

Sous la direction de
Pierre Thomas

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

LES MÉDICAMENTS
PSYCHOTROPES

LES ANTIPSYCHOTIQUES

Médecine Sciences
Publications

Lavoisier

LES ANTIPSYCHOTIQUES

Dans la même collection

Les thymorégulateurs, par H. VERDOUX

Les antidépresseurs, par E. CORRUBLE

Les troubles anxieux, par J.-Ph. BOULENGER et J.-P. LÉPINE

Les troubles bipolaires, par M.-L. BOURGEOIS, C. GAY, C. HENRY et M. MASSON

Les personnalités pathologiques, par J.-D. GUELFY et P. HARDY

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 »

Troubles d'apprentissage chez l'enfant, par É. LENOBLE et D. DURAZZI

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. LÔO 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, par D. MYERS

Principes de médecine interne Harrison, par D.L. LONGO, A.S. FAUCI, D.L. KASPER, S.L. HAUSER, J.L. JAMESON et J. LOSCALZO

Traité de médecine, par P. GODEAU, S. HERSON et J.-Ch. PIETTE

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 Sainte-Anne, Paris

Pierre THOMAS

LES ANTIPSYCHOTIQUES

Médecine Sciences

Publications

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

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux

Édition : Béatrice Brottier

Couverture : Isabelle Godenèche

Fabrication : Estelle Perez

Composition : Softwin, Bucarest

Impression et brochage : EMD, Lassay-les-Châteaux

ISBN : 978-2-257-20541-4

© 2014, Lavoisier, Paris

LISTE DES COLLABORATEURS

.....

- AMAR Gilles, Praticien hospitalier, service universitaire de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- BELLIVIER Frank, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Lariboisière-Fernand-Widal, Paris.
- BONNOT Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU, Nantes.
- BORDET Régis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Lille 2 ; service de Pharmacologie médicale, CHRU, Lille.
- CAMUS Vincent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U930, université François-Rabelais ; Clinique psychiatrique universitaire, CHRU, Tours.
- CHARPEAUD Thomas, Chef de clinique-Assistant, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- COTTENCIN Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Addictologie, CHRU, Lille.
- DESMIDT Thomas, Praticien hospitalier, Inserm U930, université François-Rabelais ; Clinique psychiatrique universitaire, CHRU, Tours.
- DRAPIER Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régnier, Rennes.
- GARNIER Marion, Psychiatre, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- GAUTIER Bérénice, Praticien hospitalier, pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régnier, Rennes.
- GEOFFROY Pierre Alexis, Interne des Hôpitaux, service d'Addictologie, CHRU, Lille.
- GUILLAUME Agnès, Praticien hospitalier, CMP/CATTP Villeurbanne, centre hospitalier Le Vinatier, Bron.
- HAFFEN Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, CIC-IT 808 Inserm, EA481 Neurosciences ; Centre expert dépression résistante, Fondation FondaMental ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.
- JARDRI Renaud, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHRU, Lille.
- KALADJIAN Arthur, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie des adultes, CHU, Reims.
- LANÇON Christophe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.
- LIMOSIN Frédéric, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité ; service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- LLORCA Pierre-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- MANETTI Aude, Praticien hospitalier, service de Géro-psycho-geriatrie, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- MAUREL Murièle, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie des adultes, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.
- MÉARY Alexandre, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- MILLET Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régnier, Rennes.
- NICOLIER Magali, PhD, Ingénieur de recherche clinique, CIC-IT 808 Inserm, EA481 Neurosciences ; Centre expert dépression résistante, Fondation FondaMental ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.
- OLIÉ Jean-Pierre, Professeur de Psychiatrie, université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité ; service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- PADOVANI Romain, Praticien hospitalier contractuel, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.
- POULET Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie des Urgences, hôpital Édouard-Herriot, Lyon.

QUILLEROU Bluenn, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Saint-Antoine, Paris.

REBOLA Muriel, Praticien hospitalier, pôle de Pédiatrie, hôpital Pellegrin, Bordeaux.

RICHERI Raphaëlle, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.

ROLLAND Benjamin, Praticien hospitalier, service d'Addictologie, CHRU, Lille.

SAMALIN Ludovic, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.

SCHÜRHOFF Franck, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.

SECHTER Daniel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, CIC-IT 808 Inserm, EA481 Neurosciences ; Centre expert dépression résistante, Fondation FondaMental ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.

SUTTER-DALLAY Anne-Laure, Praticien hospitalier, Docteur en Psychologie, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle de Psychiatrie universitaire de l'adulte-réseau de Psychiatrie périnatale, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.

THOMAS Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, Médecine légale et Médecine en milieu pénitentiaire, CHRU, Lille.

VAIVA Guillaume, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie adulte, CHRU, Lille.

VANDEL Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, CIC-IT 808 Inserm, EA481 Neurosciences ; Centre expert dépression résistante, Fondation FondaMental ; service de Psychiatrie de l'adulte, CHU, Besançon.

VERDOUX Hélène, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie universitaire de l'adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.

VIDAILHET Pierre, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm, fédération de Médecine translationnelle ; service de Psychiatrie, CHU, Strasbourg.

TABLE DES MATIÈRES

.....

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

BASES FONDAMENTALES

Chapitre 2. Pharmacologie des antipsychotiques : acquis, diversité et perspectives , par R. BORDET	7
Antipsychotiques ou neuroleptiques ?	7
Typiques ou atypiques ?	8
Système dopaminergique	9
L'acteur central du traitement symptomatique	9
Récepteur D ₂ : 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
Chapitre 3. Pharmacogénétique des antipsychotiques , 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

Chapitre 4. Effets métaboliques des antipsychotiques , 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 dyslipidémiants 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
Profiles 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
 Chapitre 5. Antipsychotiques et cognition , 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

Chapitre 6. Les antipsychotiques dans les épisodes aigus de schizophrénie , 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
Risperidone	138
Ziprasidone	139
Palipéridone	139
Asénapine	139
Ilopéridone	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

Place des antipsychotiques dans les affections neurologiques	147
Rationnel de l'utilisation des antipsychotiques dans les affections neurologiques	147
Utilisation des antipsychotiques dans les pathologies neurologiques	147

MANIEMENT DES ANTIPSYCHOTIQUES EN POPULATIONS SPÉCIFIQUES

Chapitre 12. Maniement des antipsychotiques en population pédiatrique,

par R. JARDRI et O. BONNOT	153
Rappels de psychopharmacologie pédiatrique	153
Pharmacocinétique développementale	153
Pharmacodynamie développementale	155
À retenir en pratique	156
Conduite pratique d'un traitement antipsychotique chez l'enfant et l'adolescent	157
Principes généraux	157
Bilan préthérapeutique	157
Initiation du traitement	158
Antipsychotique dans le contexte de l'urgence pédopsychiatrique	158
Évaluation et surveillance du traitement	158
Efficacité et indications des antipsychotiques en population pédiatrique	160
Schizophrénie à début précoce et très précoce	160
Trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent	161
Troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent déficient intellectuel ou souffrant de TED	161
Autres indications des antipsychotiques chez l'enfant ou l'adolescent	162
Tolérance d'un traitement antipsychotique chez l'enfant et l'adolescent	163
Données générales	163
Effets indésirables métaboliques et endocriniens	163
Effets indésirables cardiovasculaires	165
Autres effets indésirables	165
Gestion de la résistance en période développementale	166

Chapitre 13. Maniement des antipsychotiques en période périnatale,

par A.-L. SUTTER-DALLAY et M. REBOLA	171
Antipsychotiques et grossesse	171
Antipsychotiques de première génération	172
Antipsychotiques de deuxième génération	172
Antipsychotiques et allaitement	173
Antipsychotiques de première génération	174
Antipsychotiques de deuxième génération	174

Chapitre 14. Maniement des antipsychotiques chez la personne âgée,

par T. DESMIDT et V. CAMUS	176
Pharmacologie des antipsychotiques au cours du vieillissement	176
Les données pharmacologiques définissent des principes généraux de prescription des antipsychotiques chez la personne âgée	176
Effets thérapeutiques et effets indésirables des antipsychotiques chez le sujet âgé	177
Principales indications des antipsychotiques dans les pathologies du vieillissement	178
Schizophrénie vieillie et troubles psychotiques tardifs	178

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. GEOFFROY, 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