



**HAL**  
open science

# Gestion des effets indésirables médicamenteux au sein d'un établissement public de santé mentale : rôle du pharmacien et place du suivi thérapeutique pharmacologique des psychotropes

Marine Laeng

## ► To cite this version:

Marine Laeng. Gestion des effets indésirables médicamenteux au sein d'un établissement public de santé mentale : rôle du pharmacien et place du suivi thérapeutique pharmacologique des psychotropes. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03836698

**HAL Id: dumas-03836698**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03836698>**

Submitted on 2 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**THÈSE D'EXERCICE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**  
**DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**  
***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

Soutenue le 21 octobre 2022

Par M<sup>lle</sup> Marine LAENG

Née le 8 décembre 1994 à Strasbourg

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

**TITRE :**

**GESTION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX AU SEIN D'UN ETABLISSEMENT  
PUBLIC DE SANTE MENTALE : ROLE DU PHARMACIEN ET PLACE DU SUIVI  
THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES PSYCHOTROPES**

----oOo----

**JURY :**

Président : Mme le Professeur Caroline SOLAS

Codirecteurs : Mme le Docteur Coralie LO PRESTI et Mme le Docteur Sylvie QUARANTA

Membres : Mr le Docteur Nicolas FABRESSE et Mr le Docteur Guillaume HACHE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

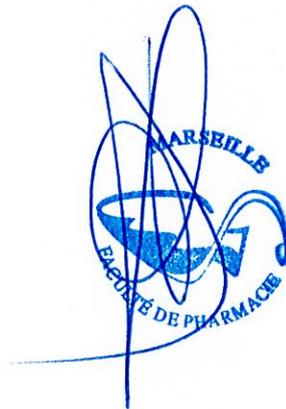
**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**

## **REMERCIEMENTS**

### *Aux membres du jury*

#### **A Madame le Professeur Caroline SOLAS**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Également, merci de m'avoir transmise tes vastes connaissances et pour ta bienveillance tout au long de ce semestre.

#### **A Madame le Docteur Coralie LO PRESTI**

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Il y a des gens qui nous marquent dans nos parcours, et tu en fais partie ! J'ai énormément appris en travaillant avec toi et je t'en suis très reconnaissante. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie pro MAIS surtout perso !

#### **A Madame le Docteur Sylvie QUARANTA**

Je tiens à te remercier d'avoir accepté d'être la codirectrice de cette thèse. Ce fut un plaisir de travailler avec toi ; ta rigueur et ton expertise m'ont beaucoup apportées.

#### **A Monsieur le Docteur Nicolas FABRESSE**

C'est un grand plaisir de t'avoir dans mon jury et je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

#### **A Monsieur le Docteur Guillaume HACHE**

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et de l'honneur que vous me faites en participant à ce jury.

### *A tous les services dans lesquels je suis passée durant mon internat*

A toute l'équipe de la PUI de La Conception, du SCQIP et de la PUI de La Timone (Big up à Valérie et à mon externe déballeuse de cartons pref : Marie)

A l'Omédit et aux bons moments partagés avec les 2 compères : Carole et Davy.

A toute l'équipe de la PUI du CHET qui m'ont fait découvrir le domaine de la psychiatrie : Cora, Elodie, Virginie, Stéphanie, Sandra, ...

A toute l'équipe du laboratoire de Pharmacologie Clinique, merci pour cette ambiance toujours bienveillante malgré les difficultés de ce semestre en petit effectif ! Et surtout aux bests externes : Léa, Govind et Lucas.

### *A tous mes cointernes qui ont rendu ces années d'internat plus belles*

A **Mimi, Sarah** et **Wiwi**. Vous avez réussi à rendre mon premier semestre marseillais inoubliable.

A **Ben**, le Scherlock Homes des cartons.

A **Yakov** (ouais bon ok t'es pas vraiment un cointerne mais quand même)

A **Laurie**, cette grosse folle née le 19 septembre, merci d'avoir rendu ce stage plus fun. Attention une dernière petite chanson avant que je ne te quitte : « Je suis fou de toi Nabinabilla, ... ».

### *A ma famille*

A **ma mère**, qui n'a jamais cessé de croire en moi. Merci pour tous ces moments de folie que peu d'enfants ont la chance de pouvoir partager avec un parent ! Une maman, mais avant tout une amie à laquelle je peux tout confier. Ta chouchouette qui t'aime.

A **mon papa**, la personne à qui je dois toute ma réussite. Tu as toujours tout fait pour que je sois dans les meilleures conditions pour arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je suis fière de tout ce que tu as réussi à bâtir en partant de rien. Merci de m'avoir inculqué de si belles valeurs. Je ne te remercierais jamais assez.

A **mon frère**. Il fallait le faire quand même de passer nos thèses à même pas 24h d'intervalle ... Je te souhaite que du bonheur dans ta vie future, qui va être douce j'en suis sûre ! Pleins de bonne chose vous attende avec Laura !

A ma belle-famille, **Paty** et **Franck** (et le petit Léon), merci pour tous ces beaux moments partagés !

A mémé et tonton Philou qui me regardent de là-haut, et qui, j'espère sont fiers de moi aujourd'hui !

### *A mes amis strasbourgeois*

A mes ami(e)s d'enfance, qui malgré la distance resteront toujours près de moi : Marie, Julie H, Julie D, Justine, Vicky, Claire, Marc, Thibaut et à **Paupau**, le best des best.

A mon **Lulu**. Oyéééé que dire sur toi .... Merci de rendre tous les moments qu'on passe ensemble aussi agréable grâce à ton enthousiasme légendaire.

A **Caro** et **Marion**, mes 2 fidèles pacésiennes. Vous me manquez énormément !

*A mes amis marseillais* (enfin surtout parisien ...)

A **Marie** et à cet after pepperoni qui a fait débuter une de mes plus belles amitiés. J'espère t'avoir le plus longtemps auprès de moi et te souhaite tout le bonheur du monde. Et comme dirais Yuki : Je te nem porc chez riz.

A **Julie**. Mon acolyte depuis le début. Ta folie, ta bonne humeur et ton humour vont me manquer pendant ton périple. Je te souhaite tout le meilleur. (PS : merci pour le petit munster qui m'a redonné un regain d'énergie pour la fin de l'écriture de cette thèse !)

A **Pierre**, mon inséparable. Je suis la plus heureuse d'avoir croisé ton chemin. J'aime notre présent et j'ai hâte de notre futur. Je t'aime !

A ma petite **Faf**. La plus parfaite de toutes. Tu es vraiment quelqu'un d'exceptionnel, je suis tellement heureuse de t'avoir dans ma vie. Love you.

A **Max**, mon reuf. La rencontre qui m'a fait prendre 10 kg. L'excès ça nous connaît. Très heureuse de pouvoir partager mes plus grandes passions avec toi. Tous ces moments passés ensemble valent plus que tous les téléphones du monde (#pêcheaumérou).

A **Faf et Max** : Après ces belles déclarations, vous êtes obligés de me prendre comme témoin à votre mariage (ou au moins me mettre à la table la plus à côté du plateau de fromages). J'accepte aussi d'être la marraine de vos enfants (promis je ne leur ferai pas faire de conneries avant leur puberté). Ouais je sais, je force...

A **Lise**, la plus belle, celle sur qui je peux compter 7j/7, 24h/24h (un peu comme le Casino de la Timone, mais avec toi on peut boire de l'alcool après 20h).

A **Mario**, le plus solaire de mes amis, celui qui connaît ma garde-robe par cœur.

A **Mathilde F**, la fille la plus épatante que je connaisse. FORCE à toi ma sœur.

A **Adélie**, Rita et Line, mon plus grand soutien durant la rédaction de cette thèse. (Yes, I did it)

A **Agathe, Victor et Balto**, et à cette soirée tarot exceptionnelle qui restera gravée dans ma mémoire à tout jamais (comme celle du Code Name) et à cette odeur de pisser de chat sur mes vêtements.

A mes rencontres de l'internat de la Ch'Timone : **Val, Cam, Justine, Emma, Marie, Berger, Samia, Margaux, Simon G, ..**

A **Val**, le sang de la verveine et mes autres amis légèrement moins teufeur : **Mathilde C, Laura, Nabil, Caro, Martin, Maxence, Rob, Charlotte, ...**

*A ma meilleure amie, Audrey*

C'était le destin. Même si on est les plus grosses poisseuses du monde quand on est réunies, je suis la plus chanceuse de t'avoir à mes côtés. Je pourrai écrire une thèse sur notre amitié (mais franchement j'ai la flemme) et le résultat de mon étude serait qu'il n'existe pas de meilleure personne sur terre que toi.

1, 2, 3 : CHATOOOOOOOOOOOOOOOOON A VIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIE.

**MERCI MARSEILLE.**

***« L'Université n'entend donner aucune approbation,  
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.  
Ces opinions doivent être considérées comme propres  
à leurs auteurs. »***

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>16</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>17</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>18</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b><u>PARTIE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</u></b> .....	<b>20</b>
<b>I. LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES : GENERALITES, ASPECTS PHARMACOCINETIQUES ET VARIABILITE DE LA REPONSE AUX TRAITEMENTS</b> .....	<b>20</b>
<b>A. Les antipsychotiques</b> .....	<b>21</b>
1. <u>Psychoses et schizophrénie</u> .....	<b>21</b>
2. <u>Classification</u> .....	<b>22</b>
3. <u>Mécanisme d'action</u> .....	<b>24</b>
4. <u>Voies et formes d'administration</u> .....	<b>25</b>
<b>B. Les antidépresseurs</b> .....	<b>25</b>
1. <u>Les troubles dépressifs</u> .....	<b>25</b>
2. <u>Classification</u> .....	<b>26</b>
3. <u>Mécanisme d'action</u> .....	<b>27</b>
<b>C. Les normothymiques</b> .....	<b>28</b>
1. <u>Les troubles bipolaires</u> .....	<b>28</b>
2. <u>Le lithium</u> .....	<b>29</b>
3. <u>Les antiépileptiques normothymiques</u> .....	<b>29</b>
<b>D. Aspects pharmacocinétiques et variabilités de la réponse aux traitements</b> .....	<b>30</b>
1. <u>Aspects pharmacocinétiques</u> .....	<b>30</b>
2. <u>Variabilité de la réponse aux traitements</u> .....	<b>33</b>
<b>II. SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE EN PSYCHIATRIE</b> .....	<b>34</b>
<b>A. Intervalle thérapeutique de référence et concentrations thérapeutiques individuelles</b> .....	<b>36</b>
<b>B. Relation concentration-effet et facteurs de variabilité des concentrations plasmatiques</b> .....	<b>37</b>
1. <u>Relation concentration-effet</u> .....	<b>37</b>
2. <u>Facteurs de variabilité des concentrations plasmatiques</u> .....	<b>38</b>
<b>C. Intérêt du STP en psychiatrie, indications et recommandations</b> .....	<b>40</b>

II. EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX EN PSYCHIATRIE ET PLACE DU STP DES PSYCHOTROPES .....	44
<b>A. Effets indésirables médicamenteux : Généralités</b> .....	45
<b>B. Principaux effets indésirables médicamenteux des psychotropes</b> .....	48
1. <u>Effets indésirables des antipsychotiques</u> .....	48
2. <u>Effets indésirables des antidépresseurs</u> .....	53
3. <u>Effets indésirables des normothymiques</u> .....	54
<b>C. Rôle de la pharmacovigilance et son utilité en psychiatrie</b> .....	55
1. <u>La pharmacovigilance : Généralités</u> .....	55
2. <u>La pharmacovigilance en psychiatrie</u> .....	56
<b>D. Place du STP dans la gestion des effets indésirables médicamenteux</b> .....	59
<b><u>PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS</u></b>	
I. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX AU CENTRE HOSPITALIER EDOUARD TOULOUSE : BILAN DES EIM RECUEILLIS EN 2021 .....	61
<b>A. Présentation du CHET et de la Pharmacie à Usage intérieure de l'établissement</b> .	62
<b>B. Rôle de la pharmacie clinique dans la gestion des EIM en psychiatrie</b> .....	62
<b>C. Mise en place d'une gestion institutionnelle des EIM au CHET</b> .....	63
<b>D. Analyse des données</b> .....	64
1. <u>Objectifs</u> .....	64
2. <u>Matériel et Méthode</u> .....	64
3. <u>Résultats</u> .....	68
4. <u>Discussion</u> .....	75
II. PLACE DU STP DANS LA GESTION DES EIM : ANALYSE DES DEMANDES DE STP REALISEES PAR LE CHET ET EFFECTUEES AU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE L'HOPITAL DE LA TIMONE .....	77
<b>A. STP en pratique au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique</b> .....	78
1. <u>Phase pré-analytique : fiche de renseignement de demande de dosage et prélèvement</u> .....	78
2. <u>Phase analytique : méthode de dosage</u> .....	79
3. <u>Phase post-analytique : l'interprétation du résultat</u> .....	80
<b>B. Analyse des données</b> .....	81
1. <u>Objectifs</u> .....	81
2. <u>Matériel et Méthode</u> .....	82
3. <u>Résultats</u> .....	83
4. <u>Discussion</u> .....	88
CONCLUSION .....	91
BIBLIOGRAPHIE .....	92
ANNEXE 1 .....	100
ANNEXE 2 .....	101

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

9-OH rispéridone : 9-hydroxy rispéridone

AD : Antidépresseur(s)

AE : Antiépileptique(s)

AGNP : Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AP : Antipsychotique(s)

ATC : Antidépresseur tricyclique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CK : Créatine kinase

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

CYP : Cytochrome

DCI : Dénomination commune internationale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DU : Diplôme universitaire

ECG : Electrocardiogramme

EI : Effet(s) indésirable(s)

EIG : Effet(s) indésirable(s) grave(s)

EIM : Effet(s) indésirable(s) médicamenteux

GABA : Acide Gamma aminobutyrique

HAS : Haute autorité de santé

IM : Interaction Médicamenteuse

IMAO : Inhibiteur des monoamines oxydases

IP : Intervention pharmaceutique

IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ITR : Intervalle thérapeutique de référence

LAM : Laboratoire d'analyse médicale

NA : Noradrénaline

NL : Neuroleptique(s)  
ODM-venlafaxine : O-desmethylvenlafaxine  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PUI : Pharmacie à usage intérieure  
PD : Pharmacodynamique  
PK : Pharmacocinétique  
PV : Pharmacovigilance  
RCP : Résumé caractéristique du produit  
SFPC : Société française de pharmacie clinique  
SMN : Syndrome malin des neuroleptiques  
SNC : Système nerveux central  
STP : Suivi thérapeutique pharmacologique  
T1/2 : Demi-vie d'élimination  
UGT : UDP-glucuronosyltransférase

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification des AP de 1ère génération

Tableau 2 : Classification des AP de 2<sup>ème</sup> génération

Tableau 3 : Affinités des AP pour les récepteurs neuronaux

Tableau 4 : Classification des AD

Tableau 5 : Caractéristiques PK des principaux AP étudiés.

Tableau 6 : Caractéristiques PK des principaux AD étudiés.

Tableau 7 : Caractéristiques PK des principaux normothymiques étudiés.

Tableau 8 : Effets des ISRS et des AE sur la concentration plasmatique des AP

Tableau 9 : Exemples d'EIM dus aux médicaments psychotropes en fonction de leur gravité

Tableau 10 : Classification des EIM selon le type de réaction (inspiré de Edward et al. 2020)

Tableau 11 : Surveillance clinique et paraclinique d'un traitement par AP

Tableau 12 : Nature des EIM recueillis en 2021

Tableau 13 : Type d'IP rédigées

Tableau 14 : STP proposés et prescrits par molécule et leur taux d'acceptation

Tableau 15 : Description des molécules dosées pendant la période étudiée et leur niveau de recommandation associé

Tableau 16 : Description du nombre de dosages inclus dans l'étude et les concentrations obtenues toutes molécules confondues

Tableau 17 : Description des concentrations plasmatiques revenues supérieures à l'ITR

Tableau 18 : Description des posologies lorsque les concentrations plasmatiques sont revenues supérieures à l'ITR pour les traitements pris par voie orale

Tableau 19 : Concentrations plasmatiques obtenues après diminution de la posologie

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Facteurs de variabilité de la réponse aux traitements (traduit de l'anglais du Guidelines de Hiemke et al. 2018)

Figure 2 : Représentation de la zone thérapeutique ou ITR

Figure 3 : Concentrations plasmatiques d'amisulpride en fonction de la dose journalière administrée recommandée chez 179 patients schizophrènes

Figure 4 : Processus de gestion pluridisciplinaire des EIM au CHET

Figure 5 : Sévérité des EIM recueillis en 2021

Figure 6 : Mécanismes d'action pharmacologique impliqués dans les EIM recueillis en 2021

Figure 7 : Exemple d'une concentration plasmatique résiduelle (C<sub>0</sub>) à l'état d'équilibre PK

Figure 8 : Schéma résumé des étapes de la réalisation d'un STP (traduit de l'anglais de l'article de Hiemke et al.2018)

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Fiche de renseignement de demande de dosage(s)

Annexe 2 : Arbre décisionnel pour l'interprétation de la clozapinémie du Laboratoire de Pharmacologie de l'Hôpital de la Timone

## **INTRODUCTION**

Un établissement public de santé mentale est une structure prenant en charge les patients souffrant de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles anxio-dépressifs. Il s'agit de pathologies chroniques ou récurrentes, qui nécessitent dans la plupart des cas un traitement au long cours par médicaments psychotropes. Le risque de développer des effets indésirables médicamenteux (EIM) est alors accru ce qui altère la qualité de vie des patients et compromet l'observance au traitement déjà faible dans cette population.

En parallèle, il existe une grande variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments psychotropes nécessitant l'utilisation d'une médecine de précision afin de personnaliser et d'optimiser la thérapeutique. Pour cela, le clinicien a à sa disposition le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) qui associe la mesure de la concentration plasmatique du médicament et son interprétation par le pharmacologue. Une concentration plasmatique supérieure à l'intervalle thérapeutique de référence (ITR) majorerait le risque d'apparition d'EIM.

Le but de ce travail est de montrer le rôle du pharmacien ainsi que la place du STP des psychotropes dans la gestion des EIM dans un établissement public de santé mentale.

Pour cela, nous réaliserons dans un premier temps, un rappel sur le mécanisme et la classification des principaux psychotropes, l'utilisation du STP en santé mentale et plus particulièrement sa place dans la gestion des EIM des psychotropes.

Nous présenterons ensuite les résultats de notre étude menée au sein du Centre Hospitalier Edouard Toulouse (CHET) en effectuant un bilan des EIM recueillis en 2021 par le référent pharmacovigilance (PV) de l'établissement et de l'expertise pharmaceutique clinique associée.

Enfin, nous terminerons par un état des lieux de l'ensemble des STP demandées par le CHET entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et le 30 juin 2022 et effectuées par le laboratoire de Pharmacologie (Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Timone) et nous nous intéresserons plus particulièrement aux concentrations plasmatiques supérieures à l'ITR.

**PARTIE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

**I. LES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES :**  
**GENERALITES,**  
**ASPECTS PHARMACOCINETIQUES**  
**ET VARIABILITE DE LA REPONSE AUX**  
**TRAITEMENTS**

Les médicaments psychotropes sont des médicaments agissant sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau en modulant les effets des neurotransmetteurs (dont la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline (NA)) afin d'améliorer les troubles ou dysfonctionnements de l'activité psychique.

On distingue 5 grandes classes de médicaments à effet psychotrope : les antipsychotiques (AP) ou neuroleptiques (NL), les antidépresseurs (AD), les normothymiques (dont certains antiépileptiques (AE)), les anxiolytiques et les hypnotiques.

Les classes des anxiolytiques et des hypnotiques ne seront pas décrites dans ce travail.

## **A. Les antipsychotiques**

### **1. Psychoses et schizophrénie**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les psychoses se caractérisent comme une « distorsion de la pensée, des émotions, du langage, du sentiment de soi et du comportement ».

La schizophrénie (du grec schizein, « fractionnement » et phrèn « esprit ») est la forme la plus courante de psychose chronique. Elle se traduit par une désorganisation profonde de la personnalité associée à des manifestations productives (idées délirantes, hallucinations) et des manifestations passives (isolement social ou relationnel). La sévérité des conséquences humaines et sociales qu'entraîne la schizophrénie lui a valu sa place parmi les 10 maladies les plus invalidantes selon l'OMS.

Elle affecterait environ 1 % de la population mondiale (1) et représenterait environ 635 000 cas en France (2). La maladie débute classiquement à la fin de l'adolescence ou chez le jeune adulte entre 15 et 25 ans, avec une prévalence légèrement plus forte chez l'homme que chez la femme (3).

Les patients atteints de schizophrénie sont exposés à un risque de décès prématuré deux à trois fois plus élevé que dans la population générale (4), principalement en raison des comorbidités somatiques associées et au suicide.

Le traitement de la schizophrénie a été révolutionné depuis l'introduction des AP dans les années 50. Malgré les progrès de la prise en charge médicamenteuse, la schizophrénie est toujours associée à un taux de rechute important. Sur une période de 1 an, la rechute toucherait jusqu'à 30 % des patients traités par AP d'après une méta-analyse effectuée en 2013. (5)

## 2. Classification

La classification des AP, se base sur différents critères : leurs structures chimiques, leurs propriétés antipsychotiques, leur durée d'action et leur forme galénique.

La classification clinique des AP distingue les médicaments selon les effets thérapeutiques prévalents de chaque molécule. On retrouve :

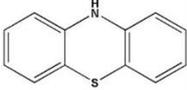
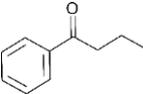
- Les anti-productifs, qui ont des effets sur les symptômes positifs (exemples : halopéridol, zuclophenthixol)
- Les anti-déficitaires ou désinhibiteurs ou incisifs, qui vont avoir des effets sur les symptômes négatifs (exemple : amisulpride)
- Les sédatifs (exemples : levomépromazine, cyamémazine)
- Les polyvalents qui sont anti-déficitaires à faible dose et qui deviennent anti-productifs à forte dose puis sédatifs à très forte dose (exemples : clozapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine)

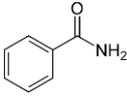
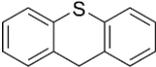
Il existe deux grandes familles d'AP :

- Les AP de 1<sup>ère</sup> génération ou NL classiques (Tableau 1)
- Les AP de 2<sup>ème</sup> génération ou NL atypiques (Tableau 2)

Ces 2 grandes familles se découpent en plusieurs classes en fonction de leur structure chimique.

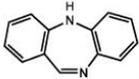
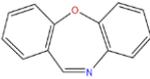
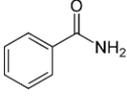
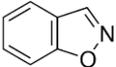
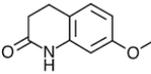
Tableau 1 : Classification des AP de 1<sup>ère</sup> génération

<i>Classe chimique</i>	<i>Molécule</i>
<b>Phénothiazines</b> 	Chlorpromazine* (LARGACTIL®, AMM : 1952) Lévomépromazine (NOZINAN®) Cyamémazine (TERCIAN®) Alimémazine (THERALENE®), antihistaminique Propériciazine (NEULEPTIL®) Pipotiazine (PIPORTIL®)
<b>Butyrophénones</b> 	Halopéridol* (HALDOL®, AMM en 1968) Pipampéronne (DIPIPERON®) Dropéridol (DROLEPTAN®)

	Penfluridol (SEMAP®)
<b>Benzamides</b> 	Sulpiride* (DOGMATIL®, AMM en 1968) Tiapride (TIAPRIDAL®)
<b>Thioxanthènes</b> 	Flupentixol* (FLUANXOL®, AMM en 1975) Zuclopentixol (CLOPIXOL®)

\* Chef de file

Tableau 2 : Classification des AP de 2<sup>ème</sup> génération

<i>Classe chimique</i>	<i>Molécule</i>
<b>Dibenzodiazépines</b> 	Clozapine* (LEPONEX®, AMM en 1991) Olanzapine (ZYPREXA®) Quétiapine (XEROQUEL®)
<b>Dibenzoxazépines</b> 	Loxapine* (LOXAPAC®, AMM en 1978)
<b>Benzamides</b> 	Amisulpride (SOLIAN®)
<b>Benzisoxazoles</b> 	Risperidone* (RISPERDAL®, AMM en 1996) Palipéridone (XEPLION®)
<b>Quinolinones</b> 	Aripiprazole (ABILIFY®, AMM en 2004)

\* Chef de file

### 3. Mécanisme d'action

Les AP possèdent une action pharmacologique complexe mais présentent néanmoins un mécanisme commun qui est l'**antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2** (à l'exception de l'aripiprazole qui est agoniste partiel). Les autres cibles neurochimiques des AP concernent le système sérotoninergique (5-HT), histaminergique (H1), adrénergique ( $\alpha$ ) et muscarinique (M1), où ils exercent également des actions antagonistes. (6)

Les **AP classiques** présentent une forte activité antagoniste D2 et sont de manière générale plus efficaces sur les symptômes productifs mais présentent des effets extrapyramidaux marqués.

Les **AP atypiques** ont une activité prédominante sur le système sérotoninergique, en particulier une action anti-5HT2A. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques permet la libération de dopamine et la diminution du taux d'occupation des récepteurs D2 par les AP, d'où une moindre prévalence des effets indésirables (EI) liés à l'antagonisme D2 en conservant une activité antipsychotique identique, voire supérieure aux AP classiques. Pour cette famille, le rapport des affinités 5-HT2/D2 est grand ( $> 1$ ), du fait d'un taux d'occupation des récepteurs 5-HT2 supérieur au taux d'occupation des D2. Par exemple, le rapport est de 25 pour la rispéridone et de 3 pour l'olanzapine. (7)

Les affinités des AP pour les différents récepteurs neurologiques sont décrites dans le Tableau 3.

Au niveau du système dopaminergique, l'effet antipsychotique est lié à l'antagonisme au niveau de deux voies : la voie mésolimbique et la voie mésocorticale.

La **voie mésolimbique** s'étend du tronc cérébral vers le système limbique. Cette zone est riche en récepteur D2 impliqués dans l'humeur et le circuit de la récompense. C'est une zone d'hyperactivité responsable des symptômes positifs (délire, hallucinations).

La **voie mésocorticale** s'étend du tronc cérébral vers le cortex cérébral. C'est une zone d'hypoactivité, qui est liée à un processus dégénératif ou à une déficience sérotoninergique en amont, responsable des symptômes négatifs (retrait social, anhédonie, apathie, indifférence) et cognitifs. L'action des AP sur cette voie est responsable des effets anti-déficitaires.

L'action sur les 2 autres voies dopaminergiques (nigrostriée et tubéro-infundibulaire) et sur les autres systèmes sont uniquement pourvoyeur d'EIM.

**Tableau 3** : Affinités des AP pour les récepteurs neuronaux (7)

**Tableau 1** Affinités (Ki, nM) des agents antipsychotiques pour les récepteurs neuronaux, d'après<sup>20,37</sup>.

Composés	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	α1	M	H1
Halopéridol		1,4	21	11	25	> 5 000	19		
Clozapine	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
Rispéridone	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
Olanzapine	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
Sertindole	12	7,4	8,2	21	0,85	1,3	1,8	260	440
Quétiapine	390	310	650	1 600	120	3 820	58	56	21
Amisulpride	> 50	2,8	3,2	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Ziprasidone	9,5	2,8			0,25		1,9	> 10 000	510

L'affinité est d'autant plus forte que la valeur du Ki est faible. M : muscariniques ; H : histaminergiques.

#### 4. Voies et formes d'administration

Les AP sont administrés le plus souvent par voie orale en comprimés à libération immédiate ou prolongée. Lorsque le sujet est réfractaire, la forme buvable (en gouttes) ou orodispersible favorise l'observance. La forme injectable existe sous deux présentations : la forme à libération immédiate qui peut s'avérer intéressante dans les situations d'urgence ou d'agitation, et la forme à libération prolongée dit Neuroleptique à Action Prolongée (NAP). L'utilisation des NAP est faite chez les patients déjà stabilisés par les formes orales suivant l'équivalent de dose (8). Elle permet une meilleure observance du traitement et prévient ainsi les rechutes. L'administration peut se faire toutes les 2 semaines, une fois par mois voire trimestriellement en fonction des spécialités. L'inconvénient réside sur l'impossibilité de moduler la dose en cas d'EI ou parfois lors de variations des concentrations plasmatiques. Actuellement, cette forme existe pour plusieurs AP : l'haldol decanoas, le zuclopenthixol, l'aripiprazole, l'olanzapine pamoate, le palmitate de palipéridone et la rispéridone.

### **B. Les antidépresseurs**

#### 1. Les troubles dépressifs

La dépression est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et des répercussions médico-sociales qu'elle provoque. Selon l'OMS, c'est près d'une personne sur quatre qui souffre de dépression chaque année, avec plus 100 millions de cas d'épisode

dépressif caractérisé. La prévalence est plus élevée chez la femme (sexe ratio H/F= 0,5) et environ la moitié des dépressions sévères ne sont pas traitées. (9)

Il s'agit d'un état de souffrance psychique avec une dysrégulation de l'humeur (dysthymie) qui s'exprime par de la tristesse associée à une douleur morale. Elle est associée à un risque suicidaire élevé et représente 30 à 60 % des causes de suicide. (9)

Au niveau clinique, on retrouve des symptômes thymiques (tristesse, perte d'intérêt et de motivation), des symptômes psychomoteurs (difficultés de concentration, lenteur du raisonnement, faiblesse des déplacements) et des symptômes somatiques tels que des troubles du sommeil, une baisse de la libido ou des troubles alimentaires.

Certaines formes associent des manifestations anxieuses ou délirantes.

Pendant plusieurs décennies, l'arsenal thérapeutique pour le traitement de la dépression était restreint aux antidépresseurs tricycliques (ATC) et aux inhibiteurs irréversibles des monoamines oxydase (IMAO : inhibiteur des mono-amines oxydase). Dans les années 80, de nouvelles classes ont vu le jour et présentent généralement un meilleur profil de tolérance : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la NA (ISNA), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la NA (IRSNA), les IMAO sélectifs et réversibles.

## 2. Classification

La classification des AD peut se faire selon leur effet thérapeutique prédominant :

- Les **psychotoniques** ou psychostimulants sont utilisés dans les dépressions où prédominent l'inhibition psychomotrice et l'asthénie.
- Les **AD sédatifs** sont utilisés dans les formes anxieuses à fort potentiel suicidaire.
- Les **AD intermédiaires**.

La classification biochimique sépare les molécules avec une activité monoaminergique spécifique (IRSNA, ISRS) et non spécifique (IMAO, ATC). Ils peuvent être également classés en fonction de leur structure chimique.

Tableau 4 : Classification des AD

<i>Classe</i>		<i>Molécules</i>
<b>ATC ou imipraminiques</b>		Amitriptyline (LAROXYL®)
		Clomipramine (ANAFRANIL®)
		Imipramine (TOFRANIL®)
<b>IMAO</b>	<b>Non sélectif et réversible</b>	Iproniazide (MARSILID®)
	<b>Sélectif A et réversible</b>	Moclobémide (MOCLAMINE®)
<b>IRSNA</b>		Venlafaxine (EFFEXOR®) Duloxétine (CYMBALTA®)
<b>IRSRS</b>		Fluoxétine (PROZAC®) Citalopram (SEROPLEX®) Escitalopram (SEROPRAM®) Sertraline (ZOLOFT®) Paroxétine (DEROXAT®)
<b>Autres</b>		Miansérine (ATHYMIL®) Tianeptine (STABLON®) Mirtazapine (NORSET®) Agomélatine (VALDOXAN®)

### 3. Mécanisme d'action

Le mécanisme global est la potentialisation des actions des monoamines (ou amines biogènes) afin de combler le déficit en sérotonine et en NA au niveau synaptique. (10)

Les actions diffèrent en fonction de la classe :

Les **IMAO** sont des inhibiteurs de la dégradation des neuromédiateurs par effet inhibiteur de la mono-amino-oxydase (MAO), enzyme qui dégrade les amines recaptées, provoquant ainsi une augmentation de leur concentration dans l'espace synaptique. Cet effet peut être sélectif sur la MAO-A (IMAO sélectifs A) par blocage réversible et compétitif, ou non sélectif (IMAO-A et IMAO-B) et le blocage est cette fois-ci irréversible. Il faut environ 2 semaines pour restaurer le taux normal de MAO. Les IMAO non sélectifs interfèrent avec plusieurs neurotransmetteurs : la dopamine, la NA, l'adrénaline et la sérotonine.

Les inhibiteurs de la recapture des monoamines permettent d'augmenter la concentration des neuromédiateurs dans l'espace synaptique :

- Les **ATC** qui sont des inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la NA. Ils ont également une action sur les récepteurs muscariniques,  $\alpha$ 1-adrénergiques et histaminergiques H1 responsables d'une partie des EIM de la classe.
- Les **ISRS** qui inhibent sélectivement la recapture présynaptique de la sérotonine.
- Les **IRSNA** qui inhibent spécifiquement la recapture de la sérotonine et de la NA.

Les AD atypiques ou « autres AD », quant à eux, ont des mécanismes d'action divers, et peuvent être antagonistes des récepteurs  $\alpha$ 2 présynaptiques (mirtazapine), mais également des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et H1 ou encore agonistes mélatoninergiques (agomélatine).

Le délai d'action long des AD serait lié à une action sur la down-regulation des autorécepteurs présynaptiques. (11)

## C. Les normothymiques

### 1. Les troubles bipolaires

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique décrit depuis l'Antiquité ; il s'agit d'une maladie sévère, chronique et fréquente. Il se caractérise par une alternance des épisodes maniaques (type I) ou hypomaniaques (type II) et des épisodes dépressifs, qui sont entrecoupés par des phases de rémission. (12)

Tout comme la schizophrénie, ce trouble est classé parmi les 10 pathologies les plus invalidantes selon l'OMS. Un bipolaire sur deux fera au moins une tentative de suicide au cours de sa vie. La prévalence en France est estimée entre 1 à 2,5 % (13). Le diagnostic est complexe et est souvent très tardif ce qui constitue un véritable problème de santé publique. Généralement les premiers symptômes apparaissent entre 15 et 25 ans. (12)

La physiopathologie s'avère être complexe et résulterait, tout comme les autres troubles psychiatriques, d'un déficit de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, NA, glutamate, GABA).

En plus du lithium et de certains AE, plusieurs AP atypiques, tels que l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine, ont également une indication comme stabilisateurs de l'humeur lors de troubles bipolaires.

## 2. Le lithium

Le lithium est le chef de file des thymorégulateurs. Il s'agit d'un métal alcalin, retrouvé sous forme de carbonate de lithium dans le TERALITHE®. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE).

Le mécanisme d'action est complexe et n'est pas complètement élucidé. Sa propriété de cation monovalent ( $\text{Li}^+$ ) lui permet de se lier à des macromolécules, en changer la conformation et rentrer en compétition avec les ions  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ . Ceci aboutit notamment à un effet stabilisateur de membrane permettant de restaurer l'équilibre des neurotransmissions excitatrices et inhibitrices.

De plus, il aurait un effet neuroprotecteur en inhibant la voie des inositols phosphates et serait responsable d'une augmentation de la densité dendritique dans le cortex préfrontal et améliorerait la plasticité neuronale dans la substance grise. (14)

## 3. Les antiépileptiques normothymiques

Certains AE, substances initialement développées pour lutter contre l'épilepsie comme le valproate (DEPAKOTE®), et plus rarement, la carbamazépine (TEGRETOL®) sont également prescrits pour réguler l'humeur. Ils sont indiqués en 2<sup>ème</sup> intention, en cas de contre-indication ou de résistance au lithium. La lamotrigine (LAMICTAL®) est également utilisée en prévention des épisodes dépressifs chez les personnes souffrant de troubles bipolaires.

En hors AMM, l'oxcarbazépine (TRILEPTAL®) et le topiramate (EPITOMAX®) peuvent également être utilisés en dernière intention.

Le valproate agirait sur les troubles bipolaires par diminution de l'hyperexcitabilité neuronale via l'inhibition des canaux calciques et sodiques et un renforcement de la transmission GABAergique. (15).

La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la lamotrigine par inhibition de la transmission glutamatergique par effet stabilisant de membrane via le blocage des canaux Na<sup>+</sup> voltage dépendants pré-synaptiques.

## **D. Aspects pharmacocinétiques et variabilité de la réponse aux médicaments psychotropes**

### 1. Aspects pharmacocinétiques

La plupart des médicaments psychotropes partagent un certain nombre de propriétés pharmacocinétiques (PK) : (16)

- Une bonne absorption gastro-intestinale (concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 6 h).
- Une biodisponibilité très variable allant de 5 à 100 %.
- Une distribution rapide entre le compartiment plasmatique et le système nerveux central (SNC), avec des concentrations cérébrales généralement plus élevées que dans le sang.
- Un volume de distribution apparent élevé (environ 10–50 L/kg).
- Des concentrations plasmatiques basses à l'état d'équilibre (environ 0,1 à 500 ng/mL).
- Une élimination principalement par métabolisme hépatique, principalement par la voie des cytochromes P450 (CYP450) et de l'UDP glucuronosyltransférase (UGT).
- Une demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) généralement comprise entre 12 et 36 h.
- Une PK linéaire à doses thérapeutiques.

On retrouve des exceptions à ces caractéristiques. Par exemple, la venlafaxine et la quétiapine présentent des t<sub>1/2</sub> courtes d'environ 2 à 10 h. Tandis que l'aripiprazole et la fluoxétine ont des

t1/2 longues de 72 h pour l'aripiprazole et jusqu'à 3 à 15 jours pour la fluoxétine, en prenant compte de son métabolite actif, la norfluoxétine. (16)

La plupart des psychotropes sont des substances lipophiles. Leur élimination de l'organisme par voie rénale passe ainsi par une biotransformation hépatique en métabolites plus hydrophiles. L'essentiel des interactions PK des psychotropes va donc se trouver au niveau de la clairance hépatique. Plus de 90 % des médicaments psychotropes sont métabolisés par la voie des CYP450 et les isoenzymes les plus importantes sont le CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5. Un même médicament peut être métabolisé par plusieurs enzymes, il est alors important en clinique de connaître les plus importantes afin de pouvoir prévenir le risque d'interaction.

Les Tableaux 5, 6 et 7 indiquent les principales enzymes impliquées dans le métabolisme des psychotropes étudiés ainsi que leur t1/2.

Une modification de l'activité enzymatique des CYP450 peut être induite par des substances exogènes (médicaments, tabac, alcool, plantes, etc) (17) :

- **L'augmentation de l'activité enzymatique** est retrouvée avec les substances inductrices, l'élimination du médicament est alors majorée pouvant ainsi induire une diminution de l'efficacité du traitement.
- **La diminution de l'activité enzymatique** est liée à une substance inhibitrice et provoque habituellement la survenue d'EIM liés à une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament.

Tableau 5 : Caractéristiques PK des principaux AP étudiés.

<b>Molécules</b>	<b>T1/2</b>	<b>Principales enzymes impliquées dans le métabolisme</b>
<i>Amisulpride</i>	12-20h	Peu métabolisée
<i>Aripiprazole</i>	60-80h	<b>CYP2D6, CYP3A4</b>
<i>Clozapine</i> <i>Norclozapine</i>	12-16h	<b>CYP1A2, CYP2C19</b>
<i>Halopéridol</i>	12-36h	<b>CYP2D6, CYP3A4</b>

<i>Loxapine</i>	6-8h	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C19
<i>Olanzapine</i>	30-60h	<b>CYP1A2</b>
<i>Quétiapine</i>	6-11h	<b>CYP3A4</b>
<i>Rispéridone</i>	2-4h	<b>CYP2D6</b>
<i>9OH-Rispéridone</i> ( <i>Palipéridone</i> )	17-23h	

Tableau 6 : Caractéristiques PK des principaux AD étudiés.

<b>Molécules</b>	<b>T1/2</b>	<b>Principales enzymes impliquées dans le métabolisme</b>
<i>Citalopram</i>	38-48h	<b>CYP2C19</b>
<i>Clomipramine</i> + <i>Norclomipramine</i>	16-60h 37-43h	<b>CYP2C19, CYP2D6</b>
<i>Duloxétine</i>	9-19h	<b>CYP1A2</b>
<i>Escitalopram</i>	27-32h	<b>CYP2C19</b>
<i>Fluoxétine</i> + <i>N-desmethyl fluoxétine</i>	4-6j	<b>CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6</b>
<i>Fluvoxamine</i>	21-43h	<b>CYP2D6, CYP1A2</b>
<i>Mirtazapine</i>	20-40h	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
<i>Paroxétine</i>	12-44h	<b>CYP2D6</b>
<i>Sertraline</i>	22-36h	<b>CYP2B6, CYP2C19</b>
<i>Venlafaxine</i> + <i>ODM-Venlafaxine</i>	4-14h 10-20h	<b>CYP2C19, CYP2D6</b>

Tableau 7 : Caractéristiques PK des principaux normothymiques étudiés.

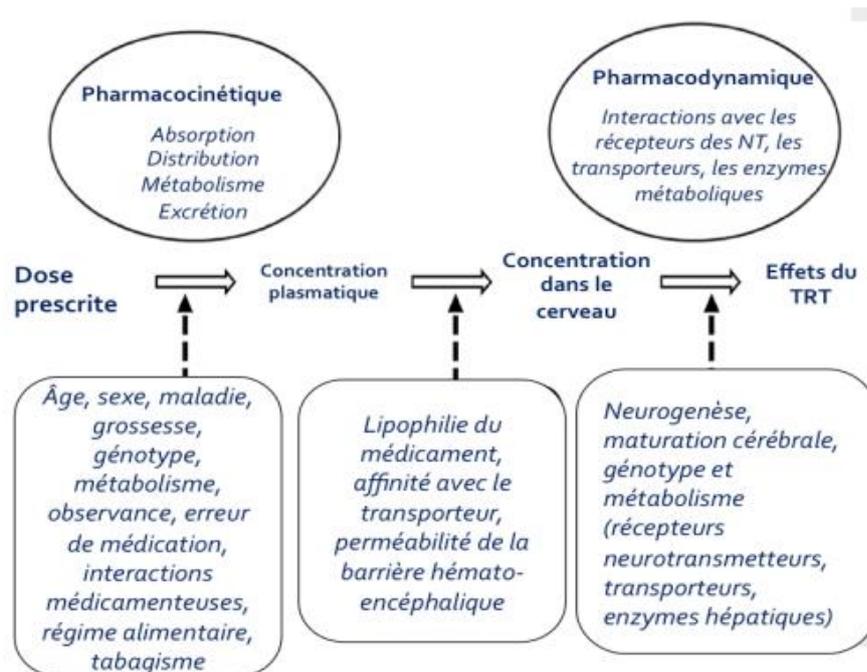
<b>Molécules</b>	<b>T1/2</b>	<b>Principales enzymes impliquées dans le métabolisme</b>
Lithium	14-30h	Elimination rénale
Acide valproïque	11-12h	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP219, etc.
Carbamazépine	10-20h	CYP3A4
Lamotrigine	14-104h	Principalement métabolisée par l'UGT

## 2. Variabilité de la réponse aux traitements

Chez les patients présentant des troubles mentaux, l'évolution clinique est souvent insatisfaisante malgré l'existence d'un panel de médicaments psychotropes d'environ 130 molécules. (18) Par exemple, les AP ne seraient efficaces que chez 30 à 60 % des patients (19). Ceci s'explique en partie par la grande variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments psychotropes. (16) Cette **variabilité est multifactorielle** et peut entraîner un échec de réponse aux traitements mais également une augmentation du risque d'EIM. Outre la variabilité de réponse liée à l'aspect psychologique et social des patients à l'origine d'une mauvaise compliance aux traitements, on retrouve également une variabilité qui peut être d'ordre PK ou pharmacodynamique (PD). Des facteurs d'ordre physiologique, pathologique, génétique ou liés à des interactions médicamenteuses (IM) peuvent en être la cause. Figure 1

Il existe peu de données disponibles sur la variabilité PD, car l'activité ne peut être qu'explorée qu'indirectement via des études d'imagerie cérébrale complexes et chères. La littérature suggère néanmoins que les IM, le vieillissement et certaines maladies (par exemple, la maladie de Parkinson pour les AP) sont des facteurs de variabilité PD importants pour les cibles PD. (20)

Figure 1 : Facteurs de variabilité de la réponse aux traitements (traduit de l'anglais du Guidelines de Hiemke et al. 2018) (16)



**PARTIE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

**II. SUIVI THERAPEUTIQUE  
PHARMACOLOGIQUE EN PSYCHIATRIE**

Le terme de STP, appelé aussi *therapeutic drug monitoring* (TDM) en anglais, est apparu dans les années 70 avec la mise en évidence de son utilité dans la prise en charge médicale (21) et plus précisément en psychiatrie avec le dosage plasmatique du lithium (22), des ATC (23) et de la clozapine (24). Il s'agit d'une activité de pharmacie clinique qui fait appel à plusieurs disciplines telles que la PK, la PD et la chimie analytique.

Il s'agit d'une approche globale qui associe la **mesure de la concentration plasmatique (ou sanguine) d'un médicament**, son **interprétation** en fonction des connaissances disponibles sur les relations concentration-effet et la **personnalisation du traitement** par une adaptation posologique afin d'en maximiser l'efficacité et de minimiser les EIM. Des concentrations plasmatiques en médicaments trop faibles ou trop élevées peuvent être associées à un risque pour le patient, tels qu'une exacerbation des symptômes, une mauvaise tolérance induisant une inobservance, voir l'apparition d'EI graves (EIG).

Le STP repose sur l'hypothèse qu'il existe une **relation entre la concentration plasmatique du médicament et les effets pharmacologiques** (effets thérapeutiques, EI, toxicité) (25).

Pour qu'un médicament puisse faire l'objet d'un STP, il se doit de posséder certaines **caractéristiques** précises (26) :

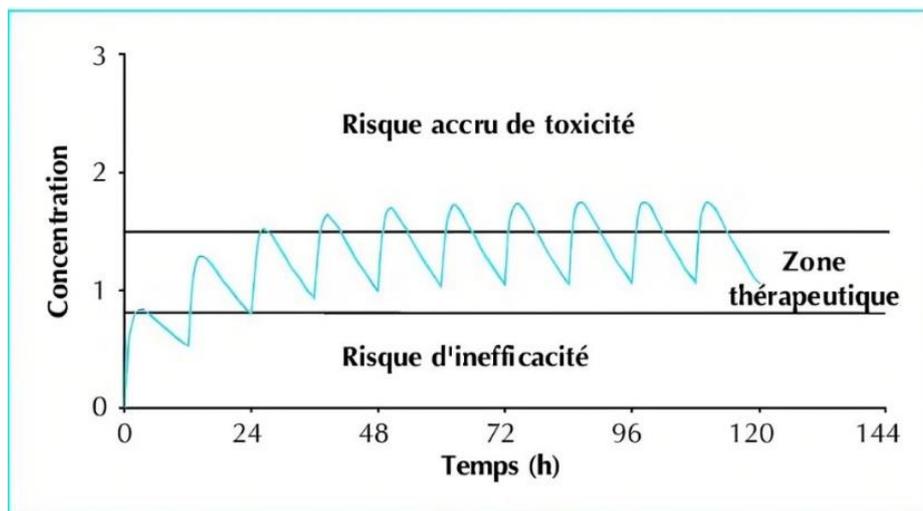
- Analytiques : méthode de dosage disponible et validée avec un coût supportable.
- PK : connaissance des caractéristiques PK du médicament, variabilité interindividuelle importante, etc.
- PD : connaissance des caractéristiques pharmacodynamiques du médicament, bonne relation effet pharmacologique-concentration plasmatique, MTE, effets réversibles en cas d'adaptation posologique.
- Cliniques : absence de marqueurs biologiques de suivi (ex : INR pour les anticoagulants), concentrations cibles établies, durée de la thérapie suffisante (au long cours).

## A. Intervalle thérapeutique de référence et concentrations thérapeutiques individuelles

L'**ITR** ou zone thérapeutique, est une gamme de concentration plasmatique cible pour laquelle il est supposé que l'efficacité soit maximale et l'incidence des EIM faibles.

Il existe alors une limite inférieure, en dessous de laquelle une réponse thérapeutique au médicament est peu probable (zone d'inefficacité thérapeutique) et une limite supérieure, au-dessus de laquelle l'incidence des EIM est augmentée sans amélioration clinique. (Figure 2) Néanmoins, ces concentrations cibles sont déterminées sur des données d'une population générale et ne sont pas applicables à tous les patients. Un patient peut présenter une réponse thérapeutique optimale pour une concentration en médicament infrathérapeutique et une bonne tolérance dans la zone suprathérapeutique. D'où l'intérêt d'adapter les posologies et d'obtenir des **concentrations thérapeutiques individuelles**, qui sont des concentrations établies lorsque le patient est bien équilibré, c'est-à-dire une efficacité du traitement sans EIM associés.

Figure 2 : Représentation de la zone thérapeutique ou ITR (27)



Pour certains psychotropes, comme la rispéridone ou la venlafaxine, le dosage des métabolites actifs est essentiel. Ainsi, l'ITR est la somme de la molécule mère et de son métabolite actif : Rispéridone + 9-hydroxy rispéridone (9-OH rispéridone), et venlafaxine + O-desmethylvenlafaxine (ODM-venlafaxine). (28)

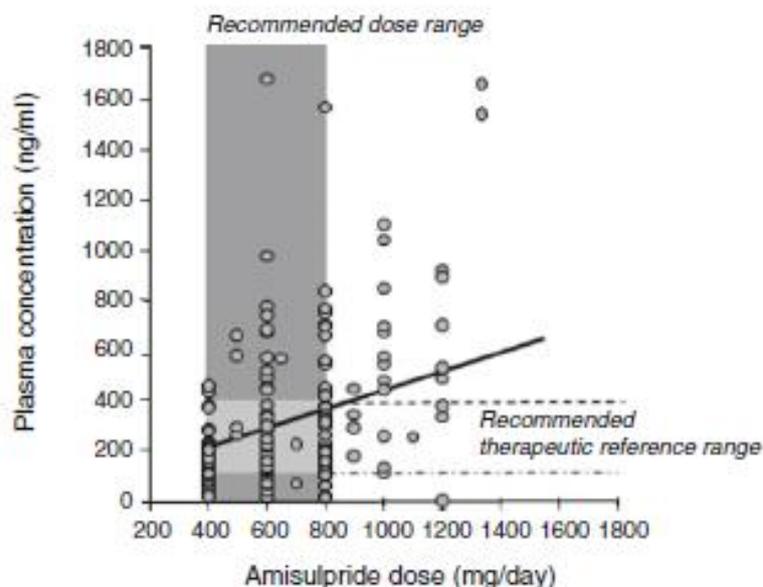
## B. Relation concentration-effet et facteurs de variabilité des concentrations plasmatiques

### 1. Relation concentration-effet

Une forte variabilité des concentrations plasmatiques des médicaments psychotropes est observée pour des mêmes posologies. En exemple, celle de l'amisulpride en Figure 3. Pour les AP, il a été démontré que l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 est mieux corrélée aux concentrations plasmatiques qu'aux doses quotidiennes. **La relation concentration-effet est ainsi meilleure que la relation dose-effet**. A noter, que la réponse optimale est observée pour un taux d'occupation des récepteurs de 70 à 80 %. Les EI extrapyramidaux surviendraient pour un taux d'occupation des récepteurs supérieur à 80 %. (29)

Également, l'occupation des transporteurs de la sérotonine dans le SNC par les ISRS est bien corrélée avec leurs concentrations plasmatiques. (30)

Figure 3 : Concentrations plasmatiques d'amisulpride en fonction de la dose journalière administrée recommandée chez 179 patients schizophrènes. (31)



*Recommended dose range = doses recommandées : 400-800 mg/j,*

*Recommended therapeutic reference range = ITR : 100-320 ng/ml*

## 2. Facteurs de variabilité des concentrations plasmatiques

La variabilité des concentrations plasmatiques peut être expliquée par des activités enzymatiques différentes impliquées dans le métabolisme du médicament pouvant avoir pour conséquence une non-réponse au traitement ou une toxicité non expliquée, et notamment pour les médicaments à MTE. Il est alors nécessaire de faire une adaptation de posologie. Le STP associé aux données bibliographiques existantes et à la pharmacogénétique, est un outil important pour d'aider à détecter cette variabilité PK.

Comme principaux facteurs de variabilité inter-individuelle influençant la PK des médicaments psychotropes, nous retrouvons (16):

- **Les facteurs démographiques** : âge, sexe.
- **Les facteurs physiologiques et physiopathologiques** : malabsorption (maladie gastro-intestinale), insuffisance hépatique (IH), insuffisance rénale (IR), grossesse, allaitement, enfant.
- **Les facteurs environnementaux** : tabac, alimentation.
- **La forme galénique**
- **Les facteurs génétiques**

La variabilité de la réponse médicamenteuse est dans 15 à 30 % due au polymorphisme génétique des cytochromes P450 (32). Le **polymorphisme génétique** du CYP2D6 et du CYP2C19 est bien connu pour influencer la PK des psychotropes. Il conduit à 4 statuts métaboliseurs :

- Métaboliseur lent (ML) : 2 allèles nuls, activité enzymatique diminuée avec un risque accru d'EI.
- Métaboliseur intermédiaire (MI) : 2 allèles partiellement actifs
- Métaboliseur extensif (ME) : 2 allèles actifs
- Métaboliseur ultrarapide (MUR) : 2 allèles à activité multipliée, activité enzymatique augmentée avec un risque accru d'inefficacité thérapeutique.

Également, il peut être important de connaître le profil métabolique du CYP1A2 notamment pour la clozapine, l'olanzapine, l'amitriptyline et la clomipramine. Un phénotypage peut ainsi être réalisé en cas de non-réponse aux traitements ou de survenue d'une toxicité.

- **Les IM**

En psychiatrie, la forte incidence de la **polymédication** (c'est-à-dire la prescription simultanée d'au moins 5 médicaments (33)) et de l'automédication accroissent le risque d'IM. (34) Ces IM sont observées entre médicaments psychotropes mais également avec les médicaments prescrits dans le cadre des comorbidités associées. Une IM peut se produire lors de l'association de médicaments inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques avec un médicament substrat de l'enzyme induite ou inhibée. (35) C'est le cas de certains AE et AD qui influencent alors les concentrations plasmatiques des AP. Quelques exemples sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Effets des ISRS et des AE sur la concentration plasmatique des AP. (36)

Antipsychotic SSRI		Effect on plasma level	Antiepileptic	Effect on plasma level
Clozapine	Fluoxetine	Increase (40–70 %)	Carbamazepine	Decrease (50 %)
	Paroxetin	Increase (20–40 %)	Valproic acid	No change/minimal increase
	Fuvoxamine	Increase (up to 5–10 times)	Phenobarbital	Decrease (30–40 %)
Risperidone	Fluoxetine	Increase (75 %)	Carbamazepine	Decrease (50–70 %)
	Paroxetine	Increase (40–50 %)		
	Fluvoxamine	Minimal increase (10–20 %)		
	Sertraline	Minimal increase		
Olanzapine	Fluoxetine	No change/minimal increase	Carbamazepine	Decrease (30–70 %)
	Fluvoxamine	Increase (up to 100%)	Lamotrigine	No change/minimal increase
Quetiapine			Carbamazepine	Decrease (80 %)
			Valproic acid	Increase (70–80 %)
			Phenytoin	Decrease (80 %)
Aripiprazole		Valproic acid	Decrease (20–30 %)	
Ziprasidone		Carbamazepine	Decrease (20–40 %)	

## C. Intérêt du STP en psychiatrie, indications et recommandations

En psychiatrie, l'utilisation du STP est pertinente compte tenu de : (37)

- La symptomatologie complexe, hétérogène et chronique des troubles psychiatriques sévères.
- La vulnérabilité des patients psychiatriques liés à un déclin cognitif ou un âge avancé.
- La faible adhésion au traitement ou le risque accru de toxicomanie.
- La fenêtre thérapeutique étroite de certains médicaments psychotropes et leur t1/2 relativement longue ou celle de leurs métabolites (partiellement) actifs. (16)
- La prise en charge médicamenteuse au long cours.

Les **indications du STP** sont diverses chez le patient atteint de maladies psychiatriques et varient en fonction de la situation clinique et du médicament concerné. Il peut ainsi être indiqué dans les cas suivants (16) :

- Prescription initiale ou changement de dose pour les médicaments à haut niveau de recommandation.
- Médicaments dont le STP est obligatoire pour les médicaments à MTE pour des raisons de sécurité comme le lithium.
- Suspicion d'une malobservance.
- Absence d'amélioration clinique aux doses recommandées.
- Rechute ou recrudescence des symptômes sous traitement à posologie d'entretien.
- Détermination de la concentration optimale individuelle de médicament lorsque le patient a atteint le résultat clinique souhaité.
- EI inhabituels, marqués ou persistants aux doses recommandées.
- Association d'un médicament connu pour avoir une IM potentielle ou en cas d'IM suspectée.
- Mésusage du médicament par le patient.
- Présence d'une anomalie génétique dans le métabolisme du médicament (déficience génétique, multiplication de gènes).
- Situations particulières ou population spécifique : patient âgé ( $\geq 65$  ans), enfant, adolescent, femme enceinte ou allaitante, patient avec une origine ethnique différente, un poids anormalement élevé ou faible, une déficience intellectuelle ou une comorbidité pouvant

faire varier les caractéristiques PK (IR, IH, maladies cardiovasculaires), un état inflammatoire ou infection, une restriction gastrointestinale ou une chirurgie bariatrique.

- Situations médico-légales, affaire judiciaire en lien avec des médicaments neuropsychiatriques.
- Problème survenant après un switch du princeps vers la forme générique (ou inversement).
- Dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance.

Dans des cas spécifiques d'« urgence », tels qu'une suspicion d'une mauvaise observance ou d'une intoxication, le STP reste accepté pour tout type de médicaments et de patients.

Dans l'optique d'optimiser le bon usage des médicaments psychotropes et de maîtriser le coût de santé, des recommandations ont été récemment publiées sur le STP des psychotropes par le groupe Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). Ces recommandations sont basées sur des arguments de preuve, et permettent ainsi d'améliorer au mieux la neuropsychopharmacologie. En effet, mal utilisé cet instrument peut engendrer des coûts inutiles qui ne modifieront pas la prise en charge (38). Certaines études, montrent qu'actuellement son utilisation est sous-optimale : mauvaise indication, absence du temps de prélèvement ou bien état d'équilibre non atteint lors du prélèvement. (16)

**Quatre niveaux de recommandations** ont été établis par l'AGNP (16) et ont pour objectif de contribuer à l'optimisation du STP des médicaments utilisés en psychiatrie :

- **Niveau 1 : Fortement recommandé** : L'utilité du STP a été démontrée dans des études cliniques contrôlées et l'ITR est établi. Une réponse favorable est observée à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, tandis qu'à des concentrations infra-thérapeutiques, le taux de réponse est comparable à celui d'un placebo lors d'un traitement aigu et un risque de rechute est présent lors d'un traitement chronique. A des dosages supratherapeutiques, il existe un risque accru d'EI.
- **Niveau 2 : Recommandé** : Le lien entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique a été établi sans avoir pu confirmer l'impact sur la prise en charge des patients. Des ITR ont été décrits pour une dose thérapeutique efficace. Le STP est alors recommandé pour l'ajustement de la posologie ou dans des indications précises telles que l'absence de réponse, la suspicion de mauvaise observance ou d'interaction ou une rechute sous traitement. Le STP augmente la probabilité de réponse chez les non-répondeurs. A des

concentrations infra-thérapeutiques, il y a un risque de réponse insuffisante et à des concentrations supra-thérapeutiques, on retrouve un risque accru d'intolérance ou d'intoxication.

- **Niveau 3 : Utile** : Les concentrations plasmatiques sont calculées à des doses effectives obtenues dans des études PK. Les concentrations plasmatiques en relation avec l'effet PD ne sont pas encore disponibles, ni basées sur une analyse rétrospective de données de STP, d'études de cas isolés ou d'expérience clinique. L'utilisation du STP peut être utile pour contrôler si la concentration plasmatique est plausible pour une posologie donnée, ou si l'amélioration clinique peut être obtenue par une augmentation de la posologie chez des non-répondeurs, qui montrent des concentrations plasmatiques trop basses.
- **Niveau 4 : Possiblement utile** : Du fait de la pharmacologie particulière du médicament, ses concentrations plasmatiques ne corrélaient pas à l'efficacité clinique. Le STP n'est pas recommandé pour ajuster la posologie. La symptomatologie clinique est suffisante pour guider la posologie. Le STP est alors limité à des indications spécifiques.

Pour les molécules classées en niveau 1 et 2, le STP est recommandé précocement en début de traitement afin de l'optimiser au mieux.

Concernant les AD, le STP est fortement recommandé pour la plupart des ATC (tels que l'amitriptyline, l'imipramine et la nortriptyline) car il réduirait le risque de toxicité et une corrélation entre concentration plasmatique et efficacité clinique a été démontrée. (39) Pour les autres AD, les études sont moins probantes. Malgré tout, des études récentes ont mis en évidence l'avantage économique du STP des ISRS s'il est inclus dans l'approche thérapeutique globale. (40)

Pour la classe des AP, le STP est recommandé pour les plus couramment prescrits en France : l'halopéridol, l'amisulpiride, la clozapine et l'olanzapine ont un niveau 1 de recommandation, tandis que l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine et la rispéridone possèdent un niveau 2. (16) Un surdosage peut être à l'origine d'effets extrapyramidaux et une forte corrélation a été établie entre la fréquence des convulsions et la concentration en clozapine (41). Le STP est également utile lors d'un switch d'une forme orale à un NAP. Des concentrations plasmatiques stables en prise *per os* sont associées à une tolérance et une efficacité plus grande du NAP.

L'AGNP recommande le dosage régulier de la clozapinémie afin d'en déterminer l'observance d'une part, mais surtout d'en contrôler l'efficacité et d'en prévenir le risque d'EIG.

Pour les normothymiques, le contrôle de la lithiémie plasmatique est obligatoire du fait de la faible marge entre effet thérapeutique et toxicité. Par ailleurs, le valproate de sodium et la carbamazépine sont fortement recommandés car ils possèdent un ITR et des seuils de toxicité bien définis.

Les recommandations rapportent également un **seuil d'alerte** défini comme la limite supérieure des concentrations au-delà desquelles le laboratoire est tenu d'informer le médecin du résultat du fait d'un risque de toxicité accrue.

**PARTIE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

**III. EFFETS INDESIRABLES  
MEDICAMENTEUX EN PSYCHIATRIE  
ET PLACE DU STP DES PSYCHOTROPES**

## A. Effets indésirables médicamenteux : Généralités

Un EIM peut être défini comme toute **réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies thérapeutiques ou à un mésusage** de celui-ci, d'usage abusif, d'un syndrome de sevrage, de pharmacodépendance ou d'erreur médicamenteuse (42). Le mésusage correspond à une utilisation non conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Une méta-analyse a relevé qu'environ 5 % des hospitalisations sont dues aux EIM (43). Ainsi, la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse est un enjeu majeur de santé publique car elle engendre des coûts d'hospitalisation considérables.

Les EIM peuvent être classés en fonction de leur fréquence de survenu (44):

- Fréquent : entre 1 et 10%
- Peu fréquent : entre 0.1 et 1%
- Rare : 0.01 et 0.1%
- Très rare : <0.01 %

Ils peuvent également être classés en fonction de leur sévérité : léger, modéré ou sévère. (45) Aucune échelle universelle n'existe pour décrire ou mesurer la gravité d'une réaction indésirable à un médicament. Néanmoins, la dernière version du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) propose 5 grades de sévérité qui sont utilisés en cancérologie (46) :

- **Grade 1 : léger** ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement.
- **Grade 2 : modéré** ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- **Grade 3 : sévère** ; ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation, invalidant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- **Grade 4 : très sévère**, avec mise en jeu le pronostic vital et nécessitant une prise en charge en urgence.
- **Grade 5 : décès.**

Le Tableau 8 regroupe des exemples d'EIM dus aux médicaments psychotropes en fonction de leur sévérité.

Tableau 8 : Exemples d'EIM dus aux médicaments psychotropes en fonction de leur sévérité

Sévérité de l'EIM	Exemple d'EIM
Légère	Risperidone : sédation Amitriptyline : sécheresse buccale Fluoxétine : nausée
Modérée	Lithium : diabète insipide, dysthyroïdie Halopéridol : syndrome parkinsonien Valproate de sodium, olanzapine : gain de poids Risperidone : Rétention urinaire
Sévère	Halopéridol : syndrome malin des NL (SMN) Duloxétine : suicide chez l'enfant et l'adolescent Lamotrigine : Syndrome de Stevens-Johnson Clozapine : Agranulocytose

Un EIM est classé comme grave selon l'OMS lorsqu'il est à l'origine « d'un décès, d'une mise en jeu du pronostic vital, d'une invalidité ou une incapacité notable et durable, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ou d'une anomalie congénitale ou atteinte périnatale. »

En 1977, Rawlins et Thompson séparent les EIM en deux grandes catégories (47) : les EIM dose-dépendant dit de type A et les EIM non dose-dépendant dit de type B. Depuis, d'autres catégories se sont ajoutées (48). La classification des EIM est présentée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Classification des EIM selon le type de réaction (inspiré de Edward et al. 2020)

(48)

Type de réaction	Caractéristiques	Exemples
<b>A : dose-dépendant</b> A pour « Augmenté »	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent</li> <li>- Lié à l'action pharmacologique</li> <li>- Prévisible</li> <li>- Mortalité faible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets anticholinergiques des AP</li> <li>- Syndrome sérotoninergique des AD</li> </ul>
<b>B: non dose-dépendant</b> B pour « Bizarre »	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu fréquent</li> <li>- Non lié à l'action pharmacologique</li> <li>- Non prévisible</li> <li>- Mortalité élevée</li> <li>- Mécanismes immuno-allergique, pseudo anaphylactique ou idiosyncrasique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myocardite induite par la clozapine</li> <li>- Syndrome de Stevens-Johnson sous lamotrigine</li> </ul>
<b>C : dose et temps-dépendant</b> C pour « Chroniques »	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu fréquent</li> <li>- Lié à la dose cumulative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Saignements gastro-intestinaux sous ATC (49)</li> </ul>
<b>D : temps-dépendant</b> D pour « Delayed » (retardé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu fréquent</li> <li>- Généralement dose-dépendant</li> <li>- Survient quelques temps après l'utilisation du médicament</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tératogénicité</li> <li>- Dyskinésie tardive sous AP</li> </ul>
<b>E : sevrage</b> E pour « End of use » (arrêt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survient peu après l'utilisation du médicament</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de sevrage des benzodiazépines</li> </ul>
<b>F : inefficacité thérapeutique</b> F pour « Failure » (inefficacité)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquent</li> <li>- Dose-dépendant</li> <li>- Souvent causé par des interactions</li> </ul>	

L'iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des effets néfastes et non recherchés par la prise d'un ou plusieurs médicaments. Celle-ci peut être due aux propriétés pharmacologiques du médicament ou à une IM.

Les IM à l'origine d'EIM peuvent résulter de 2 mécanismes : (50)

- IM PK : il s'agit d'une modification d'une des étapes de la PK du médicament en présence d'un autre qui peut être à l'origine d'une augmentation de sa concentration plasmatique.
- IM PD : elle concerne des médicaments ayant des propriétés pharmacologiques communes (par exemple, un effet anticholinergique) ou encore des EIM communs (par exemple, une sédation).

## **B. Principaux effets indésirables médicamenteux des psychotropes**

### 1. Effets indésirables des antipsychotiques

L'efficacité des médicaments AP est souvent altérée par la survenue d'EIM. Leur profil est spécifique à chaque AP du fait de leur différence d'affinité aux récepteurs (Tableau 3). La posologie peut influencer leur survenu et leur gravité, on parle alors d'EIM dose-dépendant. Également, ils s'exprimeront de façon différente en fonction des individus. C'est pourquoi, avant chaque prescription il est nécessaire de connaître les antécédents et les comorbidités du patient afin de choisir l'AP le mieux adapté.

Quelques soient les EIM observés, lorsque ceux-ci sont mal tolérés, la première mesure à suivre pour les atténuer est la diminution de posologie (si l'EIM est dose-dépendant) puis en cas de persistance, un changement de molécule avec un profil d'EIM différents ou l'ajout d'un traitement correcteur est préconisé. L'association de plusieurs AP augmente le risque d'apparition d'EIM. C'est pourquoi, la monothérapie est recommandée en première intention à posologie minimale efficace (exceptée dans certaines situations comme la décompensation psychotique ou la schizophrénie pharmacorésistante). (51)

Les EIM des AP peuvent être classés selon les mécanismes pharmacologiques impliqués :

➤ *Effets indésirables dopaminergiques (anti-D2)*

Les AP, en particulier ceux de 1<sup>ère</sup> génération, par leur action anti-D2 au niveau de la voie nigrostriée, voie qui contrôle la motricité automatique, peuvent être responsables d'EI neurologiques appelés **effets extrapyramidaux**.

On retrouve un syndrome extrapyramidal appelé aussi syndrome pseudoparkinsonien (akinésie, rigidité, hypertonie), des dystonies (contractions musculaires involontaires), des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires), des akathisies (difficulté à demeurer immobile).

Lorsqu'ils apparaissent précocement, ils peuvent être pris en charge par des correcteurs anticholinergiques (tropolatépine, bipéridène, scopolamine). Mais lorsqu'ils apparaissent tardivement, après plusieurs mois de traitement, ils sont généralement irréversibles et aucun traitement n'est efficace à ce jour. (52)

Les effets seraient dose-dépendants, à l'exception de la dyskinésie tardive pour laquelle les études sont divergentes à ce sujet. (53)

Les EI extrapyramidaux sont la première cause d'arrêt de traitement par AP. (52)

L'antagonisme dopaminergique au niveau de la voie tubéro-infundibulaire lève l'inhibition de la production de prolactine provoquant ainsi une **hyperprolactinémie**. Celle-ci peut engendrer des troubles endocriniens tels que des galactorrhées, une gynécomastie, une aménorrhée, des troubles sexuels (impuissance, baisse de la libido), une prise de poids. A long terme, elle est associée à une baisse de la densité minérale osseuse voire d'une ostéoporose. (54)

Il s'agit d'EI dose-dépendants (53). L'arrêt de l'AP permet un rétablissement du taux de prolactine en environ 3 semaines. (54)

On retrouve également des dysfonctions cognitives antidopaminergiques qui se manifestent par des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. (55)

➤ *Effets indésirables anticholinergiques*

L'affinité des AP pour les récepteurs muscariniques M1 sont à l'origine d'EI anticholinergiques. On retrouve des effets périphériques, appelés aussi **effets atropiniques** comme une mydriase, des troubles de l'accommodation, une **sécheresse buccale**, une **rétenion urinaire** et une **constipation**. Les effets anticholinergiques centraux peuvent mener à une sédation, à des dysfonctionnements cognitifs, en particulier des troubles de la mémoire et également à des états confusionnels voir à des crises d'épilepsie. (55)

Ils sont plus fréquents avec les dibenzoazépines et les phénothiazines. L'association avec les correcteurs anticholinergiques augmentent leur risque d'apparition.

Un avantage de cette action anticholinergique est qu'elle permet de minimiser les effets antidopaminergiques (les récepteurs dopaminergiques D2 présents sur les neurones cholinergiques de la voie nigro-striée régulent la libération d'acétylcholine). Les AP ayant le moins de propriétés atropiniques sont d'avantages responsables de symptômes extrapyramidaux. (56)

Ces EI sont également dose-dépendants. (53)

➤ *Effets indésirables antihistaminergiques*

L'action des AP sur les récepteurs H1 de l'histamine provoque une **sédation**. Sa fréquence et sa gravité varient en fonction de l'AP, elle est très marquée avec les dibenzoazépines. Cet effet peut être recherché essentiellement en début de traitement lorsque le patient est agité. Mais la somnolence peut persister et une adaptation de la posologie ou un changement de molécule peut alors être nécessaire. Il existe une corrélation importante entre la dose et la sédation.

Cet effet anti-H1 est également responsable d'une augmentation de l'appétit (effet orexigène) provoquant une **prise pondérale**.

➤ *Effets indésirables adrénolytiques*

Ils sont dus au blocage des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ . On retrouve des troubles centraux comme la sédation (se rajoutant à l'effet anti-H1) et des troubles périphériques tels que des

**troubles cardiovasculaires** avec notamment une hypotension orthostatique qui apparaît essentiellement en début de traitement et nécessite une surveillance rapprochée lors de l'instauration d'un NL. Également, on retrouve des effets périphériques tels que des troubles **génito-urinaires** (énurésie, troubles de l'éjaculation et de l'érection) qui peuvent avoir un impact psychologique important chez les patients.

Ces effets sont principalement observés avec les classes des phénothiazines et des dibenzoazépines.

On retrouve également d'autres EI, dont le mécanisme n'est pas toujours élucidé :

➤ *L'allongement de l'espace QT*

Un **allongement de l'espace QT** est un facteur de risque de torsades de pointe qui peut se compliquer par une fibrillation ventriculaire, une syncope voire une mort subite (risque multiplié par 2,4 par rapport à la population générale (57). Un espace QT corrigé (QTc) supérieur à 500 ms est un marqueur d'effet arythmogène et contre-indique la prescription de certains AP. Les normes étant <430ms pour l'homme et <450ms pour la femme. Cet effet est principalement retrouvé avec les AP de première génération notamment les phénothiazines. (58)

Il s'agit d'un EI dose-dépendant. (53)

➤ *Les troubles métaboliques*

Ces effets sont spécifiques des AP de 2<sup>ème</sup> génération et s'ajoute aux facteurs de risque cardio-métaboliques de la schizophrénie (tabac, sédentarité, etc). Les deux molécules les plus pourvoyeuses de troubles métaboliques sont la clozapine et l'olanzapine (dibenzodiazépines). (59)

Comme cité plus haut, on retrouve une prise de poids lié à l'effet anti-H1 mais également à l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT2C, à l'hyperprolactinémie et à l'hyperleptinémie.

Les études sont encore mitigées sur la relation entre la prise de poids et la dose d'AP. Mais il y aurait tout de même une corrélation entre la concentration plasmatique et la prise pondérale pour la clozapine et l'olanzapine. (53) (53)

Ils peuvent également provoquer des **dyslipidémies** et des **hyperglycémies** pouvant conduire à un diabète de type II. Une étude a montré que les AP bloquant simultanément les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et H<sub>1</sub>, tels que l'olanzapine ou la clozapine, ont un risque plus élevé d'induire un diabète. (60) Le risque de survenu d'un diabète semble être augmenté de manière dose-dépendante par les AP mais cette corrélation n'est pas retrouvée pour la dyslipidémie. (53)

Le risque de développer un syndrome métabolique chez les patients schizophrènes est presque doublé par rapport à la population générale (61).

#### ➤ *Le syndrome malin des neuroleptiques*

Le SMN doit être suspecté devant toute hyperthermie inexplicée chez un patient traité par AP. Il s'agit d'un EI rare mais grave. La mortalité est d'environ 10% et sa fréquence de 0,02 à 3,3 % (62). Les symptômes pouvant être retrouvés sont une rigidité musculaire généralisée avec augmentation parfois massive de la créatine-kinase (CK), une instabilité du système nerveux (SN) autonome (pâleur, pouls et tension artérielle labiles, irrégularités respiratoires, hyperthermie), une leucocytose.

Tous les AP peuvent le provoquer, mais il est plus fréquent avec les NL incisifs et les NL retard : thioxanthènes, butyrophénones et phénothiazines.

Son apparition n'est pas corrélée avec la durée du traitement ou l'existence d'un surdosage, mais il survient en général dans les premières semaines du traitement.

#### ➤ *La toxicité hématologique*

La clozapine peut provoquer une **agranulocytose**. C'est pourquoi, il s'agit d'un traitement de dernière intention. Plus rarement, cette toxicité est retrouvée avec l'olanzapine et la chlorpromazine.

La toxicité hématologique de la clozapine est dose-indépendant. (63)

➤ *Autres effets indésirables*

Tous les AP peuvent être à l'origine d'un **abaissement du seuil épileptogène** à l'origine de convulsion. La clozapine est la molécule la plus épileptogène.

Les AP de classe des phénothiazines sont **photosensibilisants**.

Une **augmentation transitoire des enzymes hépatiques** peut être observée lors de l'initiation d'un traitement par AP. (63)

➤ *Surdosage*

Pour la majorité des AP, un surdosage peut se présenter sous forme de tachycardie, agitation, agressivité, dysarthrie, sédation, obnubilation, hyper ou hypotension et de signes extrapyramidaux.

## 2. Effets indésirables des antidépresseurs

Pour toutes les classes d'AD, on retrouve des EI « liés à la maladie » tels que des réactivations anxieuses, délirantes ou hallucinatoires, une inversion trop rapide de l'humeur avec un risque de virage maniaque, une levée d'inhibition avec risque suicidaire, des troubles de la vigilance et du sommeil.

Comme pour les AP, les EI sont pour la plupart liés aux actions pharmacologiques des molécules, on retrouve ainsi des EI dues :

- A l'inhibition de la recapture de la NA : tremblements, tachycardie, troubles de l'érection et de l'éjaculation.
- Au blocage des récepteurs sérotoninergiques : troubles de l'éjaculation, hypotension.
- Au blocage des récepteurs muscariniques (effets atropiniques) : troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, tachycardie, constipation, rétention urinaire.
- Au blocage des récepteurs histaminiques H1 : sédation, somnolence, prise de poids, hypotension orthostatique.

- Au blocage des récepteurs  $\alpha 1$ -adrénergiques : hypotension orthostatique, vertige, tachycardie réflexe.

Ces EI sont principalement observés avec les ATC et les IMAO non sélectifs. Une relation entre la concentration plasmatique et EI a été établie pour ces médicaments. (55)

Un des EI les plus graves avec les ATC est l'arythmie cardiaque, celui-ci n'apparaît qu'en contexte de surdosage. (10)

Du fait de leur mécanisme d'action sélectif, les ISRS et les IRSNA sont les AD utilisés en 1<sup>ère</sup> intention car ils présentent un meilleur profil de tolérance.

Les EI les plus fréquents avec les ISRS et les IRSNA sont les affections du système digestif (nausées, vomissements, diarrhée, etc.) et du SNC (sommolence, insomnie, anxiété, etc).

Les IMAO non sélectifs sont utilisés en dernière intention car leur utilisation clinique est compliquée du fait d'une interaction avec la tyramine contenue dans certains aliments (fromage, chocolat, levure, bière, etc.) provoquant une élévation rapide et persistante de la tension artérielle. Ils sont également hépatotoxiques.

Un EI grave qui survient avec les AD est le **syndrome sérotoninergique** qui est dû à une hyperstimulation du système sérotoninergique qui associe une hyperactivité musculaire (myoclonie, tremblements, incoordination motrice, ...), une altération de l'état mental (confusion, agitation, hypomanie, etc) et une hyperactivité du système nerveux autonome (diarrhée, fièvre, sueurs, tachycardie).

D'autres EI sont retrouvés notamment un allongement de l'espace QT avec l'escitalopram et le citalopram ou bien encore des hyponatrémies.

### 3. Effets indésirables des normothymiques

#### ➤ *Effets indésirables du lithium*

Les EI du lithium sont pour la plupart en lien avec sa structure ionique. En effet, sa pénétration tissulaire est importante au niveau du cerveau, du cœur et des muscles, à l'origine de troubles

de la repolarisation cardiaque, des hypotonies musculaires, d'une sédation de tremblements et de convulsions. (64)

Il a également une forte affinité pour le tissu thyroïdien provoquant des effets directs et indirects sur la glande thyroïde dont le principal est le blocage de la libération des hormones thyroïdiennes responsable de **dysthyroïdies** avec ou sans goitre. (65)

Par ailleurs, la lithémie est directement liée au débit de filtration glomérulaire (DFG). Le lithium est filtré au niveau des glomérules rénaux et réabsorbé majoritaire au niveau du tube proximal (via le canal sodique). Son élimination est exclusivement rénale, ce qui implique une compétition avec l'ion sodium. On retrouve ainsi un risque de **néphrotoxicité** (diabète insipide néphrogénique, syndrome néphrotique, etc) et une rétention hydrosodée par variation de la natrémie. (64)

Une **prise de poids** est également fréquemment observée chez les patients traités par lithium souvent responsable d'un arrêt de traitement. Cet effet est dû à son action sur la leptine entraînant une stimulation de l'appétit et un effet « insuline-like » responsable de la pénétration de glucose dans les cellules adipeuses. (66)

La plupart de ces EI sont dose-dépendants et sont fréquents lorsque la lithémie dépasse 1,5 mEq/ml. Ils peuvent néanmoins apparaître pour des concentrations plasmatiques moins élevées.

En cas de surdosage avec une lithémie >2mEq/l on retrouve comme symptômes : contractions musculaires, difficultés à écrire, apathie dysarthrie, asthénie, tremblements, hypotonie, nausées, confusion mentale, convulsion, diarrhée, ataxie, coma hyperréflexique avec oligo-anurie.

➤ *Effets indésirables des antiépileptiques normothymiques*

On retrouve une **hépatotoxicité** et une **hématotoxicité** avec le valproate et la carbamazépine. La tolérance hépatique et hématologique est meilleure avec l'oxcarbazépine mais on retrouve plus fréquemment des troubles neurologiques et des hyponatrémies par SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique). La lamotrigine, quant à elle, est d'avantage responsable de **troubles cutanés** sévères comme le syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson. Certains EI sont corrélés aux concentrations plasmatiques de lamotrigine tels que l'ataxie, la diplopie, les maux de tête et les vomissements. (67)

## **C. Rôle de la pharmacovigilance et son utilité en psychiatrie**

### **1. La pharmacovigilance : Généralités**

La PV a pour objectif la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'EI résultant de leur utilisation après leur mise sur le marché et pendant toute la durée de leur commercialisation. Elle est définie par l'OMS comme « la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des EIM ou de tout autre problème lié aux médicaments ». On entend par « autre problème lié aux médicaments » un mésusage ou usage abusif, une erreur de médication, un échec thérapeutique ou un surdosage aigu ou chronique, par exemple.

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) des EI suspectés d'être dû à un médicament est obligatoire par les professionnels médicaux d'après l'article L5121-25 du Code de Santé Publique (CSP) depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2002. Cette déclaration s'impose lorsque l'EIM est grave, inconnu ou insuffisamment mentionné dans l'information professionnelle ou doit revêtir d'une importance clinique particulière.

Le CRPV recueille, analyse et enregistre toutes déclarations d'EI dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'analyse est clinique, biologique, pharmacologique et bibliographique, et repose sur une méthode française d'imputabilité combinant des critères « chronologiques », « sémiologiques », « bibliographiques » et d'« informativité ». Un score final d'imputabilité sera déduit permettant ainsi d'estimer la probabilité de relation entre la prise du médicament et la survenue de l'EI. (68) Également, il aide au diagnostic et à la gestion d'un EIM, à la prise de décision thérapeutique devant une suspicion d'un EIM mais également à l'évaluation du risque médicamenteux ou à la prescription dans les populations ou situations à risque (par exemple lors de la présence d'interaction).

### **2. La pharmacovigilance en psychiatrie**

Outre les coûts financiers qu'ils engendrent, les EIM peuvent nuire à la qualité de vie du patient. Une relation de confiance s'installe entre le clinicien et le patient si celui-ci arrive à prendre en

considération l'altération de la qualité de vie de son patient, améliorant ainsi la compliance au soin. Ceci est d'autant plus important en psychiatrie, devant les difficultés de communication qui peuvent être rencontrées avec certains patients mutiques ou dans des états psychotiques ne permettant pas d'exprimer une plainte. Il est alors indispensable que tout professionnel de santé (médecin, infirmier, pharmacien, etc.) soit vigilant à l'apparition et à la prise en charge des EIM.

La monothérapie, même si recommandée en première intention par l'HAS, est souvent insuffisante chez les patients atteints de troubles psychiatriques sévères qui nécessitent alors une **polymédication** qui augmente considérablement le risque d'EI ou d'IM. (69) Dans une analyse sur les EIG signalés à la FDA entre 1998 et 2005, les psychotropes représentaient une grande part des médicaments imputés. (70) Une étude réalisée sur 1493 patients schizophrènes traités par AP a montré qu'environ 15% des patients ont arrêté leur traitement en raison d'une intolérabilité. (71) Les EI neurologiques et endocrinomimétiques constituent un facteur de risque important de non-observance dans cette population. (72) Ceci s'ajoutant à la mauvaise adhérence au traitement retrouvée dans la population psychiatrique.

Par ailleurs, les essais cliniques des médicaments psychotropes sont menés dans des conditions « idéales » qui ne reflètent pas la réalité de la population. Les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants ou adolescents, les personnes âgées, ou encore les personnes atteintes de comorbidités sont généralement exclus de ces études. De plus, elles s'étendent généralement sur des périodes courtes de quelques semaines à quelques mois. Or, les patients ont fréquemment des comorbidités associées et sont traités au long cours. (69)

Également, cette population présente un risque plus important de **mésusage** des médicaments psychotropes étant donné leur sensibilité accrue à présenter des comportements abusifs. (73)

D'autre part, la prévalence de consommation d'alcool, de tabac, de cannabis et autres drogues chez ces sujets est plus élevée que dans la population générale. Le taux s'élève jusqu'à 70 % pour l'**addiction** au tabac chez les patients schizophrènes (74). Ces drogues peuvent augmenter le risque d'EIM, par interactions PK ou PD.

Par exemple :

- La consommation d'**alcool** augmente les effets sédatifs des psychotropes par effet dépresseur du SNC (75)
- Les constituants de la **fumée de cigarette** (notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques) sont inducteurs du CYP1A2. L'induction est d'autant plus forte en fonction du nombre de cigarette journalière, par exemple si le patient fume plus de 10 cigarettes par jour, l'activité du CYP1A2 augmente de 1,7 fois. (76) Lors d'un sevrage tabagique sous clozapine, olanzapine, duloxétine ou chlorpromazine, tous substrats du CYP1A2, les concentrations plasmatiques peuvent augmenter et être à l'origine d'EI. Des réductions de posologie peuvent être nécessaires et un STP est recommandé.
- Comme pour le tabac, des signes de sous- ou de surdosage peuvent apparaître si un patient commence ou arrête de consommer du **cannabis** en étant traité avec certains AP (chlorpromazine, halopéridol) par interactions PK. Le cannabis peut également favoriser l'apparition de tachycardie chez les patients traités par un ATC. (77)

Afin de surveiller l'apparition de certains EIM, une **surveillance clinique et/ou biologique** est associée à la prescription de médicaments psychotropes.

Par exemple :

Un électrocardiogramme (ECG) annuel est recommandé, ainsi un allongement de l'intervalle QT peut ainsi être détecté.

On peut citer également la nécessité de réaliser une NFS chez les patients sous clozapine du fait du risque important d'agranulocytose. La surveillance se fait une fois par semaine les 18 premières semaines de traitement puis une fois par mois (78).

Au cours du traitement par TERALITHE®, des contrôles de la créatinine plasmatique, de la calcémie et de la TSH doivent être réalisés régulièrement (79)

Devant le risque important de troubles métaboliques induits les AP de 2<sup>ème</sup> génération et certains AE normothymiques, un bilan lipidique et glycémique régulier est recommandé. (80)

Quelques exemples de surveillance sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 11** : Surveillance clinique et paraclinique d'un traitement AP (52)

	Avant le traitement	À 1 mois	À 3 mois	Trimestriel	Annuel
ECC	x	x			x
Poids et IMC	x	x	x	x	
Périmètre ombilical	x				x
Glycémie à jeun	x		x		x
Bilan lipidique	x		x		x

## **D. Place du STP dans la gestion des EIM**

Le STP et la PV ont comme objectifs communs la surveillance du bon usage du médicament dans la pratique clinique quotidienne, l'amélioration de la tolérance et la sécurité liée à l'utilisation des médicaments (81).

Lorsque l'EIM est présent et apparait de façon inattendue à dose thérapeutique, la mesure de la concentration plasmatique du médicament peut être utile pour en comprendre l'étiologie. Elle peut alors revenir anormalement élevée et peut permettre de mettre en évidence une modification des paramètres PK du médicament. Par exemple, une comédication avec un inhibiteur enzymatique, une CRP augmentée avec la clozapine, un sevrage tabagique récent, une altération des fonctions rénales ou hépatiques, un profil métaboliseur lent, etc. Ainsi grâce au STP, la dose peut être adaptée afin de retrouver des concentrations comprises dans l'ITR dans le but de minimiser les EIM. Les concentrations plasmatiques peuvent également revenir « normales » ou suboptimales dans le cas où l'EI est indépendant de la concentration plasmatique ou encore en cas de comédication avec un inducteur enzymatique ou d'un tabagisme important.

Quelques exemples concrets illustrant l'intérêt du STP en PV :

- Une élévation brusque de la clozapinémie (>1 300 ng/ml) peut être responsable de crise d'épilepsie généralisée tonico-clonique (82). Les patients avec des clozapinémies >1000 ng/ml présentent une fréquence élevée de signes de surdosage (somnolence, confusion, convulsion) (83).

- Les concentrations plasmatiques de risperidone et de son métabolite actif (9-OH rispéridone) sont corrélées avec la survenue d'EI parkinsoniens. (84)
- Pour femmes enceintes ou allaitantes, la STP vise à minimiser le risque de rechute pour la mère et de minimiser les risques associés à l'exposition aux médicaments pour le fœtus ou l'enfant.
- Chez les personnes âgées, la clairance hépatique peut être réduite jusqu'à 30 % pour les réactions de phase utilisant la voie des CYP. Une étude réalisée chez le patient âgé a montré que ceux-ci présentaient un risque plus élevé d'EI avec le citalopram (85), et présentaient des concentrations plasmatiques en venlafaxine en moyenne 42 % plus élevées que dans la population adulte (86).

Attention, néanmoins, tous les EIM ne sont pas corrélés à la concentration plasmatique du médicament. Une diminution de posologie n'améliorera pas la tolérance au traitement et risque d'être délétère pour le patient sur le plan clinique.

En conclusion, lorsque le STP est utilisé de façon appropriée, en suivant les recommandations de l'AGNP, il permet une **amélioration de la sécurité** des médicaments psychotropes.

## **PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS**

### **I. GESTION DES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX AU CENTRE HOSPITALIER EDOUARD TOULOUSE : BILAN DES EIM RECUEILLIS EN 2021**

## **A. Présentation du CHET et de la Pharmacie à Usage Intérieure de l'établissement**

Le CHET est un établissement public de santé mentale construit en 1962. Il fait partie du groupement hospitalier des Hôpitaux de Provence.

Il possède des structures extra et intra-hospitalières pour la prise en charge d'adultes mais également d'adolescents et d'enfants souffrant de pathologies psychiatriques. Il dessert les 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 13<sup>ème</sup>, 14<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup>, 16<sup>ème</sup> arrondissements de Marseille ainsi que les Pennes Mirabeau et Septèmes-les-Vallons. (87)

La Pharmacie à Usage Intérieure (PUI) fait partie du pôle médico-technique et somatique du CHET qui comprend notamment le laboratoire d'analyse médicale (LAM) et les consultations somatiques favorisant une forte collaboration entre les pharmaciens, les biologistes médicaux et les médecins généralistes de l'établissement. Dans ce sens, une réunion pluridisciplinaire entre ces différents professionnels de santé est réalisée de façon hebdomadaire et permet d'aborder les problématiques somatiques notamment celles liées aux EIM.

Les prescriptions médicamenteuses sont effectuées informatiquement sur un logiciel d'aide à la prescription et à la dispensation. L'analyse pharmaceutique est réalisée par les pharmaciens et l'interne en pharmacie. La répartition des unités de soins par pharmacien facilite la validation pharmaceutique des prescriptions, le suivi des patients et la collaboration médico-pharmaceutique notamment avec la participation du pharmacien aux staffs médicaux.

Le dossier patient est informatisé via le logiciel Cariatides®, et tout professionnel de santé, y compris le pharmacien, peut y intégrer une observation. Le résultat des analyses biologiques sont accessibles via le logiciel Bioweb®.

## **B. Rôle de la pharmacie clinique dans la gestion des EIM en psychiatrie**

Les EIM chez les patients traités par psychotropes constituent un véritable frein à leur prise en charge et les psychiatres se retrouvent très souvent confronter à la gestion de ces EIM. De plus, ces patients possèdent un risque accru de morbidité et de mortalité par rapport à la population générale, expliqué par le taux de suicide élevé et par certains facteurs comportementaux (consommation importante de tabac, d'alcool, de drogues, grande sédentarité, mauvaise

hygiène de vie, etc) et par l'exposition aux EIM des psychotropes en particulier ceux affectant le système cardiovasculaire et endocrinien. (88)

Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux PUI a introduit la mission de pharmacie clinique et la définit comme « toute action contribuant à la **sécurisation**, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et concourant à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, et en y associant le patient ». Ainsi, la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse est l'un des principaux rôles de la pharmacie clinique.

Le pharmacien hospitalier, en tant que spécialiste du médicament, se doit de guider le prescripteur sur la prise en charge médicamenteuse afin de minimiser les EI présents ou de limiter leur survenue en proposant son **expertise pharmaceutique clinique**. L'expertise pharmaceutique clinique, se définit selon la société française de pharmacie clinique (SFPC) comme une « évaluation structurée par le pharmacien de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins pharmaco-thérapeutiques au regard des paramètres cliniques et biologiques contribuant à sécuriser et optimiser la prise en soins ». Il émet alors un **avis pharmaceutique** en proposant une ou plusieurs **intervention(s) pharmaceutique(s)** (IP). L'IP est une proposition de modification de la thérapeutique. Toute analyse pharmaceutique doit être tracée dans le dossier du patient. (89) Il peut s'agir d'alerter sur des associations de médicaments à éviter (interaction PK ou PD) ou sur un schéma posologique inadapté à l'origine d'un risque d'accumulation du médicament dans l'organisme notamment pour les médicaments à t<sub>1/2</sub> longue.

La SFPC a réalisé une analyse descriptive des IP autour de la prescription de psychotropes et suggère qu'un certain nombre d'entre elles limite l'iatrogénie. Le taux d'acceptation des IP par le prescripteur était de 57 %. (90)

### **C. Mise en place d'une gestion institutionnelle des EIM au CHET**

Devant cette problématique, une gestion institutionnelle et pluridisciplinaire des EIM a été mise en place au CHET en 2018. L'une des actions mise en œuvre était la désignation d'un « référent local de PV ». Il s'agit actuellement d'un pharmacien hospitalier titulaire d'un diplôme universitaire (DU) de gestion des risques dans les établissements de santé et d'un DU de PV et

sécurité du médicament. Depuis, le nombre de déclaration au CRPV est passé de 4 EIM/an en 2017 (91) à 123 EIM/an en 2021.

Le référent a pour rôle de centraliser le recueil des EIM et d'émettre une expertise pharmaceutique clinique des prescriptions afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuses dans le but de diminuer la survenu des EIM et de minimiser leur impact sur la qualité de vie du patient. Également, il a comme mission de promouvoir leur déclaration au CRPV.

## **D. Analyse des données**

### **1. Objectifs**

Depuis 2019, un bilan annuel des EIM recueillis par le référent PV est présenté en Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

Celui-ci a pour objectif de faire un état des lieux des EIM signalés par les professionnels de santé de l'établissement. Il permet ainsi de sensibiliser les différents acteurs mais également de mettre en place des outils de prévention ciblés.

L'objectif de cette étude est de réaliser une synthèse des EIM recueillis en 2021 et d'analyser l'expertise pharmaceutique clinique associée afin de mettre en évidence le rôle du pharmacien dans la gestion des EIM dans un établissement spécialisé en santé mentale.

### **2. Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude rétrospective, effectuée entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2021. Elle inclut tout patient adulte hospitalisé au CHET et présentant une anomalie clinique ou biologique susceptible d'être causée par un médicament.

Ces effets suspectés comme d'origine iatrogène peuvent être :

- Signalés par l'équipe soignante : médecin psychiatre, médecin généraliste du plateau somatique, infirmier.
- Signalés par le biologiste médical lorsqu'il est d'ordre biologique.

- Détectés par le pharmacien : EI retranscrit dans le dossier informatisé du patient ou émanant d'un entretien pharmaceutique.

Les EI sont recensés dans un tableau Excel® afin de réaliser un bilan annuel.

Plusieurs paramètres ont été analysés :

➤ *Liés au patient :*

- Sexe
- Age, lors du signalement de l'EI
- Nombre de médicaments prescrits lors du signalement de l'EI (toutes classes confondues)

➤ *Liés à l'EI :*

- EI signalés
- Nature de l'EI : biologique, cardiaque, hormonal, neurologique, uro-digestif, ophtalmologique ou musculaire.
- Sévérité : légère, modérée, sévère ou létale.
- Origine de l'EI : iatrogène ou non iatrogène.

La sévérité de l'EIM a été définie comme légère lorsqu'un traitement correcteur suffisait pour prendre en charge le symptôme, modérée lorsque l'EIM a nécessité que le patient soit vu en consultation somatique, grave lorsqu'il y a eu une hospitalisation et létale quand il y a eu un décès sans autre cause identifiée.

L'EI est considéré comme non iatrogène si un diagnostic différentiel est retrouvé. **Seuls les EI suspectés comme d'origine iatrogène ont été inclus dans notre étude.**

Lorsqu'aucun diagnostic différentiel n'a pas pu être mis en évidence et que l'EIM est grave, rare ou non décrit dans les RCP du médicament ou si la chronologie est douteuse, le pharmacien contacte le CRPV afin d'avoir une analyse pharmacologique et bibliographique rapide.

➤ *Liés à l'expertise pharmaceutique clinique :*

- Type d'iatrogénie : interaction PD et/ou interaction PK ou pharmacologique (un seul médicament jugé responsable de l'EIM)
- Nombre d'IP
- Type d'IP
- DCI et classe ATC du médicament sur lequel l'IP a été réalisée
- Acceptation de l'IP par le prescripteur dans les 2 semaines suivant l'analyse pharmaceutique. Réponse binaire : oui/non
- Suivi de l'EIM : amélioration, absence d'amélioration, absence de réévaluation de l'état clinique du patient, sortie précoce du patient.

Les informations sur le suivi de l'EIM ont été récupérées par appel téléphonique ou mails aux médecins, lors de staffs médicaux ou bien par recherche dans le dossier informatisé du patient. Pour comparer le suivi des patients après acceptation d'au moins une IP contre ceux dont aucune IP n'a été acceptée, nous avons utilisé un test de Fischer.

L'expertise pharmaceutique clinique est faite sur la prescription à la date du signalement de l'EIM et prend en compte le contexte clinique et biologique du patient (antécédents, facteurs de risque, etc). Le pharmacien référent PV (ou l'étudiant en pharmacie) analyse la présence d'interaction PD et PK puis émet une ou plusieurs IP. Il peut s'agir d'une **révision du traitement** avec un arrêt de traitement, une substitution de traitement, une adaptation de posologie (diminution des doses, espacement des prises) ou d'une **demande de STP**. Celle-ci est envoyée par mail au psychiatre, au médecin généraliste et au pharmacien qui prennent en charge le patient. Elle est également tracée dans le dossier informatisé du patient sur le logiciel Cariatides® dans l'onglet « Observation-Traitement ».

Nous parlons d'« IP acceptée » lorsque le prescripteur a tenu compte de l'avis du pharmacien et à modifier la prescription à la suite d'une demande de révision thérapeutique ou si il a réalisé une prescription de STP. Le taux d'acceptation est le nombre d'IP acceptée sur le nombre d'IP total.

➤ *Liés à la déclaration au CRPV*

- Déclaration : réponse binaire, oui/non

Le retour de l'analyse du CRPV n'a pas été étudié dans ce travail.

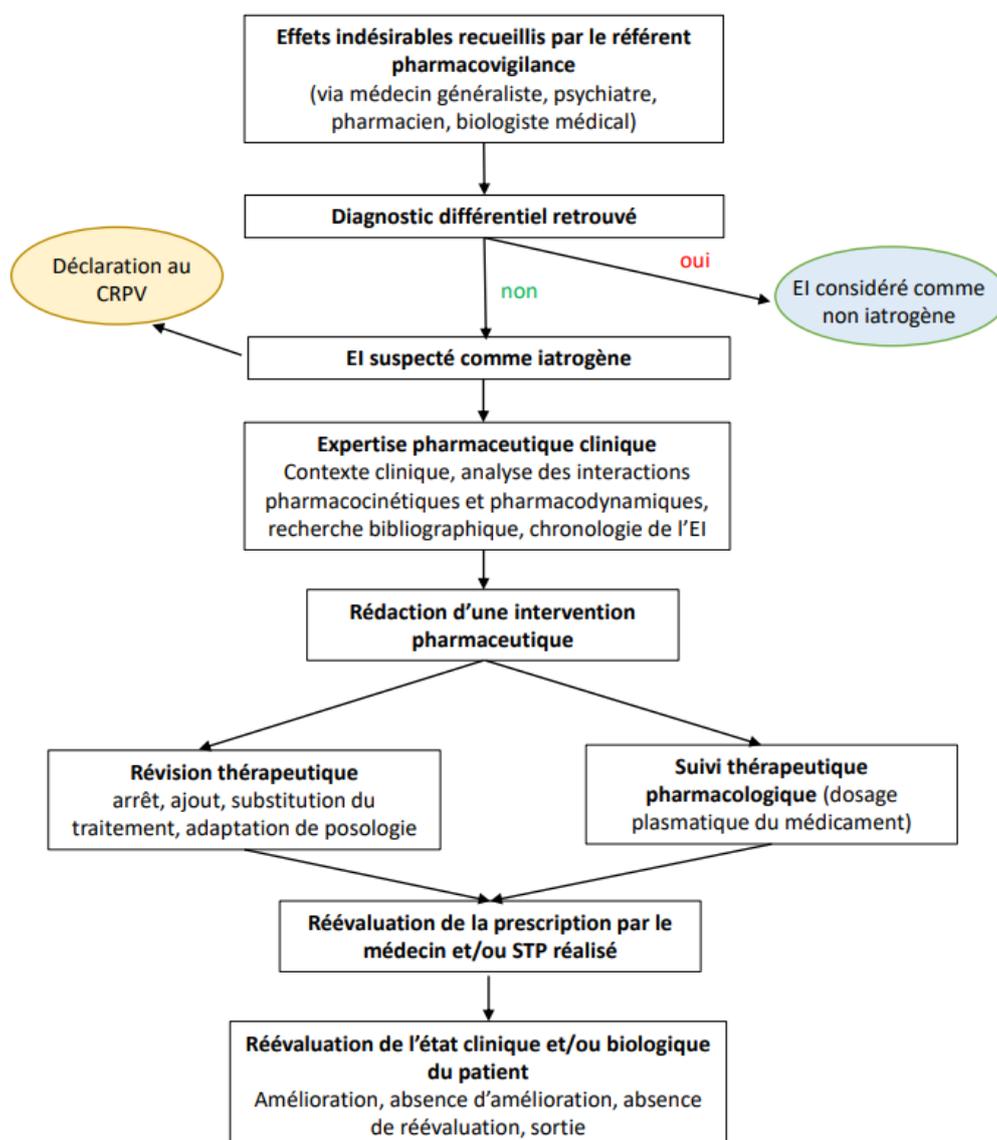
➤ *Liés à la demande de STP*

- Dosage d'un médicament demandé. Réponse binaire : oui/non
- Dosage du médicament demandé réalisé. Réponse binaire : oui/non
- Concentration plasmatique retrouvée lors de la demande de dosage : inférieure, comprise ou supérieure à l'ITR.

Les données sur les concentrations plasmatiques ont été récupérées via le logiciel Bioweb® pour les dosages effectués au LAM du CHET (lithium et acide valproïque). Les autres dosages étant effectués au Laboratoire de Pharmacologie Clinique de la Timone, les résultats nous ont été transmis par mail par les biologistes médicaux du CHET.

Le processus de gestion des EIM au CHET est schématisé dans la [Figure 4](#).

Figure 4 : Processus de gestion pluridisciplinaire des EIM au CHET



### 3. Résultats

Le référent PV a recueilli 123 EI susceptibles d'être dus à un médicament sur l'année 2021. A noter que 28% d'entre eux ont été considérés comme non iatrogènes. L'analyse a donc été réalisée sur **88 EIM**.

#### ➤ *Caractéristiques démographiques des patients*

L'âge médian était de 43,5 ans et le sexe ratio (H/F) de 1,4.

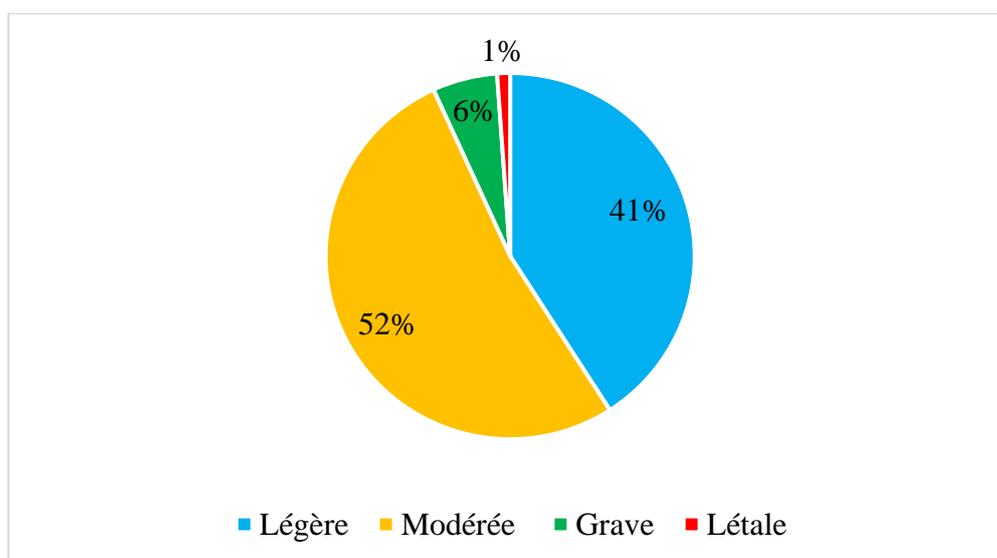
Lors du signalement de l'EIM, le patient était traité par **7,6 médicaments en moyenne**.

73 patients sur les 88 étaient polymédiqués (au moins 5 médicaments prescrits lors du signalement de l'EIM), soit dans 83 % des cas.

➤ *L'effet indésirable médicamenteux*

Dans 93% des cas, la **sévérité** de l'EIM a été considérée comme légère à modérée. Un patient est décédé et 6 % des patients ont nécessité une hospitalisation. (Figure 5)

Figure 5 : Sévérité des EIM recueillis en 2021



La **nature** des EIM sont répertoriés dans le Tableau 12. Ils touchaient principalement le système uro-digestif et neurologique respectivement dans 35,2 % et 27,2 % et étaient biologique dans 18,2 % des cas.

Tableau 12 : Nature des EIM recueillis en 2021

Type d'EI	Nombre d'EI	% d'EI
Sous-type d'EI		
<b>Uro-digestifs</b>	<b>31</b>	<b>35,2 %</b>
Constipation	15	17,0 %
Enurésie	4	4,5 %
Incontinence urinaire	3	3,4 %
Rétention urinaire	2	2,3 %

Anéjaculation	1	1,1 %
Coloration anormale de l'urine	1	1,1 %
Diarrhée	1	1,1 %
Dysfonction érectile	1	1,1 %
Fécalome	1	1,1 %
Syndrome occlusif	1	1,1 %
Iléus paralytique	1	1,1 %
<b>Neurologiques</b>	<b>24</b>	<b>27,2 %</b>
Troubles extrapyramidaux (dyskinésie, syndrome parkinsonien, tremblements des extrémités, impatience des membres inférieurs)	8	9,1 %
Hypersialorrhée	5	5,7 %
Sédation	3	3,4 %
Chutes à répétition	2	2,3 %
Vertiges	1	1,1 %
Crise d'épilepsie	1	1,1 %
Céphalées	1	1,1 %
Léthargie	1	1,1 %
SMN	1	1,1 %
Augmentation de l'appétit	1	1,1 %
<b>Biologique</b>	<b>16</b>	<b>18,2 %</b>
Hyperprolactinémie	6	6,8 %
Hyponatrémie	2	2,3 %
Cytolyse hépatique	1	1,1 %
Hyperparathyroïdie infraclinique	1	1,1 %
Cholestase	1	1,1 %
Hypercalcémie	1	1,1 %
Hypothyroïdie infraclinique	1	1,1 %
Insuffisance rénale	1	1,1 %
Neutropénie	1	1,1 %
Augmentation des CPK	1	1,1 %
<b>Cardiologique</b>	<b>6</b>	<b>6,8 %</b>
Allongement de l'espace QTc	3	3,4 %

Hypotension orthostatique	2	2,3 %
Tachycardie	1	1,1 %
<b>Hormonal</b>	<b>5</b>	<b>5,7 %</b>
Galactorrhées	2	2,3 %
Aménorrhées	2	2,3 %
Hirsutisme	1	1,1 %
<b>Cutané</b>	<b>2</b>	<b>2,3 %</b>
Ecchymose	1	1,1 %
Eruption cutanée	1	1,1 %
<b>Ophthalmologique</b>	<b>2</b>	<b>2,3 %</b>
Diplopie	1	1,1 %
Trouble de la vision	1	1,1 %
<b>Autres</b>	<b>2</b>	<b>2,3 %</b>
Toux avec hémoptysie	1	1,1 %
Dystonie	1	1,1 %
<b>TOTAL</b>	<b>88</b>	<b>100,0 %</b>

Les médicaments imputables sont également ceux les plus prescrits au sein de l'établissement. Ainsi la classe anatomique, thérapeutique, chimique (ATC) N (système nerveux) est largement représentée (89,3%) dont les sous-classes :

- N03. AE (4,4 %)
- N04. Antiparkinsonien (6,3 %) : correcteur anticholinergique
- **N05. Psycholeptiques (73,2 %) : AP, lithium, benzodiazépines**
- N06. Psychoanaleptiques (4.4 %) : AD

On retrouve également dans 4,9 % des cas la classe des antihistaminiques à usage systémique, notamment la classe des phénothiazines utilisée comme sédatif.

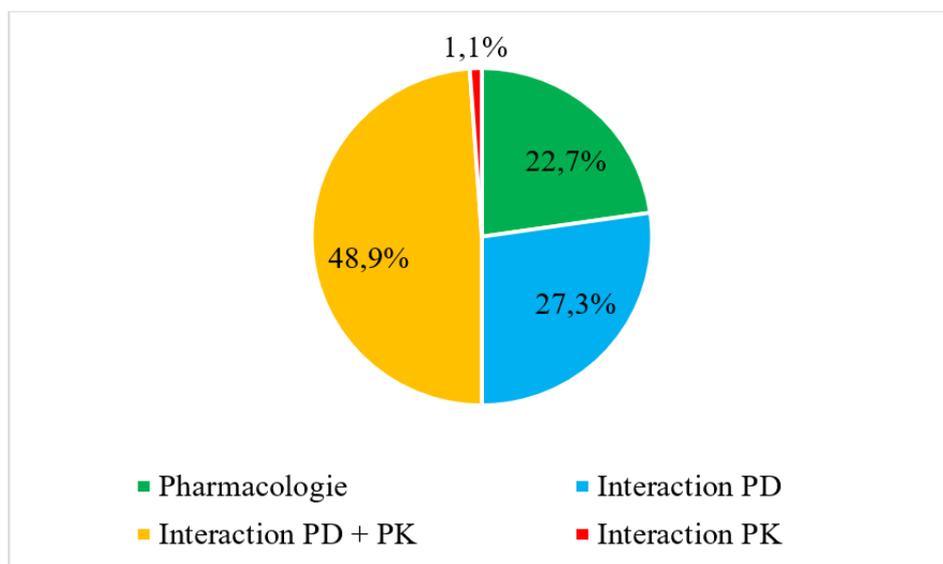
Les autres classes médicamenteuses imputées (5,8 %) concernaient les traitements des pathologies somatiques associées. On peut citer les médicaments cardiovasculaires, urologiques, antidiabétiques, antiémétiques et antiacides.

➤ *L'expertise pharmaceutique clinique*

L'expertise pharmaceutique clinique a été réalisée pour tous les EIM et au moins une IP a été rédigé chez **80 patients**, soit dans 91 % des cas.

Le mécanisme d'action pharmacologique impliqué dans la survenue de l'EIM était majoritairement lié à des interactions PK et/ou PD dans 77,3 % des cas. (Figure 6)

Figure 6 : Mécanismes d'action pharmacologique impliqués dans les EIM recueillis en 2021



Au total, **208 IP ont été rédigées**, avec en moyenne 2,4 IP par patient. La majorité des révisions thérapeutiques préconisées était une adaptation posologique ou un arrêt de traitement. (Tableau 13)

Tableau 13 : Type d'IP rédigées

Types d'IP	Nombre d'IP rédigées	% d'IP rédigées
<b>Révisions thérapeutiques</b>	<b>150</b>	<b>72%</b>
Adaptation posologique	86	41%
Arrêt	47	23%
Substitution	15	7%
Ajout (prescription nouvelle)	2	1%
<b>Suivi thérapeutique pharmacologique</b>	<b>58</b>	<b>28%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>208</b>	<b>100%</b>

L'IP était acceptée dans 46,6 % des cas (97/208) et avait entraînée ainsi une **révision thérapeutique dans 58,0 % des cas** (87/150) ou à une **prescription de STP dans 17,2 % des cas** (10/58).

➤ *Suivi de l'évolution clinique et biologique du patient*

Chez 80 patients, au moins une IP a été acceptée, et une amélioration clinique ou biologique a été retrouvée chez 75,9 % d'entre eux (44/58) contre 9,1 % (2/22) lorsqu'aucune IP n'a été acceptée ( $p < 0,001$ ). Lorsque nous excluons les 24 patients n'ayant pas bénéficié d'une réévaluation de leur état clinique ou ceux sortis précocement, la différence est également significative ( $p = 0,001$ ) et est respectivement de 89,8% (44/49) et 28,6 % (2/7).

➤ *Déclaration au CRPV*

Tous les EI considérés comme iatrogènes ont été déclarés au CRPV.

➤ *Zoom sur la demande de STP*

En 2021, le STP a été préconisé par le référent PV chez 54,5 % des patients, soit **48 demandes de STP**. Plusieurs STP ont pu être demandés pour un même EIM chez un patient et concernent ainsi 58 IP. Seulement 17,2 % des STP proposés ont été prescrits (10/58).

Dans 100% des cas, la demande de STP concernait un médicament psychotrope.

Nous avons répertorié dans le Tableau 14, les STP proposés et prescrits par molécule et leur taux d'acceptation.

Tableau 14 : STP proposés et prescrits par molécule et leur taux d'acceptation

<b>Molécules</b>	<b>Nombre de STP demandés</b>	<b>Nombre de STP prescrits</b>	<b>Taux d'acceptation</b>
<i>Olanzapine</i>	15	1	6%
<i>Clozapine</i>	9	5	56%
<i>Risperidone</i>	8	1	13%
<i>Halopéridol</i>	6	1	14%
<i>Aripiprazole</i>	4	0	0%
<i>Lithium</i>	4	2	67%
<i>Quétiapine</i>	3	0	0%
<i>Zuclopenthixol</i>	3	0	0%
<i>Lamotrigine</i>	2	0	0%
<i>Acide valproïque</i>	1	1	100%
<i>Amisulpride</i>	1	0	0%
<i>Mirtazapine</i>	1	0	0%
<i>Palipéridone</i>	1	0	0%
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>10</b>	<b>17,2%</b>

Parmi les 10 STP réalisés, 3 concentrations plasmatiques étaient supérieures (30 %), 2 étaient inférieures à l'ITR (20 %) et 5 étaient comprises dans l'ITR (50 %).

Lorsque la concentration plasmatique était supérieure à l'ITR, une diminution de posologie a été réalisée dans 100 % des cas (3/3). Dans l'ensemble des cas, le patient présentait une amélioration clinique à la suite de la diminution de posologie (2 cas d'hypersialorrhées sous clozapine et 1 cas de sédation sous rispéridone).

#### 4. Discussion

La polymédication touche 83 % des patients présentant un EIM et il est constaté qu'une IM PK et/ou PD est retrouvée dans 77 % des cas, ce qui augmente leur risque de survenue. Le rôle du pharmacien dans la sécurisation de la prescription passe également par la proposition de déprescription. Dans notre pratique quotidienne, nous avons pu observer que certains médicaments sont prescrits au long cours sans avoir de réévaluation, c'est notamment le cas des correcteurs anticholinergiques qui majorent les EI anticholinergiques des AP et des AD. Dans ce sens des recommandations institutionnelles sur la prescription et la déprescription des correcteurs anticholinergiques ont été envisagées au sein de l'établissement.

La classe des psychotropes est la classe la plus imputée dans les EIM, mais c'est aussi celle la plus prescrite au sein de l'établissement. Ainsi, les EIM retrouvés sont ceux les plus fréquemment observés avec cette classe, notamment ceux touchant les systèmes uro-digestifs et neurologiques. La constipation était l'EIM le plus fréquent. La sévérité des EIM est souvent légère à modérée, mais un décès chez un jeune de 26 ans des suites d'un iléus paralytique a eu lieu en 2021. Nous observons également que l'étroite relation entre le LAM et la PUI de l'établissement a permis de mettre en évidence une grande proportion d'EI biologiques (18,2 %).

Concernant l'expertise pharmaceutique clinique, au moins une IP a été émise chez 91 % des patients présentant un EIM, ce qui met en avant une prescription non optimale. Le taux d'acceptation des IP concernant la révision thérapeutique était relativement faible (58 %) et est comparable à celui retrouvé par la SFPC (57 %). (90) Ce taux faible pourrait en partie s'expliquer par la pénurie médicale qui touchait l'établissement en 2021 freinant la collaboration médico-pharmaceutique dans la gestion des EIM.

A propos du STP, il est peu réalisé lorsque le pharmacien le propose au psychiatre (17,2 %), relevant une certaine méconnaissance de cet outil par le clinicien dans la gestion des EIM. Tout de même, lorsqu'il était réalisé et que la concentration plasmatique était supérieure à l'ITR, une diminution de la posologie a été réalisée. Le taux d'acceptation du clinicien étant faible, l'échantillonnage des STP étudié est petit, et ne permet donc pas de mettre en évidence une corrélation entre la concentration plasmatique et la survenue de l'EIM.

Concernant le suivi du patient, il existe une corrélation entre l'amélioration clinique ou biologique et l'acceptation des IP puisque nous retrouvons une différence significative entre le

taux d'amélioration lorsqu'au moins une IP est acceptée (89,8 %) et lorsqu'aucune IP ne l'a été (28,6 %). Ces résultats peuvent être discutés car nous n'avons pas étudié la prescription associée de médicaments à visée symptomatique (par exemple, un laxatif lors d'une constipation) ou d'un traitement correcteur. Également le suivi de l'état clinique a été réalisé à un instant t dans un délai non défini alors que l'évolution clinique peut être variable et difficilement appréhendable chez les patients atteints de troubles psychiatriques (plaintes non constantes).

Ce travail montre également, le rôle important du pharmacien dans la déclaration des EIM car tous les EI suspectés comme iatrogènes ont été déclarés au CRPV. Par la suite, il serait intéressant d'étudier le score final d'imputabilité envoyé par le CRPV à la suite de nos déclarations afin de montrer leur pertinence.

Le rôle du pharmacien dans la gestion des EIM passe également par une mission de **prévention**. Par exemple, devant la grande problématique de la constipation en psychiatrie, il a été mis en place récemment au CHET une prévention primaire pluridisciplinaire systématisée chez les patients à haut risque de constipation. (91)

**II. PLACE DU STP DANS LA GESTION DES  
EIM DES MEDICAMENTS  
PSYCHOTROPES :**

**ANALYSE DES DEMANDES DE STP  
REALISEES PAR LE CHET ET  
EFFECTUEES AU LABORATOIRE DE  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE  
L'HOPITAL DE LA TIMONE**

Actuellement, seuls les dosages plasmatiques du lithium, de l'acide valproïque et de la carbamazépine sont réalisés au LAM du CHET. Les autres psychotropes à doser sont envoyés dans des laboratoires extérieurs et essentiellement au laboratoire de Pharmacologie Clinique de l'Hôpital de la Timone qui propose le STP des principaux psychotropes depuis 2017.

Le laboratoire de Pharmacologie Clinique fait partie du service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance du Pr. O. BLIN au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de la Timone localisé à Marseille (France).

## **A. Le STP en pratique au laboratoire de Pharmacologie Clinique**

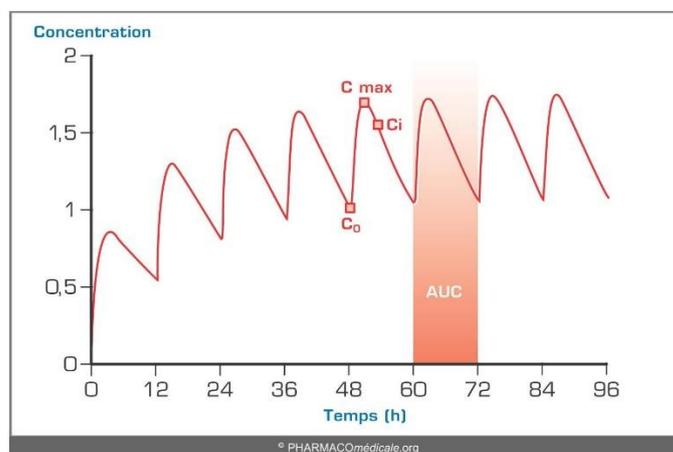
### 1. Phase pré-analytique : fiche de renseignement de demande de dosage et prélèvement

La réalisation du STP nécessite une prescription par un médecin sur une fiche de renseignement de demande de dosage (Annexe 1) appelée plus familièrement « bon de demande de dosage ». Le prélèvement doit être acheminé dans des conditions optimales (délai d'acheminement de moins de 5h à température ambiante) et effectué dans le contenant adéquat (tube sec, hépariné, EDTA etc). La nature de l'échantillon (sang total, plasma, sérum) doit également être précisé.

Pour le dosage des médicaments psychotropes (comme pour la plupart des médicaments), le prélèvement sanguin doit s'effectuer en **période résiduelle**, c'est-à-dire lorsque la concentration plasmatique du médicament est considérée comme minimale ( $C_0$ ). Pour cela, il doit être réalisé juste avant la prochaine administration du médicament. Par exemple, le temps de prélèvement doit être d'au moins 20h lorsque le traitement est pris une fois par jour et d'environ 12h pour une prise matin et soir. Lorsqu'il s'agit d'un NAP, le prélèvement s'effectue juste avant l'injection suivante. Également, l'**état d'équilibre PK** doit être atteint, soit au bout de 5 à 7  $t_{1/2}$  après l'initiation d'un traitement ou toute modification de la posologie. (Figure 7) Pour la majorité des médicaments psychotropes cela correspond à un délai d'environ 1 semaine.

Figure 7 : Exemple d'une concentration plasmatique résiduelle ( $C_0$ ) à l'état d'équilibre PK

(92)



Sur le bon de demande de dosage, doit figurer l'identité du patient, du prescripteur, du préleveur et le ou les médicament(s) à doser.

Également, il doit être renseigné certaines informations indispensables pour interpréter le résultat :

- La date et l'heure de prélèvement
- La date et l'heure de dernière administration
- La date de début de traitement ou de la dernière modification de la posologie
- L'indication du dosage
- La posologie et le schéma de prise
- Les comédications
- Les données morphométriques du patient
- Les pathologies associées

## 2. Phase analytique : méthode de dosage

Actuellement, le dosage se fait par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) et permet de doser simultanément les principaux AP et AD : l'amisulpride, l'aripiprazole, l'escitalopram, la clomipramine et son métabolite actif la norclomipramine, la clozapine et son métabolite la norclozapine, la duloxétine, la fluoxétine,

l'halopéridol, la mirtazapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et son métabolite la 9-OH-rispéridone (palipéridone), la venlafaxine et son métabolite l'ODM-venlafaxine.

L'avantage de cette méthode est de pouvoir quantifier les analytes en une seule fois avec un volume d'injection minimal et un temps d'exécution court. (52)

Les AE et notamment la lamotrigine sont dosés séparément des AP et des AD par la même technique.

### 3. Phase post-analytique : l'interprétation du résultat

Le résultat de la concentration plasmatique du médicament est associé à son interprétation par le pharmacologue ou l'étudiant en pharmacie (externe ou interne en pharmacie) avant d'être rendu au clinicien.

Outre les données nécessaires à l'interprétation présentes sur le bon, le pharmacologue doit tenir compte des antécédents de dosage lorsqu'ils sont présents. En effet, cela peut permettre la mise en évidence d'une IM, d'une malabsorption, d'une pathologie, d'un profil métaboliseur extrême ou encore d'une mauvaise observance ; lorsque les concentrations fluctuent à posologie inchangée.

Il se doit également de récupérer les informations manquantes dans le dossier informatisé du patient ou par appel téléphonique.

Dans certaines situations urgentes ou anormales, le pharmacien se doit de prévenir le plus rapidement possible le clinicien du résultat. Par exemple, lorsqu'une concentration revient élevée sans antécédent connu devant un risque majoré de toxicité ou bien lorsqu'elle revient indétectable du fait du risque d'exacerbation des symptômes.

Plusieurs intervenants interprètent les résultats, c'est pourquoi, au sein du Laboratoire de Pharmacologie Clinique, des arbres décisionnels ont été établis afin de rendre les interprétations uniformes tout en restant adaptables à chaque patient. En exemple, celui de la clozapine en Annexe 2.

Lorsque les concentrations reviennent hors de l'ITR, une demande d'adaptation de posologie et de recontrôle est proposée par le pharmacologue au clinicien qui sera suivie ou non en fonction du contexte clinique du patient.

Le délai de rendu de résultat est au maximum de 10 jours (sauf en cas de contrôle de l'échantillon). Il y figure le résultat de la concentration plasmatique du médicament (et de son métabolite) associé à l'ITR et à l'interprétation.

Les étapes du STP sont résumées dans la Figure 8 :

Figure 8 : Schéma résumé des étapes de la réalisation d'un STP (traduit de l'anglais de l'article de Hiemke et al.2018) (16)



## B. Analyse des données

### 1. Objectifs

Le STP des psychotropes est recommandé (16) lors de la survenue d'un EIM. En effet, lorsque les concentrations plasmatiques sont supérieures à l'ITR, le patient présente un risque accru de développer certains EIM, pouvant nécessiter une adaptation de la posologie par le prescripteur.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des demandes de STP des médicaments psychotropes réalisés par le CHET et effectués au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique de l'Hôpital de la Timone afin de montrer la place du STP dans la gestion des EIM au sein de l'établissement.

## 2. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective étendue du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 30 juin 2022.

Nous avons inclus tout patient pour lequel une demande de dosage de médicament a été réalisée par le CHET pendant cette période et dont au moins un dosage plasmatique de psychotropes a été effectué au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique.

Nous avons extrait les données du STP via le logiciel Nexlabs® dans un fichier Excel®. Les données cliniques relatives aux patients ont été récupérées dans le dossier informatisé sur le logiciel Cariatides®.

Pour chaque demande de STP nous avons analysé :

- *Les informations récupérées sur la fiche de renseignement de demande de dosage*
  - Molécule(s) à doser
  - Age et sexe du patient
  - Temps de prélèvement
  - Posologie

Les posologies ont été décrites par la médiane et ne concernent uniquement les cas où le traitement été pris par voie orale.

- *Les informations liées au résultat du dosage et à l'interprétation*
  - Concentrations obtenues toutes molécules confondues : concentration supérieure, inférieure ou comprise dans l'ITR
  - Demande de recontrôle du STP et d'adaptation de posologie en cas de concentration supérieure à l'ITR

Les concentrations plasmatiques revenues supérieures à l'IT ont été décrites pour chaque molécule par la médiane.

- *Les informations liées à l'état clinique du patient*
  - Présence d'EIM : oui/non et nature de l'EIM retrouvés
  - Amélioration à la suite d'une diminution de posologie : amélioration, absence d'amélioration, absence de suivi (absence de réévaluation de l'état clinique transcrite dans le dossier ou patient sortie d'hospitalisation).

➤ *Critère d'inclusion*

Nous avons inclus tous les patients avec un dosage plasmatique jugé « correct » selon les critères suivants :

- Prélèvement à l'état d'équilibre PK
- Prélèvement en période résiduelle

Le prélèvement était considéré comme à l'état d'équilibre PK lorsqu'aucune mention sur l'interprétation ne mentionnait le contraire.

Le temps de prélèvement a été analysé en fonction du schéma de prise et était considéré en période résiduelle lorsqu'il était supérieur ou égal à 20h pour une prise journalière et de 12h pour une biprise (+/- 2h).

### 3. Résultats

➤ *Etat des lieux des demandes de dosage au CHET*

- Critère d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude **288 cas** sur les 314 demande de dosage.

Le prélèvement avait été réalisé en période résiduelle dans 91,7 % des cas (288/314) et l'état d'équilibre PK était atteint dans 100 % des cas.

- Molécules dosées

Durant la période étudiée, aucun STP d'AD n'a été demandé par le CHET et la clozapine représente plus de la moitié des dosages (61,8 %). Les molécules possèdent tous un niveau 1 ou 2 de recommandation de l'AGNP.

Les psychotropes dosés durant la période étudiée sont décrites dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Description des molécules dosées pendant la période étudiée et leur niveau de recommandation associé

<b>Molécule dosée</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Niveau de recommandation AGNP</b>
<i>Clozapine</i>	178	61,8 %	1
<i>Olanzapine</i>	44	15,3 %	1
<i>Aripiprazole</i>	20	6,9 %	2
<i>Halopéridol</i>	15	5,2 %	1
<i>Rispéridone (+ OH Rispéridone)</i>	12	4,2 %	2
<i>Quétiapine</i>	10	3,5 %	2
<i>Palipéridone (OH-rispéridone)</i>	3	1,0 %	2
<i>Lamotrigine</i>	4	1,4 %	2
<i>Amisulpride</i>	2	0,7 %	1
<b>TOTAL</b>	<b>288</b>	<b>100 %</b>	

- Concentration plasmatique observée

Les concentrations plasmatiques observées sont décrites dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Description des concentrations plasmatiques observées pendant l'étude

<b>Concentration plasmatique observée</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Concentration plasmatique inférieure à l'ITR et ND	57	19,8 %
Concentration plasmatique comprise dans l'ITR	185	64,2 %
Concentration plasmatique supérieure à l'ITR	46	16,0 %
<b>TOTAL</b>	<b>288</b>	<b>100,0 %</b>

- Patients

Au total, **130 patients** ont été inclus dans notre étude. Le sexe ratio (H/F) est de 2,4 et l'âge médian de 47,3 ans.

- Données renseignées sur la fiche de demande de dosage

Nous nous sommes intéressés aux données renseignées sur le bon et nécessaires à une interprétation correcte des concentrations plasmatiques.

Dans 100 % des cas, la posologie, l'heure et la date de prélèvement, et l'heure et l'horaire de dernière administration étaient renseignées.

➤ *Analyse des concentrations plasmatiques supérieures à l'ITR*

Dans la suite de ce travail, nous nous sommes intéressées uniquement aux concentrations plasmatiques suprathérapeutiques.

- Concentrations plasmatiques et posologie

L'analyse se fait sur les **46 dosages plasmatiques** supérieurs à l'ITR (**31 patients**). Ceux-ci concernaient uniquement les molécules suivantes : l'aripiprazole, la clozapine, l'halopéridol, l'olanzapine et la rispéridone. Les concentrations plasmatiques observées et les concentrations cibles de chaque molécule sont décrites dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Description des concentrations plasmatiques revenues supérieures à l'ITR

	<i>Aripiprazole</i> (n=8)	<i>Clozapine</i> (n=24)	<i>Halopéridol</i> (n=2)	<i>Olanzapine</i> (n=8)	<i>Rispéridone</i> + <i>9-OH</i> <i>Rispéridone</i> (n=4)
<b>Concentration cible (ng/ml)</b>	100-350	250-700	1-10	20-80	20-60
<b>Seuil d'alerte (ng/ml)</b>	1000	1000	15	100	120
<b>Concentration médiane (ng/ml)</b>	405,5	771	13,2	98,5	113,1
<b>Nombre de concentration supérieure au seuil d'alerte</b>	0	3	0	4	1

Les concentrations sont supérieures à l'ITR à posologie recommandée dans 39 cas (84,7 %) et à posologie hors AMM dans 7 cas (15,2 %) dont 6 dosages plasmatiques d'olanzapine à 30 mg/j et 1 dosage plasmatique d'halopéridol à 30 mg/j. Les posologies recommandées et les posologies observées sont représentées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Description des posologies pour les traitements par voie orale

	<i>Aripiprazole</i> (n=5)	<i>Clozapine</i> (n=24)	<i>Halopéridol</i> (n=1)	<i>Olanzapine</i> (n=7)	<i>Rispéridone</i> + <i>9-OH</i> <i>Rispéridone</i> (n=4)
<b>Posologie maximale recommandée* (mg)</b>	30	900	15	20	16
<b>Posologie médiane (mg)</b>	30	400	30	30	8
<b>Nombre de posologie maximale dépassée</b>	0	0	1	6	0

\* posologie maximale recommandée selon le RCP des médicaments

La dose maximale journalière de clozapine recommandée est de 900mg, mais d'après le RCP de la molécule, le risque de survenue d'EIM (notamment les crises comitiales) est augmenté à des doses dépassant 450 mg/jour. Cela concerne 10 cas sur les 22 de clozapine.

- Demande de recontrôle du STP et d'adaptation de posologie

Un recontrôle du STP a été demandé par le pharmacologue dans 87,0 % des cas (40/46) et une adaptation de posologie dans 34,8 % (16/46). Ces propositions ont été suivies respectivement dans 60 % et 50 % des cas.

- Effets indésirables médicamenteux

Chez 17 patients sur 31, au moins 1 EIM imputable au médicament dosé a été retrouvé, soit dans 54,8 % des cas.

Les molécules impliquées dans ces EIM étaient la clozapine (x7), l'olanzapine (x5), l'aripiprazole (x4), l'halopéridol (x1) et la rispéridone (x1).

Les EIM retrouvés sont ceux fréquemment observés avec les AP :

- Neurologiques : syndrome parkinsonien (x2), syndrome extrapyramidal (x2), somnolence/sédation (x4), trouble de la déglutition (x1), ralentissement psychomoteur (x1), plafonnement (x1), SMN (x1)
- Digestifs : constipation (x5), fécalome, hypersialorrhée (x4)
- Biologiques : hyperprolactinémie (x2)
- Hépatiques : Elévation transitoire des enzymes hépatiques (x1)

- Impact de la diminution de posologie

Dans notre étude, nous avons cherché à mettre en évidence l'impact de la diminution de posologie sur l'amélioration de la concentration plasmatique et sur l'amélioration clinique du patient lorsque celui-ci présentait un ou plusieurs EIM.

Une diminution de posologie a eu lieu chez **12 patients** à la suite d'une concentration supratherapeutique (38,7 %).

7 de ces patients ont bénéficié par la suite d'un contrôle des concentrations plasmatiques qui a montré :

- Une amélioration de la concentration plasmatique dans 100 % des cas (7/7).
- Une concentration plasmatique comprise dans l'ITR dans 85,7 % des cas (6/7).

Le détail de ces 7 patients se trouvent dans le tableau ci-dessous (Tableau 19) :

Tableau 19 : Concentrations plasmatiques obtenues après diminution de la posologie

	<b>Molécule concernée et ITR</b>	<b>Posologie 1</b>	<b>Concentration plasmatique 1</b>	<b>Posologie 2</b>	<b>Concentration plasmatique 2</b>
<i>Patient 1</i>	<u>Clozapine</u>	400 mg	919 ng/ml	300 mg	539 ng/ml
<i>Patient 2</i>	250-700 ng/ml	300 mg	869 ng/ml	250 mg	394 ng/ml
<i>Patient 3</i>		550 mg	715 ng/ml	525 mg	525 ng/ml
<i>Patient 4</i>		425 mg	823 ng/ml	400 mg	459 ng/ml
<i>Patient 5</i>	<u>Risperidone</u> 20-60 ng/ml	8 mg	149,5 ng/ml	6 mg	66,6 ng/ml
<i>Patient 6</i>	<u>Aripiprazole</u> 100-350 ng/ml	30 mg	527 ng/ml	15 mg	212 ng/ml
<i>Patient 7</i>	<u>Olanzapine</u> 20-80 ng/ml	20 mg	103 ng/ml	15 mg	34, 4 ng/ml

Sur les 12 patients, 9 présentaient un EIM (75 %) et pour la moitié d'entre eux, une amélioration clinique a été observée après diminution de la posologie. On note une absence d'amélioration des symptômes chez 1 patient et l'information sur le suivi était manquante chez 5 d'entre eux.

Nous avons pu également observer 2 arrêts de traitement devant :

- Une olanzapinémie élevée et supérieure au seuil d'alerte à 114 ng/ml à posologie hors AMM de 30 mg/j associée à une hyperprolactinémie.
- Une clozapinémie élevée et supérieure au seuil d'alerte à 1123 ng/ml à posologie de 600 mg/j associée à un SMN.

#### 4. Discussion

Cette étude a mis en évidence que 92 % des demandes de STP du CHET étaient réalisées dans les conditions optimales de prélèvement. Ce résultat peut être comparé à une étude similaire réalisée en 2018 au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique sur un autre établissement et qui montrait un taux de 63,8 %. (93) Également, les données nécessaires à la bonne

interprétation sont retranscrites sur le bon de demande de dosage (date et heure de dernière prise, date et heure de prélèvement, schéma posologique) permettant un gain de temps et une interprétation optimale par le pharmacologue. Ceci peut s'expliquer par la présence actuelle d'un biologiste médical sur l'établissement qui collabore étroitement avec le pharmacien et qui complète les données manquantes sur le bon. Lorsque l'indication semble douteuse ou que le prélèvement n'a pas été réalisé de manière optimale, le biologiste médical informe le pharmacien qui contacte ensuite le clinicien et/ou l'équipe soignante pour connaître le contexte et guider dans la bonne réalisation du dosage. Au vu de la fermeture imminente du LAM du CHET, il serait intéressant de faire un nouvel état des lieux sur la phase pré-analytique du STP pour voir l'impact qu'avait la présence du biologiste médical au sein de l'établissement.

Malgré la réalisation du STP dans de bonnes conditions, nous pouvons mettre en évidence une certaine méconnaissance de son intérêt par les psychiatres car aucune demande de dosage plasmatique d'AD n'a été réalisée sur la période étudiée. Pourtant, un certain nombre d'entre eux possèdent un niveau 1 ou 2 de recommandations selon l'AGNP. De plus, l'analyse des concentrations plasmatiques supérieures à l'ITR montre que le suivi des propositions de recontrôle du STP et d'adaptation de posologie émises par le pharmacologue reste faible. Nous avons pu néanmoins constater que lorsqu'un EIM est associé, le clinicien tient compte du résultat et adapte la posologie dans les trois quarts des cas. Une étude plus poussée sur la connaissance du STP des psychotropes par les psychiatres pourrait être réalisée via l'établissement d'un questionnaire.

Notre étude ne permet pas de mettre en corrélation la survenue d'un EIM avec une concentration supérieure à l'ITR car pour cela il aurait fallu réaliser une étude sur un échantillonnage plus large et comparer le taux de survenue de l'EIM avec les concentrations comprises dans l'ITR. Néanmoins, nous avons constaté qu'au moins un EIM a été retrouvé dans plus de la moitié des cas lorsque la concentration était suprathérapeutique et que la diminution de la posologie permettait une amélioration des symptômes dans la moitié des cas.

Plusieurs limites à notre étude peuvent être identifiées. Premièrement, l'analyse sur un temps figé fausse les données sur le taux d'acceptation de recontrôle du STP et d'adaptation de posologie. Deuxièmement, du fait de l'étude rétrospective, le suivi des patients concernant l'amélioration des symptômes était difficile ; les informations ont été récupérées uniquement à

posteriori via le dossier informatisé du patient qui n'est pas toujours complet et à cela s'ajoute les mêmes limites que dans l'étude précédente (délai entre modification de la prescription et amélioration non défini, prescription parallèle de médicaments à visée symptomatique ou correctrice non étudiée). Nous n'avons également pas pris en compte les facteurs de variabilité des concentrations plasmatiques tels que les IM, le tabagisme, le profil pharmacogénétique ou encore les comorbidités associés.

## CONCLUSION

Ce travail constitue une première étape pour montrer l'importance d'une collaboration pluridisciplinaire entre le psychiatre, le pharmacien et le pharmacologue dans la gestion des EIM des patients atteints de troubles psychiatriques.

Dans cette étude, la prise en charge des EIM par le pharmacien reposait sur son expertise pharmaceutique clinique dans le but d'optimiser la prescription en tenant compte des IM mais également du contexte clinique en collaboration avec le clinicien. Cette approche permet une prise en charge individualisée qui peut être précisée par le STP. Dans ce sens, le pharmacien a effectué une demande de STP chez plus de la moitié des patients, mais très peu ont été prescrit par le clinicien. Également, lors de l'analyse de l'ensemble des demandes de STP réalisées par l'établissement, nous observons qu'aucun dosage plasmatique d'AD n'a été demandé sur la période étudiée. Ainsi, le STP apparaît comme un outil encore méconnu et l'élaboration d'un guide sur son utilisation à destination des psychiatres de l'établissement permettrait de les sensibiliser davantage à cette médecine de précision.

Devant le progrès des méthodes analytiques rendant le STP moins onéreux et par les connaissances récentes acquises, il serait intéressant dans la suite de ce travail de montrer la place de cet outil dans la **prévention des EIM** des psychotropes et notamment chez les patients à risque de surdosage (patients âgés, enfants, adolescents, IR, IH, IM avec un inhibiteur enzymatique, profil ML etc). (81) Ainsi, en collaboration avec le CRPV, et en s'axant sur certains EIM provoqués par les psychotropes (EI métaboliques, EI anticholinergiques, etc) nous pourrions étudier le bénéfice d'un suivi régulier du STP sur l'incidence des EIM.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Saha S, Chant D, Welham, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005 ; 2(5), 141.
2. Krebs, M.O. Introduction dans "Signes précoces de schizophrénie" Edition Dunod 2015 ; 1-4.
3. C. Gourier-Frery et al. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. European Psychiatry 2014 ; 29(8), 625.
4. Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. Annual Review of Clinical Psychology 2014 ; 10, 425-438
5. Kishimoto, T. et al. Relapse Prevention in Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-Analysis of Second-Generation Antipsychotics versus First-Generation Antipsychotics ». Molecular Psychiatry, 2013. ; 18(1) :53-66.
6. Stephen M. Stahl. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. Lavoisier médecine sciences, 4ème édition, 2015.
7. N. Franck, F. Thibaut. Pharmacologie des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie 2, 2005 ; 282–299.
8. Equivalent de dose per os vers la forme NAP. [Cité 30 juin 2022]. Disponible sur le site : <http://cmpsy-switch.com>
9. Guillaume Fond et al. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. La Presse Médicale. Volume 48, Issue 4, April 2019, Pages 365-375.
10. David D.J, Gourion, D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. L'Encéphale 2016, 42(6), 553–561.
11. M. Bourrin et al. Mécanisme d'action des antidépresseurs et perspectives thérapeutiques. Therapie, 2002.
12. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie. L'officiel des ECNi, 2ème édition, 2021. Page 203.

13. Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire, octobre 2015. [Cité 30 juin 2022]. Disponible sur le site : <http://has-sante.fr>
14. Sarrazin S, Poupon C, Teillac A et al. Higher in vivo Cortical Intracellular Volume Fraction Associated with Lithium Therapy in Bipolar Disorder : A Multicenter NODDI Study. *Psychother Psychosom*, 2019;88(3):171-6.
15. A., Ponlevé. Épilepsie et troubles bipolaires de l'humeur : revue de la littérature. Thèse de Doctorat, 2019. Université de Bordeaux.
16. Hiemke et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(01/02): 9-62.
17. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [Cité le 10 septembre 2022]. Disponible sur le site : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
18. Bazire S. Psychotropic drug directory. The professional's pocket handbook and Aide Memoire, 2011. Aberdeen Health Comm UK Ltd.
19. Pouget et al. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods Mol Biol* 2014;1175:557-87.
20. Jose de Leon. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacological Research*, 2009. ; 59(2), 81–89.
21. Aronson JK et al. Monitoring therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:2299-30.
22. Fry DE, Marks V. Value of plasma-lithium monitoring. *Lancet* 1977; (7705):886–888.
23. Åsberg M, Crönholm B, Sjöqvist F, Tuck D. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971; 3(5770):331–334.
24. Simpson GM, Cooper TA. Clozapine plasma levels and convulsions. *Am J Psychiatry* 1978; 135(1):99–100.
25. Arronson JK, Ferner RE. The law of mass action and the pharmacological concentration-effect curve: Resolving the paradox of apparently non-dose-related adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 56–61.
26. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT). [Cité 20 juillet 2022]. Disponible sur le site : <https://sfpt-fr.org>

27. John Libbey Eurotexte - Médecine Thérapeutique – Pharmacocinétique. Image disponible sur le site : <http://jle.com>
28. Hendset M, et al. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*, 2006 ; 39:121–127.
29. Farde L, et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects, *Arch. Gen. Psychiatry* 49 (1992) 538–544.
30. Meyer JH. Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2007; 32 (2): 86-102.
31. Hiemke C, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011 ; 44(6): 195-235.
32. Zhou Y, et al. Distribution of Cytochrome P450 Alleles : A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017 ; 102, 688–700.
33. Masnoon N., et al. What is polypharmacy ? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2018, 51, e1.
34. Köhler, G.I., et al. Drug-drug interactions in medical patients : Effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 38, 504–513.
35. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism : regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013 ; 138(1) 103-141.
36. Grundmann M., et al. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 2014 ; 387–401.
37. Moschny, N. and Hefner, G. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. *Pharmaceuticals* 2021 ; 14, 514.
38. Touw DJ, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring : A systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 10–17.

39. Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: Phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:88–95.
40. Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of sertraline : Variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit* 2000; 22:446-54.
41. Cooper TB. Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978 ; 3: 14–38.
42. Montastruc et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions : value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 2006 ; 73(6):629-32.
43. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR) : A meta analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002 ; 24:46 54.
44. Bouazzi O, et al. Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. *European Scientific Journal* 2020 Edition Vol.16, No.18
45. Hartweg SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992 ; 49:2229-32.
46. Stades de gravité de l'EIM de la CTCAE. [Cité 20 aout 2022] Disponible sur le site : <https://ctep.cancer.gov>
47. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions : Types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003 ;68:1781-90.
48. Ralph Edwards I, et al. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management 2000, 356(9237), 0–1259.
49. De Abajo FJ et al. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006 ;98:304-10.
50. Geniaux H, Picard N. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Actualités Pharmaceutiques* 2019, 58(586), 52–54.
51. T. Scott Stroup, Neil Gray. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018; 17:341-356.
52. Tebeka, S.; Airagnes, G.; Limosin, F. (2017). Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ?. *La Revue de Médecine Interne*, 38(5), 328–336.

53. Yoshida, K et al. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. *Behavioural Brain Research*, 2021. .
54. I. Besnard, C. Gabriel-Bordenave, V. Auclair, C. Roberge. Hyperprolactinémie et neuroleptiques. *La lettre de votre apothicaire - Centre hospitalier spécialisé de Caen*. juin 2009.
55. Guide des psychotropes. Hôpitaux Universitaire de Genève (HUG) 2015.
56. Franck N, Fromager F, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. *EMC - Psychiatrie*. 2005;2:282-99.
57. M. Plaze. Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. *L'Encéphale*. 2008 : 237-41.
58. Liste des médicaments allongeant l'espace QTc. Disponible sur le site: <https://crediblemeds.org>
59. Huffman J.C et al. An approach to the psychopharmacologic care of patients : antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, mood stabilizers, and natural remedies, *Med. Clin. North Am.* 94, 2010 ; 1141–1160.
60. Montrastruc F. et al. Role of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> and histamine H<sub>1</sub> receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in *VigiBase*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 ;25:1556—65.
61. McEvoy JP et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates fr. *Schizophr Res* 2005 Dec 1;80(1):19-32
62. Khaldi S. et al. Antipsychotiques atypiques et syndrome malin des neuroleptiques : brève revue de la littérature. *L'Encéphale* 2008.
63. Djerada Z, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine. *Thérapie* 2016.
64. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Chapitre I et II. De Boeck. 2014.
65. Ozpoyraz N et al. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients. *Adv Ther* 2002, 19 :176-184.
66. Locatelli L, Golay A. Psychotropes et poids. *Revue Médicale Suisse*, 2018

67. Hirsch L.J et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* September 28, 2004 ; 63.
- 68., Bonnes pratiques de pharmacovigilance. ANSM, 2022. [Cité 26 aout 2022] Disponible sur le site : <https://ansm.sante.fr/>
69. Melvin, Rajkumar and G. Pharmacovigilance for psychiatrists : An introduction. *Indian Journal of Psychiatry* 2014, 56(2).
70. Moore T.J., et al. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998 2005. *Arch Intern Med* 2007 ;167:1752 9.
71. Marvin S et al. What CATIE Found : Results From the Schizophrenia Trial. *Psychiatr Serv.* 2008 May ; 59(5) : 500–506.
72. Aarab C, et al. Facteurs de risque de l'inobservance thérapeutique chez les patients schizophrènes : étude cas- témoins. *Pan Afr Med J*20, 2015 ;20 :273.
73. Rapports d'expertise collective. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Paris : Les éditions Inserm 2012 ;(586) :197-216.
74. Morel A, Luquiens A. Chapitre 25. Troubles psychiques et addictions. *Addictologie* 2019 ;1(6) :303-25.
75. Extrait des echos de pharmacovigilance des CRPV de Bourgogne Franche Comté et du Grand-Est [Cité 6 septembre 2022] Disponible sur le site : <https://www.rfcrpv.fr/echos-de-pharmacovigilance-17/>
76. Faber MS et al. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 178–184.
77. Mannion, V. Case report : adverse effects of taking tricyclic antidepressants and smoking marijuana. *Can Fam Physician*, 1999; 45: 2683–2684.
78. Résumé caractéristique de la clozapine. Disponible sur le site : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>.
79. Résumé caractéristique du Théralite LP 400mg cp. Disponible sur le site : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>.
80. Solida A, et al. Syndrome métabolique et antipsychotiques atypiques : recommandations et prise en charge clinique. *L'information psychiatrique* 2011/9 (Volume 87), pages 715 à 724.

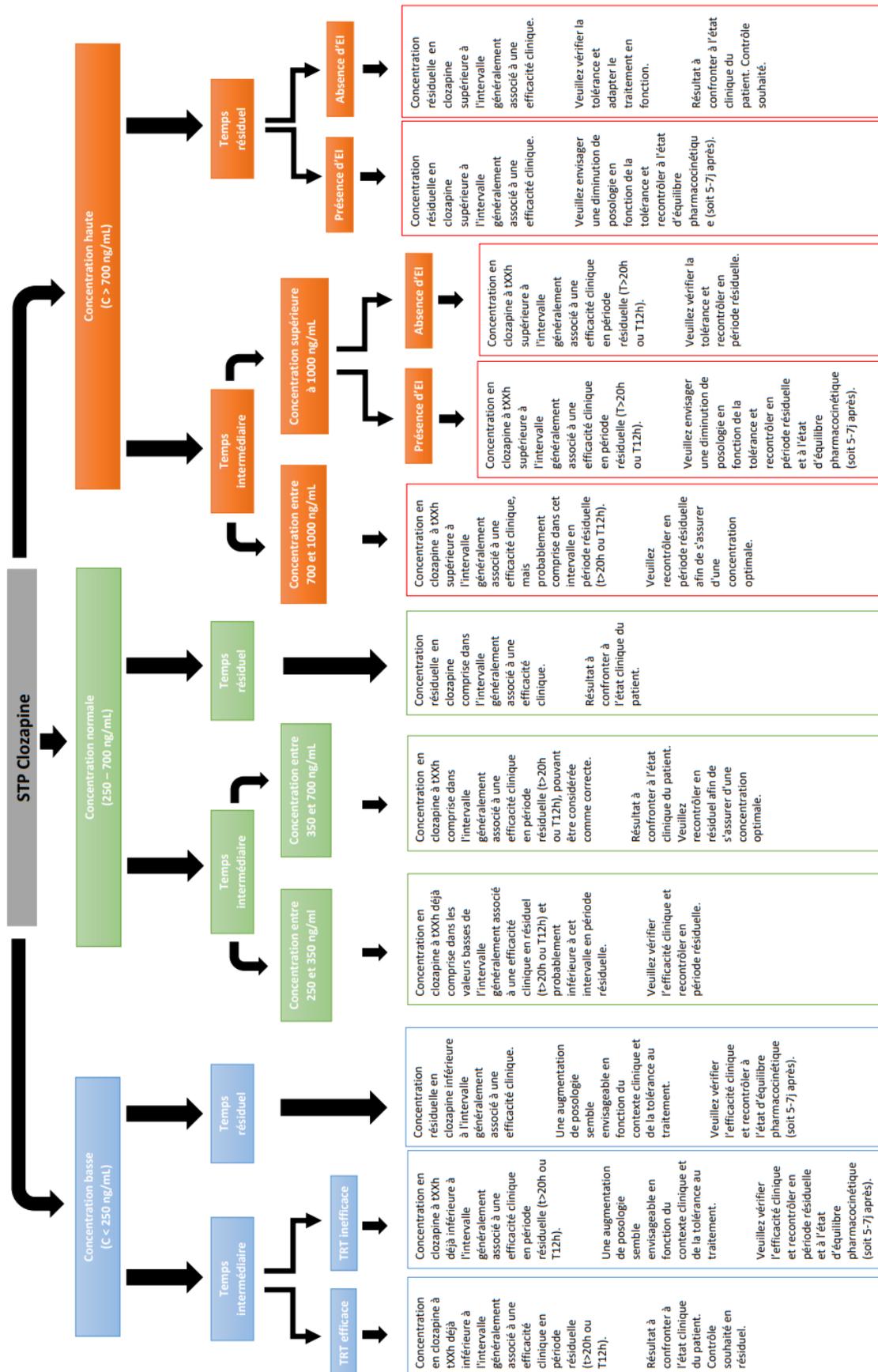
81. Haen et al. TDM in Pharmacovigilance and Pharmacotherapy Safety. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 254–258.
82. Simpson, G. and Cooper, T. A. Clozapine plasma levels and convulsions. *The American Journal of Psychiatry* 1978, 135(1), 99–100.
83. Ulrich S. et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse—a retrospective study of routine. *Int J Clin Pharmacol* 2003, Vol 41- No1 (3-13).
84. Scordo M.G et al. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia, *Psychopharmacology* 153, 2001 238–243.
85. Wenzel-Seifert K, et al. Influence of concomitant medications on the total clearance and the risk for supra-therapeutic plasma concentrations of Citalopram. A population-based cohort study. *Pharmacopsychiatry*, 2014 ; 47(7) :239–244.
86. Sigurdsson HP et al. Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI. *J Neural Transm* 2014.
87. [Cité 4 septembre 2022]. Informations disponibles sur le site : <https://ch-edouard-toulouse.fr/>.
88. Magali Coldefy, Coralie Gandré. Personnes suivies pour des troubles psychiques sévères : une espérance de vie fortement réduite et une mortalité prématurée quadruplée. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé. Question d'économie et de santé n°317 -Septembre 2018.
89. Lexique de la Pharmacie Clinique. Société Française de Pharmacie Clinique. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur le site : <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/1-s2.0-S2211104218302005-mmcl.pdf>
90. Groupe de travail « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique », Société française de pharmacie clinique (SFPC) Interventions pharmaceutiques émises par les pharmaciens sur les médicaments psychotropes, *L'Encéphale*, (2014), p.7.
91. Marchandise F. Place du pharmacien hospitalier au sein d'une collaboration pluridisciplinaire dans la gestion des effets indésirables médicamenteux chez les patients hospitalisés dans un établissement public en santé mentale. [Thèse de doctorat non publiée]. Faculté de Pharmacie, Université Aix-Marseille.

92. Image disponible sur le site : <http://pharmacomedicale.org>.

93. MASSARELLI E. Evaluation de la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique par LCMS/MS de 5 antipsychotiques à l'APHM. 2018 [Thèse de doctorat non publiée]. Faculté de Pharmacie, Université Aix-Marseille.



**Annexe 2 : Arbre décisionnel pour l'interprétation de la clozapinémie du laboratoire de Pharmacologie Clinique de l'Hôpital de la Timone**



**Phase de titration :** - Veuillez reconstruire en période résiduelle après la phase de titration du traitement.  
**Concentration > 1000 ng/mL en temps résiduel :** - Concentration en clozapine > 1000 µg/mL en cours de ré-analyse : Dans l'attente du résultat définitif, veuillez surveiller la tolérance. Service prévenu.  
**Si absence de temps de prélèvement et/ou posologie :** - Résultat non interprétable en raison de l'absence de temps de prélèvement et de la posologie.

## RESUME

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de troubles psychiatriques repose sur un traitement par psychotropes, très souvent prescrits au long cours. Ceux-ci peuvent être responsables de nombreux effets indésirables médicamenteux (EIM) à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients et d'une mauvaise observance au traitement. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), défini comme la mesure de la concentration plasmatique du médicament associée à son interprétation par le pharmacologue, est recommandé pour certains psychotropes lors de la survenue d'un EIM ; le risque d'EIM étant accru lorsque la concentration plasmatique est supérieure à l'intervalle thérapeutique recommandé (ITR).

Ce travail a pour but de mettre en évidence le rôle du pharmacien, au travers de son expertise pharmaceutique clinique via la rédaction d'interventions pharmaceutiques (IP) ainsi que la place du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dans la gestion des EIM au sein d'un établissement public de santé mentale. Pour cela, dans un premier temps nous avons analysé les EIM recueillis par le pharmacien référent pharmacovigilance du Centre Hospitalier Edouard Toulouse (CHET) en 2021, puis nous avons étudié les demandes de STP réalisées au laboratoire de Pharmacologie Clinique de l'Hôpital du Centre Hospitalier Universitaire de la Timone entre janvier 2021 et juin 2022.

En 2021, sur les 123 signalements, 88 EIM ont été considérés comme iatrogènes. Au moins une IP a été proposée chez 91% des patients pour un total de 208 IP rédigées. 47% d'entre elles ont été suivies par le prescripteur permettant une amélioration clinique ou biologique chez 76 % des patients contre 9 % lorsqu'aucune IP n'était suivie. Devant la présence d'un EIM, le STP a été réalisé dans 17 % des cas lorsqu'il était demandé par le pharmacien et dans 30% des cas la concentration plasmatique était supérieure à l'ITR conduisant à une diminution de posologie chez 100 % des patients ce qui permettait une amélioration de leurs symptômes.

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et le 30 juin 2022, 310 demandes de STP de psychotropes ont été réalisées. Lorsque les concentrations plasmatiques étaient supratherapeutiques, 55 % des patients avaient au moins 1 EIM associé. Une diminution de posologie a été réalisée chez 39% d'entre eux conduisant à une amélioration de la concentration plasmatique dans 100 % des cas et à une amélioration clinique dans la moitié des cas.

Ces résultats mettent en évidence l'intérêt de l'expertise pharmaceutique clinique par le pharmacien pour réduire les EIM. Le STP est quant à lui très peu réalisé lors de la présence d'un EIM, ce qui montre une

méconnaissance de cet outil par le psychiatre. Néanmoins, nous pouvons remarquer qu'il tient compte du résultat pour adapter le traitement.

En conclusion, dans les établissements spécialisés en psychiatrie, la collaboration entre le pharmacien, le clinicien et le pharmacologue permet une optimisation individualisée de la prescription dans le but d'améliorer la tolérance au traitement des patients traités par médicaments psychotropes.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*