurs dans le traitement de la personnalité schizotypique	334
Intérêt des antidépresseurs dans le traitement de l'akathisie induite par les neuroleptiques	334
Antidépresseurs chez les sujets à ultrahaut risque de psychose	334
Utilisation des antidépresseurs dans la schizophrénie	335
Interactions médicamenteuses	335
Choix des symptômes, choix des molécules	335
Règles de prescription	336
Chapitre 31. Addictions , par A. DEREUX et P. GORWOOD	339
Rechercher systématiquement une addiction lorsque l'on fait un diagnostic d'épisode dépressif	339
Quelle est la nature du lien entre dépression et addiction ?	340
Hypothèse de l'automédication	340
Substances addictives dépressogènes	341
Un terrain commun de vulnérabilité	342
Une co-morbidité expliquée par des facteurs de risque communs, notamment génétiques	343
Faire le diagnostic d'un épisode dépressif majeur chez un sujet abuseur ou dépendant est difficile, mais important	344
Faire le diagnostic	344
Surveillance particulière des dépressions chez le sujet addict	344
Efficacité des antidépresseurs sur les addictions	345
Une prise en charge combinée	345
<i>Patterns</i> de prescription	346
Spécificités des différentes classes d'antidépresseurs	347
IMAO et tricycliques	347
Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine	347
Biaminergiques	348
Autres	348
Chapitre 32. Personnalité et troubles de la personnalité , par A.-H. MONCANY et L. SCHMITT	352
Trouble de la personnalité : catégorie et dimension	352
Efficacité des traitements antidépresseurs dans les troubles de la personnalité : revue de la littérature	353
Efficacité des traitements antidépresseurs dans le trouble de la personnalité <i>borderline</i>	354
Efficacité des traitements antidépresseurs dans les autres troubles de la personnalité	355
La prescription d'antidépresseurs et les questions du clinicien	356
Les antidépresseurs sont-ils aussi efficaces dans les dépressions avec et sans trouble de la personnalité ?	356

L'utilisation des antidépresseurs peut-elle modifier des dimensions de personnalité ?	356
Certains troubles de la personnalité s'atténuent-ils sous antidépresseur ?	356
Chapitre 33. Maladies somatiques : généralités , par D. SARAVANE et A.-F. GILQUIN	359
Prévalence de la dépression dans les maladies somatiques	359
Conséquences de la co-morbidité dépression-pathologie somatique	360
Relations entre dépression et maladie somatique	360
Dépister et évaluer la dépression	360
Médicaments antidépresseurs dans la pathologie organique	360
Chapitre 34. Antidépresseurs et pathologies somatiques : l'exemple des pathologies neurologiques , par A.-F. GILQUIN et D. SARAVANE	365
Accident vasculaire cérébral et antidépresseurs	365
Éléments physiopathologiques et anamnestiques pouvant justifier l'administration précoce d'antidépresseurs	365
Critères et méthodes d'évaluation de l'effet des antidépresseurs dans le traitement et la prévention de la dépression post-AVC	366
Profil de populations incluses dans ces études	366
Synthèse des résultats d'études analysant l'efficacité d'un antidépresseur dans le traitement et la prévention de la dépression post-AVC	366
Maladies neurodégénératives et antidépresseurs	368
Maladie de Parkinson	369
Maladie d'Alzheimer	370
Antidépresseurs et autres pathologies neurologiques	370
AUTRES ASPECTS	
Chapitre 35. Observance , par N. YOUNÈS et C. PASSERIEUX	375
Définition et évaluation de l'observance	375
Fréquence et caractéristiques de l'inobservance	376
Déterminants de l'observance	376
Caractéristiques de la dépression	376
Croyances	377
Facteurs liés au traitement	377
Rôle de la relation patient-médecin	377
Autres facteurs	377
Enjeux de l'observance	377
Chapitre 36. Aspects médicolégaux , par H. DELAVENNE, F. DUARTE GARCIA et F. THIBAUT	380
Contexte actuel : médiatisation et image négative des médicaments antidépresseurs	380
Médicaments antidépresseurs et comportements violents chez l'animal	381
Médicaments antidépresseurs et risque suicidaire	381
Médicaments antidépresseurs comme traitement des comportements agressifs et impulsifs	382