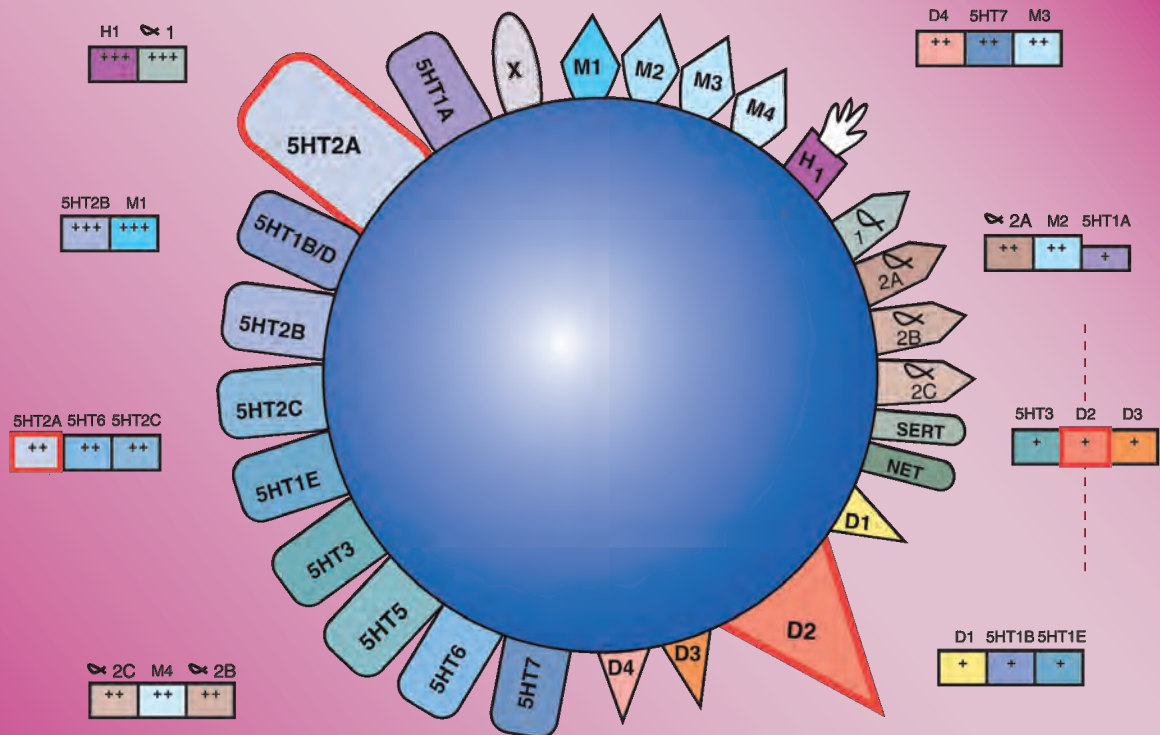


Stephen M. Stahl

4<sup>e</sup> édition

# Psychopharmacologie essentielle

Bases neuroscientifiques et applications pratiques



## **Chez le même éditeur**

### *Dans la collection « Psychiatrie »*

Les thymorégulateurs, par H. VERDOUX

Les antipsychotiques, par P. THOMAS

Les antidépresseurs, par E. CORRUBLE

Les troubles anxieux, par J.-P. 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

Pathologies schizophréniques, par J. DALÉRY, T. D'AMATO et M. SAOUD

Psychiatrie de l'enfant, par A. DANION-GRILLAT et C. BURSZTEJN

Les états dépressifs, par M. GOUEMAND

Suicides et tentatives de suicide, par Ph. COURTET

Psychiatrie de la personne âgée, par J.-P. CLÉMENT

### *Dans d'autres collections*

Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur, par S.M. STAHL

Livre de l'interne en psychiatrie, par J.-P. OLIÉ, Th. GALLARDA et E. DUAUX

Cas clinique en psychiatrie, par H. LOÛ et J.-P. OLIÉ

Traité de psychiatrie, par M.G. GELDER, R. MAYOU et Ph. COWEN

Traité d'addictologie, par M. REYNAUD

Sérotonine : aspects biologiques et cliniques, par O. SPREUX-VAROQUAUX

Addiction au cannabis, par M. REYNAUD et A. BENYAMINA

Addiction à la cocaïne, par L. KARILA et M. REYNAUD

Thérapies cognitives et comportementales et addictions, par H. RAHIOUI et M. REYNAUD

Psychologie, de D. MYERS

Principes de médecine interne, par T.R. HARRISON

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

# Psychopharmacologie essentielle

---

Bases neuroscientifiques et applications pratiques

Traduction de la 4<sup>e</sup> édition américaine

**Stephen M. Stahl**

Université de Californie, San Diego

Illustrations de

**Nancy Muntner**

Traduction coordonnée par

**Patrick Lemoine**

**L***avoisier*  
Médecine  
SCIENCES

[editions.lavoisier.fr](http://editions.lavoisier.fr)

L'édition originale a été publiée par Cambridge University Press sous le titre :  
*Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4<sup>th</sup> ed.*  
© 2013, Cambridge University Press, 32 Avenue of the Americas, New York, NY 10013-2473, USA.

*Direction éditoriale* : Fabienne Roulleaux

*Édition* : Béatrice Brottier

*Fabrication* : Estelle Perez

*Couverture* : Isabelle Godenèche

*Composition* : Softwin, Bucarest

*Impression et brochage* : Graficas Estella, Villatuerta-Estella

ISBN : 978-2-257-20554-4

© 2015 Lavoisier, Paris, pour la traduction française

À la mémoire de Daniel X. Freedman, mentor, collègue et père scientifique  
À Cindy, Jennifer et Victoria

### **Traduction française coordonnée par :**

Patrick LEMOINE, Psychiatre, Docteur ès Sciences, Habilité à diriger la recherche, ancien Praticien hospitalier et Chef de service ; coordinateur international de la division psychiatrique du groupe Clinéa ; ancien Research Fellow à l'université de Stanford, San Diego (Californie) ; ancien chercheur associé au centre de recherche Philippe-Pinel, Montréal (Québec).

### **avec :**

Guillaume de la CHAPELLE, Psychiatre, Addictologue, clinique Lyon Lumière, Meyzieu (*Chapitres 7 et 14 et index*)

Thierry FAIVRE, Psychiatre, spécialiste du Sommeil, unité du Sommeil, clinique Lyon Lumière, Meyzieu (*Chapitres 7 et 11*)

Valeriu FRUNTES, Psychiatre, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie des adultes, CHU, Reims (*Chapitres 1, 2, 3 et 10*)

Nicolas JUENET, Psychiatre, service de Gérontopsychiatrie ; spécialiste du Sommeil, unité du Sommeil, clinique Lyon Lumière, Meyzieu (*Préface, Chapitres 5, 9, 12 et 13*)

Jérôme LEROND, ancien Chef de clinique-Assistant des hôpitaux de Lyon, Psychiatre des Hôpitaux, Praticien hospitalier, responsable du département d'Hospitalisation du Grand Nancy, centre de psychothérapie de Nancy (*Chapitres 4 et 5*)

Alain NICOLAS, Docteur en Neurosciences, Psychiatre, Praticien hospitalier, unité fonctionnelle d'Exploration du sommeil, service hospitalo-universitaire de Psychiatrie, centre hospitalier Le Vinatier, Bron (*Chapitre 6*)

Wadih RHONDALI, Oncopsychiatre, clinique Mon Repos, Marseille (*Chapitre 7*)

Éric TRAN, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie des adultes, CHU, Reims (*Chapitre 8*)

# Sommaire

*Préface à la quatrième édition américaine,*

par S.M. STAHL ix

*Préface à l'édition française,* par P. LEMOINE xiii

---

1	<b>Neurotransmission chimique</b>	1	10	<b>La douleur chronique et son traitement</b>	420
2	<b>Transporteurs, récepteurs et enzymes comme cibles pharmacologiques</b>	28	11	<b>Les troubles du sommeil et de l'éveil et leur traitement</b>	444
3	<b>Canaux ioniques comme cibles pharmacologiques</b>	52	12	<b>Le trouble déficit de l'attention/ hyperactivité et son traitement</b>	471
4	<b>Psychoses et schizophrénie</b>	79	13	<b>La démence et son traitement</b>	503
5	<b>Antipsychotiques</b>	129	14	<b>Impulsivité, compulsivité et addiction</b>	537
6	<b>Troubles de l'humeur</b>	237			
7	<b>Antidépresseurs</b>	284			
8	<b>Thymorégulateurs</b>	370			
9	<b>Troubles anxieux et anxiolytiques</b>	388			

---

*Lectures conseillées* 576

*Index* 591





# Préface à la quatrième édition américaine

Pour cette quatrième édition de *Psychopharmacologie essentielle*, vous constaterez une nouvelle mise en page. Avec ce nouvel agencement à deux colonnes qui comporte des pages plus grandes, nous avons enlevé les redondances entre les chapitres et ajouté de nouveaux éléments importants, tout en diminuant la taille globale du livre.

Les **principaux éléments** ajoutés ou modifiés depuis la troisième édition comprennent :

- Une meilleure intégration des bases neuroscientifiques dans les chapitres cliniques, réduisant le nombre de chapitres initiaux uniquement consacrés aux neurosciences basiques.
- Une révision majeure du chapitre sur les psychoses, incluant plus de détails sur les circuits neurologiques de la schizophrénie, le rôle du glutamate, la génomique ainsi que la neuro-imagerie.
- L'un des chapitres les plus retravaillés concerne les antipsychotiques, qui contient maintenant :
  - de nouveaux détails et illustrations sur l'action des antipsychotiques atypiques actuels à travers les circuits sérotoninergiques, dopaminergiques et glutamatergiques
  - une nouvelle approche sur le rôle des récepteurs des neurotransmetteurs dans le mécanisme d'action de certains antipsychotiques atypiques
    - récepteurs 5-HT<sub>7</sub>
    - récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>
    - récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques
  - une refonte complète des visuels concernant les propriétés de fixation de dix-sept molécules antipsychotiques, avec de nouveaux graphiques clairs et esthétiques fondés sur des données de fixation logarithmiques
  - une réorganisation des antipsychotiques atypiques connus
    - les « pines »
    - les « dones »
    - deux « pips »
    - et un « rip »
- l'ajout de plusieurs nouveaux antipsychotiques
  - ilopéridone (Fanapt®)
  - asénapine (Saphris®)
  - lurasidone (Latuda®)
- une approche encore plus détaillée pour passer d'un antipsychotique à un autre
- de nouveaux éléments sur l'utilisation de fortes posologies et de la polymédication pour les pharmacorésistances et la violence
- les nouveaux antipsychotiques à venir
  - brexpiprazole
  - cariprazine
  - inhibiteurs sélectifs de la recapture de la glycine (ISRG, par exemple bitopertin [RG1678], Org25935, SSR103800)
- Une approche encore plus détaillée des stress, des circuits neurologiques et de la génétique est exposée dans le chapitre sur les troubles de l'humeur.
- Les chapitres sur les antidépresseurs et les thymorégulateurs contiennent :
  - de nouveaux détails et illustrations sur les rythmes circadiens
  - une discussion sur le rôle des récepteurs des neurotransmetteurs dans le mécanisme d'action de certains antidépresseurs
    - récepteurs de la mélatonine
    - récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>
    - récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>
    - récepteurs 5-HT<sub>3</sub>
    - récepteurs 5-HT<sub>7</sub>
    - récepteurs NMDA du glutamate
- l'ajout de plusieurs antidépresseurs
  - agomélatine (Valdoxan®)
  - vilazodone (Viibryd®)
  - vortioxétine (LuAA21004)
  - kétamine (initiateur rapide dans les pharmacorésistances)
- Le chapitre sur l'anxiété offre une nouvelle approche sur les concepts de conditionnement à la peur, d'extinction

de la peur et de renforcement ; le TOC a été déplacé dans le chapitre sur l'impulsivité.

- Une mise à jour sur les douleurs neuropathiques dans le chapitre sur la douleur.
- Le chapitre veille/sommeil propose une approche plus complète sur la mélatonine et une nouvelle discussion sur les voies et les récepteurs de l'orexine ainsi que sur les nouveaux traitements antagonistes de ces récepteurs tels :
  - le survorexant/MK-6096
  - l'almorexant
  - le SB-649868
- Le chapitre sur le TDAH comprend une nouvelle discussion sur la façon dont la noradrénaline et la dopamine régulent les neurones pyramidaux dans le cortex préfrontal et la description détaillée de nouveaux traitements tels que :
  - la guanfacine ER (Intuniv®)
  - la lisdexamfétamine (Vyvanse®)
- Le chapitre sur les démences a été profondément remanié afin de mettre l'accent sur les nouveaux critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer et l'intégration de biomarqueurs dans les démarches diagnostiques :
  - pour le diagnostic de l'Alzheimer
    - les taux de protéines tau et d'A $\beta$  dans le LCR
    - les dépôts amyloïdes en TEP, TEP-FDG, IRM structurale
  - les nouveaux traitements à venir ciblant les plaques amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires et la protéine tau
    - vaccins/immunothérapie (par exemple, bapineuzumab, solenezumab, crenezumab), immunoglobulines intraveineuses
    - inhibiteurs de la  $\gamma$ -sécrétase (IGS, par exemple le semagacestat)
    - inhibiteurs de la  $\beta$ -sécrétase (par exemple le LY2886721, le SCH 1381252, le CTS21666 et d'autres)
- Le chapitre sur l'impulsivité-compulsivité et les addictions a été l'un des plus retravaillés dans cette quatrième édition, en développant le chapitre sur les abus de substances de la troisième édition pour inclure un nombre important de pathologies relatives à l'« impulsivité-compulsivité » qui partagent hypothétiquement les mêmes circuits cérébraux :
  - circuits neuronaux de l'impulsivité et de la récompense impliquant le striatum ventral
  - circuits neuronaux de la compulsivité et des habitudes, notamment l'addiction aux substances

et l'addiction comportementale, impliquant le striatum dorsal

- commandes striatales ascendantes et contrôles inhibiteurs descendants provenant du cortex préfrontal
- mise à jour de la neurobiologie et des traitements disponibles pour l'addiction aux substances (stimulants, nicotine, alcool, opioïdes, hallucinogènes, et autres)
- addictions comportementales
  - nouvelle partie importante sur l'obésité, les troubles alimentaires et l'addiction à la nourriture, incluant le rôle des circuits hypothalamiques et les nouveaux traitements de l'obésité
  - lorcasérine (Belviq®)
  - phentermine/topiramate LP (Qsymia®)
  - bupropion/naltrexone (Contrave®)
  - zonisamide/naltrexone
  - trouble obsessionnel-compulsif et son spectre
  - jeu compulsif, violence impulsive, manie, TDAH et bien d'autres

L'un des thèmes les plus développés dans cette nouvelle édition est la notion d'**endophénotypes**, c'est-à-dire de dimensions de la psychopathologie que l'on retrouve dans de nombreux syndromes. Ce concept est particulièrement retrouvé dans le cadre de nombreux troubles de l'impulsivité/compulsivité, où l'impulsivité et/ou la compulsivité sont présents dans plusieurs troubles psychiatriques et, par conséquent, « voyagent » entre les diagnostics en dépit du DSM (*Diagnostic and Statistical Manual*) de l'American Psychiatric Association ou de la CIM (*Classification internationale des maladies*). C'est le futur de la psychiatrie – la correspondance entre les endophénotypes et les circuits cérébraux hypothétiquement dysfonctionnels, régulés par les gènes, l'environnement et les neurotransmetteurs. En théorie, l'inefficacité du traitement de l'information dans ces circuits cérébraux engendre une expression symptomatique dans des troubles psychiatriques divers qui peut être modifiée avec des agents psychopharmacologiques. Même le DSM reconnaît ce concept et le nomme critères par domaine de recherche (ou RDoC pour *research domain criteria*). L'impulsivité et la compulsivité peuvent donc être considérées comme des domaines de la psychopathologie ; les autres domaines comprennent l'humeur, la cognition, l'anxiété, la motivation et bien d'autres. Chaque chapitre de cette quatrième édition discute des « symptômes et circuits » et de la manière d'exploiter les domaines de la psychopharmacologie pour permettre au lecteur de devenir un psychopharmacologue doté d'une assise neurobiologique afin de choisir et de combiner des traitements pour chaque patient.

Ce qui n'a pas changé dans cette nouvelle édition, c'est le **style didactique** des trois précédentes (deux pour la France, NdT). Ce texte vise à présenter les fondamentaux de la psychopharmacologie dans un **style simplifié et aisément lisible**. Nous mettons l'accent sur les connaissances actuelles des mécanismes des maladies, mais aussi des médicaments. Comme dans les éditions précédentes, le texte ne se fonde pas sur un large ensemble de documents de référence, mais plutôt sur des manuels, revues et quelques référentiels sélectionnés, avec une liste de lectures limitée pour chaque chapitre, mais préparant le lecteur à consulter des manuels plus complexes de la littérature professionnelle.

L'organisation des données applique pour le lecteur les principes de l'**apprentissage programmé** qui est fondé sur la répétition et l'interaction, ce qui améliore la mémorisation. Il est donc conseillé aux novices d'aborder ce livre une première fois en se limitant aux illustrations graphiques et à leur légende. Quasiment tout ce qui est abordé dans le texte l'est aussi dans les illustrations. Une fois tous les schémas parcourus, le lecteur pourra revenir au début du livre et lire le texte intégralement en reprenant les graphiques en même temps. Par la suite, le livre entier peut être rapidement parcouru à nouveau simplement en se référant aux graphiques. Cette méthode de lecture engendre un mécanisme d'apprentissage programmé car elle intègre un système de répétition ainsi que d'interaction par l'apprentissage visuel grâce aux graphiques. L'objectif est que les concepts visuels apportés par les illustrations renforcent l'apprentissage des concepts abstraits du texte, particulièrement pour ceux d'entre vous qui sont des « apprenants visuels » (c'est-à-dire ceux qui retiennent mieux les informations en visualisant les concepts qu'en les lisant). Pour ceux d'entre vous qui sont déjà familiers avec la psychopharmacologie, ce livre devrait être d'une lecture facile du début à la fin. Faire des allers et retours entre le texte et les graphiques permettra une bonne interaction. Après lecture complète du texte, il devrait être facile de reprendre à nouveau le livre tout entier à travers les graphiques.

## Extensions de *Psychopharmacologie essentielle*

Cette quatrième édition de *Psychopharmacologie essentielle* est un porte-drapeau et non un référentiel complet, la collection étant désormais constituée d'une suite complète de produits (ces ouvrages ne sont pas disponibles en français, NdE). Pour ceux spécifiquement intéressés par les informations sur les prescriptions, il existe maintenant trois guides du prescripteur :

- pour les médicaments psychotropes : *Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur*

- pour les médicaments neurologiques : *Neuropharmacologie essentielle : le guide du prescripteur*
- pour les antalgiques : *Pharmacologie essentielle de la douleur : le guide du prescripteur*

Pour ceux qui sont intéressés par l'application en pratique clinique de ce livre et des guides du prescripteur, il existe un livre couvrant 40 cas issus de ma propre pratique clinique :

- *Étude de cas : psychopharmacologie essentielle de Stahl*

Pour les professeurs et étudiants qui veulent évaluer objectivement leur niveau de connaissance, obtenir des crédits de certification pour le conseil de recertification en psychiatrie aux États-Unis, et pour les bases de l'instruction et de l'enseignement, il existe deux livres :

- *Auto-évaluation en psychiatrie de Stahl : questions à choix multiples pour cliniciens*
- *Les Meilleures Méthodes en enseignement médical*

Pour ceux intéressés par des illustrations complémentaires concernant des sujets spécifiques en psychopharmacologie, il existe la série *Illustrés de Stahl* :

- *Antidépresseurs*
- *Antipsychotiques : traiter la psychose, la manie et la dépression, 2<sup>e</sup> édition*
- *Anxiété, stress et ESPT*
- *Trouble déficit de l'attention/hyperactivité*
- *Douleur chronique et fibromyalgie*
- *Stabilisateurs de l'humeur*
- *Abus de substances et impulsivité*

Enfin, il existe une série de sous-types de sujets en évolution permanente :

- *Prochaine Génération d'antidépresseurs*
- *Psychopharmacologie essentielle fondée sur les preuves, 2<sup>e</sup> édition*
- *Évolutions fondamentales des médicaments du SNC*

## *Psychopharmacologie essentielle online*

Il est maintenant aussi possible d'accéder en ligne à tous ces livres ainsi qu'à des éléments supplémentaires en se rendant sur le site de **Psychopharmacologie essentielle online** à l'adresse [www.stahlonline.org](http://www.stahlonline.org). Nous sommes fiers d'annoncer la poursuite des mises à jour de ce site internet qui vous permet d'effectuer des recherches à partir de la totalité des ouvrages de *Psychopharmacologie essentielle*. Avec la publication de la quatrième édition, deux nouvelles fonctionnalités seront accessibles sur le site :

- des diapositives téléchargeables de toutes les illustrations du livre

- des animations commentées de plusieurs illustrations du livre, avec un lien vers la version en ligne accessible en un clic

De plus, [www.stahlonline.org](http://www.stahlonline.org) est maintenant lié :

- à notre nouvelle revue *CNS Spectrums* ([www.journals.cambridge.org/CNS](http://www.journals.cambridge.org/CNS)) dont je suis le nouveau rédacteur en chef et qui est maintenant la revue officielle du Neuroscience Education Institute (NEI), en accès gratuit pour les membres de l'institut. Ce journal propose désormais une revue avec textes et illustrations des sujets actuels en psychiatrie, en santé mentale, en neurologie et en neurosciences ainsi qu'en psychopharmacologie
- au site du NEI, [www.neiglobal.com](http://www.neiglobal.com) :
  - pour des points de FMC en lisant les livres et la revue, et en complétant de nombreux éléments additionnels en ligne et en direct
  - pour accéder aux cours en direct et revoir les données du congrès annuel de psychopharmacologie du NEI

- pour accéder au programme du master de Psychopharmacologie du NEI, une association en ligne avec accréditation
- à un projet d'extension vers un master et un certificat de psychopharmacologie en ligne co-agrésés par les partenaires de santé de l'université de Cambridge grâce à des programmes en direct en provenance du campus de Cambridge et enseignés par la faculté de l'université de Cambridge, y compris moi-même en tant que membre senior honoraire

J'espère que le lecteur apprécie comme moi cette époque incroyablement excitante pour les neurosciences et la santé mentale, à l'origine de formidables opportunités pour les cliniciens d'utiliser les médicaments actuels et d'anticiper les traitements à venir qui transformeront probablement le champ de la psychopharmacologie. Tous mes vœux pour vos premiers pas dans ce fascinant voyage.

*Stephen M. Stahl, MD, PhD*

# Préface à l'édition française

Comme il est loin aujourd'hui le temps joli où la psychiatrie biologique était simple, pour ne pas dire simpliste. La dépression s'expliquait par un gros manque de sérotonine et un petit déficit de noradrénaline, plus une pincée de dopamine, aussitôt corrigés par les antidépresseurs. Quant à la schizophrénie, la dopamine expliquait tout : il y en avait trop quand ça délirait et pas assez quand le tableau était déficitaire. La preuve ? Les neuroleptiques qui traitaient la psychose agissaient sur ladite dopamine ! CQFD. On parlait un peu, de temps en temps, de récepteurs pas assez ou trop sensibles, des moyens de les réguler et le tour était joué ! Aujourd'hui, tout a changé. Les cascades métaboliques, gènes défectueux, allèles fantaisistes, les second, troisième messagers en grève, les neuropeptides facétieux, les enzymes plus ou moins gloutonnes, quant aux boucles de régulation désaccordées, bref, il nous fallait un Stahl pour donner un minimum de clarté à un tel corpus de connaissances. Je ne vois d'ailleurs personne d'autre au monde capable de maîtriser, de dominer avec une telle maestria un sujet dont la matière est devenue si incroyablement gigantesque. Gigantesque, le cerveau avec ses cent milliards de neurones, tous interconnectés des milliers de fois, pouvant être considéré comme l'objet le plus complexe de la Création, si l'on en croit Jean-Pierre Changeux.

Cette progression témoigne du dynamisme de la discipline qui tend d'ailleurs à s'annexer des domaines que, malheureusement, la psychiatrie française a abandonnés dans un grand mouvement de rétraction, pour ne pas dire de racornissement sur la schizophrénie, la dépression et les troubles anxieux. Je pense en particulier au domaine des addictions, mais aussi du sommeil, des troubles alimentaires qui sont aujourd'hui dans notre pays majoritairement du domaine de l'hygiène alimentaire, de la pneumologie, des SSR (soins de suite et de réadaptation), du social. Quel dommage pour nous les psys car ce sont des champs particulièrement excitants. Quant à la douleur, les centres qui lui sont consacrés ne nous offrent souvent qu'un vague strapontin, qu'ils soient -chiatres ou -chologues... et pourtant. Les fibromyalgiques dénigrés et la fibromyalgie déniée par tant de confrères français font l'objet d'une intense activité aux États-Unis ainsi que dans les pays anglo-saxons, germaniques et scandinaves. Idem pour les fatigués chroniques.

Je revois Steve Stahl, à l'époque où nous travaillions ensemble en Californie dans le même service à la Stanford

University (Veterans Hospital), à l'endroit même où avait été tourné *Vol au-dessus d'un nid de coucou*. Il était un jeune assistant plein de promesses, j'étais research fellow. Nous étions à l'aube des eighties et le monde psychiatrique nous appartenait. Outre son travail clinique et thérapeutique, Steve s'adonnait déjà avec une passion dévorante à la recherche et avait monté un laboratoire animal dans les locaux universitaires voisins. Il m'avait gentiment proposé de m'initier à la fréquentation des rats que j'ai côtoyés pendant un an sous sa houlette à raison de deux prestations par semaine. Je dois avouer que ma relation avec les rongeurs était assez tendue – ou lâche, question de point de vue – et qu'elle a rapidement pris fin – sans regrets de ma part – à mon retour en France. En revanche, notre amitié avec Steve n'a fait que grandir malgré le temps et la distance.

Stephen Stahl est un enseignant hors pair. Ce diable d'homme parvient même à mettre une pincée d'humour là où l'on s'y attend le moins, au détour d'un dysfonctionnement immunitaire particulièrement ardu, d'un processus génétique spécialement aride. Il transforme l'apoptose en hara-kiri et la neurodégénérescence devient épopée picaresque sous sa plume. Ayant l'art et la manière de rendre claires des notions autrement abscones et de proposer des corrélations, des ponts associatifs étonnants et féconds à la fois, il met en scène, grâce à des croquis apparemment simples et toujours didactiques, les principaux acteurs de notre santé mentale : le médecin, le malade et la pharmacie ! Steve est en effet resté praticien dans l'âme et, même quand il aborde les sujets les plus fondamentaux, il ne perd jamais de vue notre mission essentielle, je dirais peut-être même la seule raison d'être du médecin : le soin.

Non seulement, il donne des assises théoriques solides à la prescription, mais il propose aussi des recettes inattendues. Faisant fi des officielles AMM et recommandations médicales plus ou moins opposables, il propose des interactions médicamenteuses logiques qui ne manqueront pas de passionner ceux d'entre nous, et Dieu sait s'il y en a, confrontés au problème des résistances thérapeutiques, que l'on soit dans le domaine du trouble bipolaire, de la dépression, de la schizophrénie, de la douleur ou des addictions. En France, pays de la gastronomie, on a toujours eu l'art et la manière des recettes pharmacologiques. Nous y réussissons souvent assez bien, mais parfois, il faut bien l'avouer, le résultat n'est pas au rendez-vous et le problème est que souvent nous savons

que telle ou telle alliance de médicaments marche, mais nous ne savons pas pourquoi. La lecture de *Psychopharmacologie essentielle* permet au thérapeute d'être un peu moins empirique et ce n'est pas plus mal. Dans cette somme, non seulement des recettes autres sont proposées, mais les associations aberrantes, illogiques, voire dangereuses sont signalées, pour le plus grand profit de nos patients. Des pistes de recherche thérapeutiques sont ouvertes aussi où nombre d'entre nous s'engouffreront, je l'espère. Steve Stahl est en effet un des premiers, pour ne pas dire le premier à attaquer le dogme ancestral de la monothérapie.

Son raisonnement est simple : si dans un domaine aussi simple que le SIDA, un bête petit virus au fond, on est obligé de recourir à une tri-, voire à une quadrithérapie, comment imaginer que dans des processus aussi complexes que les désordres psychiatriques comme la dépression ou la schizophrénie, on puisse se contenter d'une seule molécule ? La conséquence de cette affirmation est : il faut se battre pour éradiquer le plus petit symptôme résiduel, supprimer la plus

infime séquelle de manière à obtenir une guérison complète car ce sont ces petits signes, insomnie persistante de l'anxieux, pessimisme permanent du dysthymique, anxiété matinale du déprimé mal guéri qui vont conditionner la rechute. Selon Stahl, tant qu'il reste un seul signe de la maladie, il faut se battre, quitte à ajouter un autre produit. On peut ne pas être d'accord avec cette position, mais elle a au moins le mérite d'exister et, en quelque sorte, de légitimer ce que nous constatons chaque jour : des ordonnances (apparemment) pléthoriques. Reste à les rationaliser, ne pas associer inutilement des molécules non synergiques, voire antagonistes.

Le lecteur l'aura compris, la quatrième édition de *Psychopharmacologie essentielle* ne se lit peut-être pas comme un polar ou une BD, mais elle n'en constitue pas moins un magnifique roman. Le roman de nos malades.

*Docteur Patrick Lemoine*



*Psychopharmacologie essentielle* est l'**ouvrage de référence en psychopharmacologie**, présentant les avancées de la recherche en neurobiologie et leurs applications thérapeutiques médicamenteuses pour expliquer, de façon claire, les concepts qui sous-tendent le traitement des troubles psychiatriques.

Cette quatrième édition comporte notamment :

- une meilleure intégration des bases neuroscientifiques dans les chapitres cliniques ;
- une révision majeure des chapitres sur les **psychoses** et les **antipsychotiques** ;
- l'exposé du rôle de la **dopamine** et de la **noradrénaline** et des nouveaux traitements du TDAH ;
- les nouveaux critères diagnostiques de la **maladie d'Alzheimer** et la place des **biomarqueurs** dans les démarches diagnostiques ;
- un profond remaniement du chapitre sur l'**impulsion-compulsivité** et les **addictions** ;
- la notion d'**endophénotypes**, c'est-à-dire les dimensions de la psychopathologie retrouvées dans de nombreux syndromes, que l'on nomme aussi *research domain criteria* (RDoC).

La rédaction, toujours claire, est illustrée de nombreux schémas, réussissant ainsi, ce qui constitue un véritable défi pédagogique, à rendre attrayantes et accessibles des notions de physiologie, physiopathologie et pharmacologie complexes.

**Stephen M. Stahl** est Professeur adjoint de Psychiatrie à l'université de Californie à San Diego. Auteur de très nombreux articles, il est internationalement reconnu comme clinicien, chercheur et enseignant en Psychiatrie, notamment pour son expertise en psychopharmacologie.

La traduction est coordonnée par le **Docteur Patrick Lemoine**, Psychiatre et Docteur ès Sciences.

*L'ouvrage s'adresse aux psychiatres, aux neurologues, aux étudiants et internes dans ces spécialités, aux neurobiologistes et aux médecins de l'industrie pharmaceutique.*

