

Sous la direction de
Hélène Verdoux

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

LES MÉDICAMENTS
PSYCHOTROPES

LES
THYMORÉGULATEURS

Médecine Sciences

Publications

Lavoisier

LES THYMORÉGULATEURS

Dans la même collection

Les antipsychotiques, par P. THOMAS
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

Hélène VERDOUX

LES THYMORÉGULATEURS

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 : 978-2-257-20544-5

© 2014, Lavoisier, Paris

LISTE DES COLLABORATEURS

.....

- ADIDA Marc, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.
- AMAR Gilles, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Corentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- AOUIZERATE Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Neurocentre Magendie (Inserm U862), université Bordeaux-Segalen ; pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- AUBRY Jean-Michel, Professeur ordinaire, service des Spécialités psychiatriques, hôpitaux universitaires de Genève.
- BATAIL Jean-Marie, Chef de Clinique-Assistant, pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régner, Rennes.
- BELLIVIER Frank, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm UMR S1144 ; service de Psychiatrie, hôpital Lariboisière-Fernand-Widal, Paris.
- BENIZRI Chloé, Interne des Hôpitaux, service de Psychiatrie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- BERTSCHY Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm 1114 ; service de Psychiatrie II, CHU, Strasbourg.
- BORDET Régis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pharmacologie médicale, université Lille 2 ; CHRU, Lille.
- BOSC Émilie, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- BOURGOIS Marc-Louis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université Bordeaux-Segalen, Bordeaux.
- CASTERET Anne-Aurélien, Assistant, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- CHEVRIER François, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- CORRUBLE Emmanuelle, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- COURTET Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, département d'Urgence et Post-urgence psychiatrique, CHU, Montpellier.
- CYPRIEN Fabienne, Chef de clinique-Assistant, service de Psychiatrie adulte, CHU, Nîmes.
- DEREUX Alexandra, Interne des Hôpitaux, Inserm U894 (équipe 1), centre de Psychiatrie et Neurosciences, CMME, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- DOUMY Olivier, Chef de clinique-Assistant, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- DRAPIER Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régner, Rennes.
- GALLARDA Thierry, Praticien hospitalier, Inserm U894 (équipe 7), université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité ; centre d'Évaluation des troubles psychiques et du vieillissement, hôpital Saint-Anne, Paris.
- GAUTIER Bérénice, Praticien hospitalier, pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Guillaume-Régner, Rennes.
- GELOT Béangère, Assistante, pôle universitaire d'Addictologie, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- GEOFFROY Pierre Alexis, Psychiatre, Doctorant ès Sciences, Inserm UMR-S1144, VariaPsy (équipe 1) ; service de Psychiatrie adulte, hôpital Lariboisière-Fernand-Widal, Paris.
- GORWOOD Philip, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U894 ; clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- GOUZIEN Camille, Psychiatre, Neurocentre Magendie (Inserm U862), université Bordeaux-Segalen, Bordeaux.
- GRAMONT Anne, Praticien hospitalier, service de Médecine psychologique pour enfants et adolescents, CHU, Montpellier.

- 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.
- HENRY Chantal, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- HOERTEL Nicolas, Interne des Hôpitaux, service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Coirentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- HOZER FRANZ, Chef de clinique-Assistant, service de Psychiatrie, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- LANÇON Christophe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.
- LE ROY Vincent, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- LE STRAT Yann, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie, hôpital Louis-Mourier, Colombes.
- 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 Coirentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- LORCA Pierre-Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- MÉARY Alexandre, Praticien hospitalier, pôle de Psychiatrie, hôpital Albert-Chenevier, Créteil.
- MILLET Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, pôle hospitalo-universitaire Guillaume-Régnier, Rennes.
- OLIÉ Émilie, Chef de clinique-Assistant, département d'Urgence et Post-urgence psychiatrique, CHU, Montpellier.
- POMEY Marie-Laure, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- PUPIER Florence, Praticien hospitalier, service de Médecine psychologique pour enfants et adolescents, CHU, Montpellier.
- PURPER-OUAKIL Diane, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U675/U894 (équipe 1), Paris ; service de Médecine psychologique pour enfants et adolescents, CHU, Montpellier.
- QUILES Clélia, Praticien hospitalier, Inserm U657 ; pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- ROBLIN Julie, Praticien hospitalier, service hospitalo-universitaire de Santé mentale et de Thérapeutique, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- ROTGÉ Jean-Yves, Praticien hospitalier, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- SAMALIN Ludovic, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie B, CHU, Clermont-Ferrand.
- SCHUSTER Jean-Pierre, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, hôpitaux universitaires Paris Ouest, hôpital Coirentin-Celton, Issy-les-Moulineaux.
- SUTTER-DALLAY Anne-Laure, Praticien hospitalier, Docteur en Psychologie, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle universitaire de Psychiatrie adulte-réseau de Psychiatrie périnatale, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- TOURNIER Marie, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- VERDOUX Hélène, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U657, université Bordeaux-Segalen ; pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.
- VERGNOLLE Loïc, Assistant des hôpitaux, pôle universitaire de Psychiatrie adulte, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.

TABLE DES MATIÈRES

.....

Préface , par M.-L. BOURGEOIS	XVII
Chapitre 1. Qu'est-ce qu'un thymorégulateur ? par H. VERDOUX	1
Historique	1
Thymorégulateurs : quelle(s) définition(s) ?	2
Contexte	2
Les différentes définitions	2
Synthèse	3
Quels médicaments ?	3
Quid des antipsychotiques ?	4
Quelles solutions ?	6
Retour aux sources : du lithium sinon rien	6
Deux classes de thymorégulateurs	6
Abolition	6
Définition « polaire »	7

PHARMACOLOGIE

Chapitre 2. Mécanismes d'action neurobiologiques , par R. BORDET	13
Approches pharmacologiques symptomatiques des accès aigus	13
Approche pharmacologique de l'accès maniaque	14
Approche pharmacologique de l'accès dépressif	14
Approches pharmacologiques modifiant le cours évolutif	16
Approche pharmacologique de la régulation de l'humeur	17
Approche pharmacologique des symptômes résiduels ou cognitifs	20
Chapitre 3. Pharmacocinétique et interactions médicamenteuses , par G. BERTSCHY et J.-M. AUBRY	24
Pharmacocinétique	24
Généralités	24
Lithium	25
Valproate et valpromide	26
Carbamazépine	26
Oxcarbazépine	27
Lamotrigine	27
Interactions pharmacocinétiques	27
Lithium	27
Valproate	28

Carbamazépine.	28
Oxcarbazépine.	29
Lamotrigine.	29
Interactions pharmacodynamiques	29
Lithium-antidépresseurs	30
Lithium-neuroleptiques conventionnels.	30
Lithium-antipsychotiques de seconde génération.	30
Valproate-antipsychotiques de seconde génération.	30
Valproate-carbamazépine.	31
Chapitre 4. Pharmacogénétique des régulateurs de l'humeur, par P.A. GEOFFROY, A. MÉARY, F. BELLIVIER	33
Définition du phénotype pour l'analyse de la réponse aux traitements	34
Identification de sous-groupes homogènes des troubles bipolaires	34
Caractérisation de la réponse au traitement.	34
Pharmacogénétique des stabilisateurs de l'humeur	35
Lithium.	35
Autres thymorégulateurs	36
Conclusion et perspectives	37
Chapitre 5. Effets cognitifs des thymorégulateurs, par C. QUILES et J.-Y. ROTGÉ	40
Troubles cognitifs associés au trouble bipolaire de l'humeur	40
Principaux processus cognitifs évalués dans le trouble bipolaire de l'humeur	40
Troubles cognitifs dans le trouble bipolaire de l'humeur : manie, dépression et euthymie	41
Troubles cognitifs dans le trouble bipolaire : influence des symptômes psychotiques	42
Troubles cognitifs dans le trouble bipolaire : influence du caractère saisonnier.	43
Troubles cognitifs dans le trouble bipolaire : influence des thymorégulateurs	43
De l'importance de considérer les troubles cognitifs dans le trouble bipolaire	43
Lithium (Téralithe®)	44
Des altérations cognitives modérées.	44
Un effet neuroprotecteur	45
Effets cognitifs des anti-épileptiques utilisés dans le trouble bipolaire de l'humeur	46
Acide valproïque et divalproate de sodium (Dépakine®, Dépakote®).	47
Carbamazépine et oxcarbazépine (Tégréto®, Trilepto®).	47
Lamotrigine (Lamictal®) et gabapentine (Neurontin®)	47
Topiramate (Epi-max®).	49
Effets des anti-épileptiques sur le développement cognitif des enfants exposés en période prénatale	49
Comparaisons des effets cognitifs des anti-épileptiques et du lithium	49
Synthèse	49
Effets cognitifs des antipsychotiques dans le trouble bipolaire de l'humeur	50
Chapitre 6. Effets sur les processus émotionnels, par M.-L. POMEY et B. GELOT	55
Perturbations des émotions dans le trouble bipolaire	55
Étude des processus émotionnels précoces	55
Régulation des émotions dans le trouble bipolaire.	59
Neuro-imagerie	60
Synthèse	60
Impact des traitements thymorégulateurs sur les processus émotionnels dans le trouble bipolaire	60
Études incluant plusieurs thymorégulateurs	61

Études spécifiques portant sur la lamotrigine	61
Antipsychotiques	62

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Chapitre 7. Lithium : modalités de mise en place, surveillance et modalités d'arrêt, par F. CHEVRIER	67
Indications	67
Dans le trouble bipolaire	67
Dans les autres troubles	68
Propriétés additionnelles	68
Bilans nécessaires pour l'initiation du traitement	69
Bilan préthérapeutique	69
Contre-indications au traitement par lithium	70
Adaptation de la posologie	71
Choix du sel de lithium	71
Détermination de la posologie	71
Répartition des prises	72
Détermination de la lithiémie	72
Durée de traitement	72
Modalités d'arrêt	72
Observance	73
Interactions	73
Prescriptions modifiant la pharmacocinétique du lithium	73
Autres interactions	74
Surveillance clinique et paraclinique au long cours	74
Surveillance clinique	74
Surveillance biologique	74
Chapitre 8. Lithium : tolérance, effets secondaires et complications, par V. LE ROY	78
Fonction rénale : complications chroniques	78
Syndrome néphrotique	78
Diabète insipide néphrogénique	79
Insuffisance rénale chronique	80
Recommandations	80
Fonction thyroïdienne	81
Lithium et métabolisme thyroïdien	81
Goitre	82
Hypothyroïdie	82
Hyperthyroïdie	83
Recommandations	84
Fonction parathyroïdienne et métabolisme calcique	84
Prise de poids	85
Complications cutanées	85
Acné et éruption acnéiforme	85
Psoriasis	85
Atteinte des phanères	86
Maladie de Darier	86

Éruptions maculopapuleuses	86
Folliculites	86
Lésions muqueuses	86
Dermite séborrhéique	87
Troubles gastro-intestinaux.	87
Symptômes neurologiques	87
Effets cardiaques	88
Autres modifications biologiques	88
Intoxications au lithium	88
Différents types d'intoxications.	88
Traitement des intoxications au lithium.	89
Séquelles et mortalité	90

Chapitre 9. Anticonvulsivants : modalités de mise en place et surveillance,

par B. GAUTIER, J.-M. BATAIL, D. DRAPIER et B. MILLET 94

Acide valproïque	94
Bilan prétraitement	94
Instauration de l'acide valproïque	94
Surveillance des taux plasmatiques	95
Autres surveillances	95
Grossesse et allaitement	95
Carbamazépine	96
Bilan prétraitement	96
Instauration du traitement	96
Surveillance des taux plasmatiques	96
Autres surveillances	96
Grossesse et allaitement	97
Lamotrigine	97
Bilan prétraitement	97
Instauration du traitement	97
Surveillance des taux plasmatiques	97
Autres surveillances	97
Grossesse et allaitement	98
Autres anticonvulsivants	98
Oxcarbazépine	98
Topiramate	98
Gabapentine	98

Chapitre 10. Anticonvulsivants : tolérance, effets secondaires et complications, par E. HAFFEN . . 100

Thymorégulateurs anticonvulsivants	100
Acide valproïque	100
Carbamazépine	104
Lamotrigine (Lamictal®)	106
Autres anticonvulsivants	108
Oxcarbazépine (Trileptal®)	108
Prégabaline (Lyrica®)	109
Topiramate (Epileptal®)	110
Gabapentine (Neurontin®)	110

Chapitre 11. Antipsychotiques : modalités de mise en place et surveillance,	
par L. SAMALIN et P.-M. LLORCA	113
Modalités de mise en place	113
Indications et données d'efficacité	113
Critères de choix d'un antipsychotique de deuxième génération	116
Modalités de prescription d'un antipsychotique de deuxième génération	118
Surveillance d'un traitement par antipsychotique de deuxième génération	120
Chapitre 12. Antipsychotiques : tolérance, effets secondaires et complications,	
par G. AMAR, J.-P. SCHUSTER et F. LIMOSIN.	123
Aripiprazole	123
Profil général de tolérance	123
Akathisie	126
Effets secondaires métaboliques	126
Asénapine	126
Profil général de tolérance	126
Effets secondaires neurologiques	127
Effets secondaires métaboliques	127
Olanzapine	127
Profil général de tolérance	127
Effets secondaires neurologiques	128
Effets secondaires métaboliques	128
Quétiapine	129
Profil général de tolérance	129
Effets indésirables dans le traitement des épisodes dépressifs	129
Effets indésirables dans le traitement des épisodes maniaques	130
Rispéridone	130
Profil général de tolérance	130
Effets secondaires neurologiques	131
Effets secondaires métaboliques et endocriniens	131
Populations spécifiques	131
Grossesse	131
Sujet âgé présentant des troubles cognitifs	132
Chapitre 13. Éducation thérapeutique et thymorégulateurs,	
par M. TOURNIER et L. VERGNOLLE	135
Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique du patient ?	135
Définitions et objectifs	135
Indications de l'éducation thérapeutique	136
Principes de l'éducation thérapeutique	136
Déroulement des programmes d'éducation thérapeutique	136
Mise en œuvre d'un programme d'éducation thérapeutique	137
Éducation thérapeutique et observance médicamenteuse	137
Cibles de l'éducation thérapeutique du patient dans le trouble bipolaire	138
Méthode	139
Les thymorégulateurs dans les programmes de psychoéducation	140
Efficacité de l'éducation thérapeutique dans le trouble bipolaire	140

INDICATIONS

Chapitre 14. Trouble bipolaire , par C. HENRY, A.-A. CASTERET et P.A. GEOFFROY	145
Indications	146
Épisode maniaque ou mixte	146
Épisode dépressif	150
Traitements de maintenance	153
Chapitre 15. Dépression unipolaire , par O. DOUMY, C. GOUZIEN et B. AOUIZERATE	156
Lithium	156
Anticonvulsivants	158
Acide valproïque	158
Carbamazépine	159
Lamotrigine	159
Antipsychotiques	161
Quétiapine	161
Risperidone	163
Olanzapine	164
Aripiprazole	165
Que faut-il en retenir ?	166
Chapitre 16. Troubles psychotiques , par M. ADIDA et C. LANÇON	169
Objectif	169
Méthode	169
Résultats	169
Résultats de la recherche	169
Carbamazépine	171
Divalproate de sodium	172
Lamotrigine	172
Topiramate	173
Lithium	173
Discussion	173
Chapitre 17. Troubles de la personnalité , par C. BENIZRI, F. HOZER et E. CORRUBLE	178
Thymorégulateurs, trouble bipolaire et troubles de la personnalité	178
Bénéfices des thymorégulateurs dans les troubles de la personnalité	179
Approche catégorielle des troubles de la personnalité	179
Approche dimensionnelle des troubles de la personnalité	179
Limites et risques liés à l'utilisation des thymorégulateurs dans les troubles de la personnalité	180
Difficultés d'observance	180
Risques en cas de surdosage	181
Dimensions des troubles de la personnalité peu sensibles aux effets des thymorégulateurs	181
Recommandations actuelles concernant l'utilisation des thymorégulateurs dans les troubles de la personnalité	181
Chapitre 18. Addictions , par N. HOERTEL, A. DEREUX, Y. LE STRAT et P. GORWOOD	184
Addiction ou trouble de l'humeur ?	184

Thymorégulateurs et addictions	185
Lithium.	185
Valproate.	186
Carbamazépine.	188
Gabapentine	189
Autres thymorégulateurs (topiramate, oxcarbazépine, lamotrigine, nimodipine et antipsychotiques) et données des méta-analyses.	189
Chapitre 19. Prescriptions dimensionnelles, par F. CYPRIEN, É. OLIÉ et P. COURTET	199
Thymorégulateurs et risque suicidaire.	199
Effet anti-suicide des sels de lithium	199
Anticonvulsivants	200
Antipsychotiques	200
Thymorégulateurs et dimension impulsive-agressive.	201
Lithium et dimension impulsive-agressive	201
Anticonvulsivants	201
Antipsychotiques atypiques	202
SITUATIONS SPÉCIFIQUES	
Chapitre 20. Associations de thymorégulateurs ou de thymorégulateur et antidépresseur, par M. TOURNIER	207
Utilisation des associations de médicaments dans le trouble bipolaire en pratique courante	207
Dans la manie aiguë	207
Dans la dépression aiguë	208
Dans le traitement prophylactique	209
Utilisation des associations de médicaments dans le trouble bipolaire résistant	210
Définitions de la résistance au traitement dans le trouble bipolaire.	210
Stratégies chimiothérapeutiques en cas de résistance au traitement dans le trouble bipolaire	211
Sous-types cliniques à risque de résistance	213
Résistance acquise au lithium	214
Associations de traitements dans les recommandations de bonne pratique	215
Dans la manie aiguë	215
Dans la dépression aiguë	216
Chapitre 21. Thymorégulateurs et électroconvulsivothérapie, par É. BOSC	219
Définition et rappels historiques.	219
ECT et trouble bipolaire.	219
Indications	219
Efficacité	220
ECT et thymorégulateurs.	221
Lithium.	221
Anticonvulsivants	222
Antipsychotiques atypiques	223
Chapitre 22. Grossesse et allaitement, par A.-L. SUTTER-DALLAY	226
Généralités	226
Bipolarité et grossesse	226
Métabolisme et grossesse	227

Grossesse	227
Lithium.	227
Anti-épileptiques	229
Antipsychotiques	230
Allaitement.	232
Lithium.	232
Anti-épileptiques	232
Antipsychotiques	232
Chapitre 23. Enfant et adolescent , par D. PURPER-OUAKIL, F. PUIPIER et A. GRAMOND	235
Sels de lithium	235
Données d'efficacité dans le trouble bipolaire	235
Données d'efficacité dans d'autres indications.	236
Données de tolérance	237
Modalités de traitement chez le sujet jeune.	237
Anticonvulsivants	237
Données d'efficacité dans le trouble bipolaire	237
Tolérance	238
Antipsychotiques atypiques.	238
Données d'efficacité dans le trouble bipolaire	238
Tolérance	238
Modalités de traitement.	240
Données comparatives	240
Chapitre 24. Sujet âgé , par J. ROBLIN et T. GALLARDA	245
Trouble bipolaire	245
Principes généraux de traitement	246
Traitement aigu de la manie.	246
Traitement aigu de la dépression bipolaire	247
Traitement de maintenance	247
Lithium	248
Anticonvulsivants	252
Antipsychotiques	256
Électroconvulsivothérapie	259
Symptômes psychocomportementaux des démences	259
Carbamazépine.	260
Valproate de sodium	260
Nouveaux anticonvulsivants.	261
Liste des principales abréviations.	267
Déclaration de conflits d'intérêt	269
Index	271

PRÉFACE

.....

On fait généralement remonter à 1949 le début de la psychopharmacologie moderne. C'est alors que John Cade, un médecin psychiatre militaire australien, montra l'effet antimaniaque du lithium, après une expérimentation animale et humaine en double insu. Peu après, Jean Delay en France et Nathan Kline à New York avaient signalé l'effet antidépresseur de l'isoniazide (Rimifon®) et de l'iproniazide (Marsilid®), utilisés alors dans le traitement de la tuberculose. En réalité, dès le XIX^e siècle, les frères Lange, Danois, avaient montré l'intérêt du traitement par le lithium dans les dépressions récurrentes (*voir* plus loin, la préhistoire des traitements par lithium) [3]. Mais ce traitement sans contrôle était dangereux [5].

En 1952 apparut le RP45-60 ou chlorpromazine (Largactil® en France, puis Thorazine® aux États-Unis). En 1957 fut découvert l'effet antidépresseur de l'imipramine (Tofranil®). Par la suite, il y eut une prolifération de molécules psychotropes. Pour préciser les indications thérapeutiques, on proposa une classification de ces médicaments. J. Delay et P. Deniker avec l'école de Sainte-Anne à Paris furent les leaders de cette nomenclature. Dans leur volumineux ouvrage (487 pages serrées et 680 références) consacré aux chimiothérapies en psychiatrie (1961) [4], J. Delay et P. Deniker dédient de nombreuses pages aux antidépresseurs, aux antipsychotiques, etc., mais il n'est nullement question de thymorégulateur et, curieusement, il n'est fait aucune mention au lithium.

Les médicaments psychotropes découverts empiriquement ont suscité, outre les études cliniques concernant leur efficacité, de nombreux travaux pour rendre compte de leur mode d'action. Ils ont ainsi largement contribué au développement des neurosciences. Après les nombreuses élaborations interprétatives de la psychiatrie dite psychodynamique pour tenter de donner un sens aux troubles mentaux, ceux-ci devinrent de véritables pathologies synaptiques imputées au dysfonctionnement des neurotransmetteurs que l'on venait de découvrir. De façon plus empirique, Michel Bergouignan, qui fut l'un des fondateurs de l'école de neuropsychiatrie bordelaise, insistait sur le fait que les psychotropes étaient de véritables « analyseurs cliniques », leurs effets thérapeutiques ou même leurs effets secondaires pouvant éclairer le diagnostic et le mécanisme neuropsychique en cause. Par exemple, les antidépresseurs pouvaient induire un virage maniaque, qui fut initialement considéré comme un révélateur de leur réelle efficacité clinique, puis beaucoup plus tard de la nature bipolaire type III de la dépression.

On a voulu mettre en ordre dans une nomenclature psychopharmacologique les différentes classes de psychotropes. Cette convention langagière est incontournable, mais on doit bien comprendre qu'elle a ses limites, comme le montrent les résultats thérapeutiques encore imparfaits et le nombre important des personnes en affection longue durée, surtout en invalidité.

Quant aux médications dites placebo, elles ne sont pas réellement neutres pharmacologiquement ; dans nombre d'études en double insu, un tiers des patients montrent un effet positif, et l'on s'étonne de voir dans les essais thérapeutiques des patients maintenus pendant de nombreuses semaines sous placebo. Peut-on dire pour autant que, chez ces patients, le placebo est un thymorégulateur ? Naguère, au XVII^e siècle, l'orviétan a fait fureur. On obtenait aussi de bons résultats avec la mica panis.

Les médicaments dits psychotropes ont ouvert la « troisième révolution psychiatrique » (après Pinel et Freud), celle qui a réintégré la psychiatrie dans le champ des spécialités médicales, avec les neurosciences et la systématisation de la clinique, encadrée dans les classifications internationales de l'Organisation mondiale de la santé et de l'American Psychiatric Association.

Les médicaments thymorégulateurs en sont un excellent exemple [1]. Compte tenu de la prévalence considérable des troubles de l'humeur, ils occupent désormais la première place dans la pharmacopée psychiatrique [2]. Le présent ouvrage sera incontournable pour le bon usage de ces psychotropes et pour comprendre leurs effets.

Professeur Marc-Louis BOURGEOIS

RÉFÉRENCES

1. BAUER M, GROF P, MÜLLER-OERLINGHAUSE B. Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide. IGSLI Informa, 2006.
2. BOURGEOIS ML. Les médicaments thymorégulateurs, un mythe pharmacologique ? *Encéphale*, 2005, 31 : 109-111.
3. BOURGEOIS ML. Les médicaments thymorégulateurs et leurs associations dans le traitement des troubles bipolaires. *PSN*, 2004, II : 25-31.
4. DELAY J, DENIKER P. Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie (les nouveaux médicaments psychotropes). Paris, Masson, 1961.
5. SCHIOLDANN JA. The Lange theory of "periodical depressions". A landmark in the history of lithium therapy. *In* : Commemoration of the centenary of the death of Carl Lange. Adelaid, Academic Press, 2001.

La classe des médicaments thymorégulateurs s'est longtemps résumée au seul lithium, avant de s'élargir aux anticonvulsivants. Plus récemment, avec la remise en cause de la distinction entre antipsychotiques et thymorégulateurs, d'autres définitions ont été proposées, mettant l'accent, d'une part, sur la cible symptomatique (manie ou dépression) et, d'autre part, sur l'efficacité préventive ou curative.

Ces nouvelles approches du concept de thymorégulation entraîne des évolutions dans les stratégies thérapeutiques. Ainsi l'ouvrage a-t-il pour objectif d'apporter les informations nécessaires à une prescription raisonnée des thymorégulateurs :

- les **bases fondamentales** : mécanismes neurobiologiques, pharmacocinétique, pharmacodynamie, pharmacogénétique, effets sur les processus cognitifs et émotionnels ;
- les **modalités de prescription** : incluant l'instauration, la surveillance, l'arrêt du traitement ainsi que les effets secondaires et les complications, pour le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques ;
- l'**éducation thérapeutique** du patient ;
- les **indications** : trouble bipolaire, dépression, troubles psychotiques, troubles de la personnalité, addictions, prescriptions dimensionnelles ;
- les **spécificités liées aux populations et aux situations** : association de plusieurs thymorégulateurs ou à un antidépresseur ou à l'ECT, utilisation chez les enfants et les adolescents, chez la femme enceinte ou allaitant, chez les personnes âgées.

Réunissant une cinquantaine de spécialistes reconnus, riche d'une trentaine de tableaux et schémas explicatifs et d'un index détaillé, cet ouvrage est la référence indispensable pour tous les praticiens devant prescrire des thymorégulateurs.

Hélène Verdoux est Professeur des Universités, Praticien hospitalier, université de Bordeaux, Inserm U657, centre hospitalier Charles-Perrens, Bordeaux.

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.

www.editions.lavoisier.fr



978-2-257-20544-5