



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2017

par

Mme BRIGUET Marie

Née le 21 février 1992

A Bourgoin-Jallieu

\*\*\*\*\*

**OPTIMISATION DU CONSEIL PHARMACEUTIQUE  
POUR DES PATIENTS SOUFFRANT DE PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES**

\*\*\*\*\*

JURY

- Présidente** : Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
- Directrice** : Mme BREYSSE Céline, Praticien Hospitalier
- Autres membres** : Mme PAILLET Carole, Praticien Hospitalier  
M. POULET Emmanuel, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
M. BIOUSSE Luc, Pharmacien d'officine

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**  
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**  
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85<sup>ème</sup> section)  
Monsieur Antoine ZILLER (87<sup>ème</sup> section)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

# Remerciements

## A la présidente du jury :

*Madame le professeur Roselyne BOULIEU*, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

## A la directrice de thèse :

*Madame le docteur Céline BREYSSE*, sans ce qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Je vous remercie très profondément pour le soutien que vous m'avez apporté et pour toute la disponibilité que vous m'avez accordée malgré un délai de temps assez court.

## Aux membres du jury :

*Madame le docteur Carole PAILLET*, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Soyez assurée de mon profond respect.

*Monsieur le professeur Emmanuel POULET*, pour m'avoir fait l'honneur d'être présent malgré vos nombreuses obligations professionnelles.

*Monsieur Luc BIOUSSE*, pour avoir accepté si gentiment d'être membre de ce jury et pour les deux années travaillées dans votre pharmacie.

Je voudrais également remercier le *docteur Benoit HOESTLANDT*, pour m'avoir donné de nombreuses pistes dans la réalisation de ce travail.

Un grand merci à ma famille, pour m'avoir soutenue dans les nombreuses épreuves de la vie, et ce n'est pas peu dire !

Enfin, mille mercis à Stéphane pour m'avoir comprise et aidée à mener cette thèse à son terme !

# Serment de Galien

Je jure en présence des 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 ; 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.



# Table des matières

Liste des figures et annexes.....	11
Liste des tableaux .....	12
Liste des abréviations.....	14
Préambule.....	16
<b>1. Rappels historiques et bibliographiques.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Quelques pathologies en psychiatrie, quelques arbres décisionnels .....</b>	<b>21</b>
2.1 La dépression.....	23
2.1.1 Risque important de suicide.....	23
2.1.2 Pas de risque de suicide .....	25
2.1.3 Populations particulières.....	25
2.1.3.1 L'enfant et l'adolescent .....	25
2.1.3.2 La femme enceinte .....	26
2.1.3.3 La personne âgée .....	26
2.1.3.4 Autres .....	27
2.1.4 Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de dépression .....	28
2.2 Les troubles anxieux généralisés.....	29
2.2.1 Quelques notions générales .....	29
2.2.2 Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles anxieux généralisés.....	30
2.3 Les troubles obsessionnels compulsifs.....	31
2.3.1 Cas général : pas de comorbidité psychiatrique .....	31
2.3.1.1 Fatigue, envie de dormir.....	31
2.3.1.2 Troubles gastro-intestinaux .....	32
2.3.1.3 Insomnie .....	32
2.3.1.4 Transpiration.....	32
2.3.1.5 Troubles sexuels .....	33
2.3.1.6 Manque d'efficacité du traitement.....	33
2.3.2 Présence de comorbidités psychiatriques .....	33
2.3.3 Cas particulier de l'enfant.....	34
2.3.4 Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs.....	34
2.4 Les troubles paniques .....	35
2.4.1 Le cas général .....	35
2.4.2 En cas d'anxiété aiguë grave .....	36
2.4.3 Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles paniques .....	36

2.5 Les troubles bipolaires .....	37
2.5.1 Premier épisode maniaque ou mixte.....	37
2.5.1.1 Forme modérée.....	37
2.5.1.2 Manie sévère, épisodes mixtes .....	38
2.5.2 Premier épisode dépressif majeur.....	38
2.5.3 Troubles bipolaires à cycles rapides.....	39
2.5.4 Rechutes .....	39
2.5.5 Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles bipolaires .....	40
2.6 La schizophrénie .....	40
2.6.1 Premier épisode de schizophrénie .....	41
2.6.2 Comportement agressif/idées suicidaires persistantes.....	41
2.6.3 Dyskinésies tardives .....	41
2.6.4 Sensibilité au syndrome extrapyramidal.....	42
2.6.5 Antécédent d'hyperprolactinémie.....	42
2.6.6 Antécédent de prise de poids, d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie .....	42
2.6.7 Cas particuliers .....	43
2.6.7.1 L'enfant et l'adolescent .....	43
2.6.7.2 La femme enceinte .....	44
2.6.8 Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de schizophrénie ....	45
<b>3. Conseil en officine .....</b>	<b>46</b>
3.1 Quelques grands réflexes du pharmacien.....	46
3.1.1 Règles de prescription générales .....	46
3.1.1.1 Délai d'action .....	47
3.1.1.2 Durée de prescription .....	48
3.1.1.3 Arrêt de prescription.....	49
3.1.2 Règles de prescription particulières.....	50
3.1.2.1 Clozapine.....	50
3.1.2.2 Valproate de sodium.....	51
3.1.2.3 Carbamazépine .....	52
3.1.2.4 Lithium .....	54
3.1.3 Reconnaître un syndrome sérotoninergique .....	55
3.1.4 Savoir différencier un effet rebond d'un syndrome de sevrage.....	56
3.2 Présence de comorbidités .....	57
3.2.1 Problèmes cardiaques .....	57
3.2.1.1 Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques.....	57
3.2.1.2 Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et de problèmes cardiaques.....	59
3.2.1.3 Conseils pour le contrôle de la tension.....	61
3.2.1.3.1 Contrôle de l'hypotension .....	61
3.2.1.3.2 Contrôle de l'hypertension .....	62
3.2.2 Diabète.....	63

3.2.2.1	Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques .....	63
3.2.2.2	Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et de diabète .....	64
3.2.2.3	Conseils pour reconnaître les symptômes d'hyper/hypoglycémie .....	65
3.2.2.3.1	Contrôle de l'hypoglycémie .....	65
3.2.2.3.2	Contrôle de l'hyperglycémie .....	66
3.2.3	Apnée du sommeil .....	67
3.2.3.1	Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques .....	67
3.2.3.2	Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et d'apnée du sommeil .....	69
3.2.4	Consommation de stupéfiants .....	70
3.2.4.1	Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques .....	70
3.2.4.2	Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et si consommation de stupéfiants .....	71
<b>4.</b>	<b>Outil d'optimisation pour les professionnels de santé .....</b>	<b>73</b>
4.1	Tableau .....	73
4.1.1	Les antidépresseurs .....	74
4.1.2	Les antipsychotiques .....	76
4.1.3	Les anxiolytiques .....	77
4.1.4	Les hypnotiques .....	77
4.1.5	Les thymorégulateurs .....	78
4.1.6	Les effets indésirables .....	79
4.2	Validité de l'outil .....	80
4.2.1	Questionnaire proposé à différents membres du personnel, dans le cadre hospitalier .....	80
4.2.2	Réponses obtenues à ce questionnaire .....	81
4.2.3	Analyse des résultats .....	83
4.2.4	Questionnaire de satisfaction et résultats obtenus .....	84
<b>5.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>87</b>
5.1	Outils réalisés .....	87
5.2	Comparaison avec les données de la littérature .....	87
5.3	Limites de ce travail de synthèse .....	88
5.4	Points forts de ce travail de synthèse .....	89
<b>6.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>92</b>
<b>7.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>96</b>

## Liste des schémas, figures et annexes

<b><u>Schéma 1</u></b> : Arbre décisionnel utilisable chez les patients souffrant de dépression.....	28
<b><u>Schéma 2</u></b> : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles anxieux généralisés .....	30
<b><u>Schéma 3</u></b> : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs .....	34
<b><u>Schéma 4</u></b> : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles paniques ..	36
<b><u>Schéma 5</u></b> : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles bipolaires.	40
<b><u>Schéma 6</u></b> : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de schizophrénie .....	45
<b><u>Schéma 7</u></b> : Schéma représentant les différents liens entre psychiatrie, cardiologie et diabète .....	64
<b><u>Figure 1</u></b> : Les symptômes d'hypoglycémie .....	65
<b><u>Figure 2</u></b> : Les symptômes d'hyperglycémie .....	66
<b><u>Annexe 1</u></b> : Questionnaire « Que savez-vous des médicaments utilisés en psychiatrie ? ».....	94
<b><u>Annexe 2</u></b> : Questionnaire de satisfaction : « Qu'avez-vous pensé de la formation sur les médicaments utilisés en psychiatrie ? » .....	95

## Liste des tableaux

<b><u>Tableau 1</u></b> : Tableau présentant divers symptômes et pathologies à surveiller en présence de certains médicaments .....	28
<b><u>Tableau 2</u></b> : Tableau représentant la prise de poids chez des adultes ou chez des enfants et adolescents, associée à différentes molécules antipsychotiques .....	43
<b><u>Tableau 3</u></b> : Tableau représentant les différents délais d'action des médicaments, en fonction de leur classe pharmacologique.....	47
<b><u>Tableau 4</u></b> : Tableau représentant les différentes durées de prescription des médicaments, en fonction de leur classe pharmacologique .....	48
<b><u>Tableau 5</u></b> : Tableau présentant les différents examens ou surveillances à effectuer avant et/ou pendant la mise place d'un traitement par carbamazépine.....	53
<b><u>Tableau 6</u></b> : Tableau présentant les différents examens ou surveillances à effectuer avant et/ou pendant la mise place d'un traitement par lithium .....	54
<b><u>Tableau 7</u></b> : Tableau représentant les différents risques liés à l'association de médicaments de psychiatrie et de cardiologie, ainsi que les consignes pour le pharmacien .....	60
<b><u>Tableau 8</u></b> : Tableau représentant les différents risques liés à l'association de médicaments de psychiatrie et de drogues, ainsi que les consignes pour le pharmacien.....	72
<b><u>Tableau 9</u></b> : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des antidépresseurs.....	75
<b><u>Tableau 10</u></b> : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des antidépresseurs.....	75
<b><u>Tableau 11</u></b> : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des antipsychotiques.....	76
<b><u>Tableau 12</u></b> : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des antipsychotiques.....	76
<b><u>Tableau 13</u></b> : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des anxiolytiques.....	77
<b><u>Tableau 14</u></b> : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des anxiolytiques.....	77
<b><u>Tableau 15</u></b> : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des hypnotiques.....	77
<b><u>Tableau 16</u></b> : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des hypnotiques.....	78
<b><u>Tableau 17</u></b> : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des thymorégulateurs.....	78

<b><u>Tableau 18</u></b> : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des thymorégulateurs .....	78
<b><u>Tableau 19</u></b> : Tableau représentant les différents effets indésirables susceptibles de survenir, en lien avec les différents neuromédiateurs impliqués chez la personne traitée par des médicaments de psychiatrie.....	79
<b><u>Tableau 20</u></b> : Tableau représentant les différents résultats des personnels hospitaliers aux deux questionnaires présentés, en fonction de la question.....	82
<b><u>Tableau 21</u></b> : Tableau représentant le différentiel existant entre les résultats des questionnaires 1 et 2 remplis par le personnel hospitalier de l'Hôpital Edouard Herriot .....	83
<b><u>Tableau 22</u></b> : Tableau représentant les moyennes obtenues aux deux questionnaires, en fonction de la catégorie professionnelle .....	84
<b><u>Tableau 23</u></b> : Tableau représentant les notes de satisfaction, données par les professionnels hospitaliers de l'Hôpital Edouard Herriot, sur les critères de l'Annexe 2 .....	85

## Liste des abréviations

∅ : rien, sauf

$\alpha 1$  : récepteurs  $\alpha 1$  de l'adrénaline

$\alpha 2$  : récepteurs  $\alpha 2$  de la noradrénaline

↑ : augmentation

↓ : diminution

5HT1, 5HT2, 5HT3 : récepteurs 5HT1, 5HT2, 5HT3 de la sérotonine (HydroxyTryptamine)

Ach : AcétylCholine

AD : antidépresseur

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

Ago : agoniste

AgoP : agoniste partiel

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Antago : Antagoniste

APA : American Psychiatric Association

BZD : Benzodiazépine

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CV : Cardiovasculaire

D : dopamine

D2 ou D4 : récepteurs D2 ou D4 de la dopamine

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECG : Electro CardioGramme

EEG : Electro EncéphaloGramme

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique

GB : Globules Blancs

H1 : récepteurs H1 de l'histamine

HAS : Haute Autorité de Santé

HT : Hormone Thyroïdienne

HypoNa : Hyponatrémie

HyperT ou HypoT : HyperTension ou HypoTension

IMAO : Inhibiteur des Mono Amines Oxydases  
INR : International Normalized Ratio  
IRSNa : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline  
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine  
LP : Libération Prolongée  
M1 : récepteurs M1 (muscariniques) de l'acétylcholine  
MP : Maladie de Parkinson  
NA : Noradrénaline  
Na : Sodium  
NFS : Numération de Formule Sanguine  
NL : Neuroleptique  
PIH : Prescription Initiale Hospitalière  
PNN : PolyNucléaires Neutrophiles  
SNC : Système Nerveux Central  
Stn : sérotonine  
T° : température corporelle  
TAG : Troubles Anxieux Généralisés  
TOC : Troubles Obsessionnels compulsifs  
TP : Troubles Paniques  
TSH : Thyroid-Stimulating Hormone  
VC : vasoconstriction



## Préambule

Ce travail a pour but d'apporter une valeur ajoutée dans la prise en charge des personnes étant traitées par des médicaments de la sphère neurologique et psychiatrique. En effet, lors d'un stage aux urgences psychiatriques, j'ai pu me rendre compte de diverses problématiques liées aux prescriptions, aux médicaments, aux différentes personnalités des patients.

Tout d'abord, concernant les prescriptions médicamenteuses, le principal écueil à éviter concerne la poly médication de ces patients, qui sont constamment confrontés à de nombreuses interactions médicamenteuses. Par exemple (1) :

- On considère que 30 à 60% des effets indésirables des médicaments auraient pu être évités chez la personne âgée.
- 30% de l'iatrogénie médicamenteuse est due aux psychotropes.

De plus, les médecins sont bien souvent surchargés de travail, ce qui les conduit parfois à conserver certaines prescriptions antérieures. Or, les prescriptions sont établies pour un patient et pour une durée bien précise (exemple des Benzodiazépines (BZD)), ce qui nécessite parfois d'ajuster certaines ordonnances.

D'autre part, il faut tenir compte de la personnalité de chacun des patients, ce qui demande une certaine dose de psychologie de la part des différents intervenants de leur parcours de soin, et en particulier de la part du pharmacien.

Enfin, pour avoir eu l'occasion de parler à de nombreux confrères de ce sujet, le pharmacien est bien souvent en difficulté lorsqu'il se trouve en présence d'un patient ayant des troubles psychiatriques et d'une ordonnance avec des médicaments complexes<sup>1</sup> qui sont alors trop souvent ignorés. C'est pourtant une étape clef de la prise en charge du patient. Il faut qu'il ait la possibilité d'échanger avec le pharmacien sur sa maladie, sans que celle-ci ne soit diabolisée ou mise à l'écart. C'est par le dialogue que nous avons la possibilité de mettre en exergue différentes problématiques qui peuvent être liées à :

---

<sup>1</sup> On entend par médicament complexe, un médicament dont la posologie peut être difficile à ajuster. Il est possible d'inclure à cette catégorie, les médicaments qui ont beaucoup d'effets indésirables ou qui sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses...

- La peur du médicament,
- La peur de la maladie
- L'incompréhension du patient par rapport aux instructions données,
- Une mauvaise communication...

Nous tenterons au travers de cette réflexion, d'établir des recommandations aux pharmaciens et à tous ceux qui s'intéressent à la prise en charge des quelques maladies qui seront évoquées dans ce travail.

# 1. Rappels historiques et bibliographiques

Comme indiqué un peu plus haut, le but de ce travail est de permettre une avancée dans la prise en charge de certaines pathologies psychiatriques. Mais avant cela, nous allons reprendre chacune de ces pathologies, afin de voir quelle a été l'évolution de leur prise en charge dans le temps.

Si l'on s'intéresse à la dépression, on s'aperçoit que selon les époques considérées, elle n'a pas été perçue et traitée de la même façon. Tout d'abord, évoquons l'apparition de cette maladie, ou ce que l'on estime être les premières évocations de la dépression.

On voit apparaître ce qui ressemble à de la dépression dans l'Antiquité, à l'époque d'Hippocrate et de la théorie des humeurs. A cette époque, on considérait déjà qu'il s'agissait d'une maladie du cerveau qu'il fallait soigner par une modification de l'alimentation et par la prise de plantes médicinales (2).

Un peu plus tardivement, au Moyen-âge, le domaine du religieux a pris le pas sur la science, et c'est alors Dieu qui nous rendait dépressif pour nous punir. Une alternative de cette pensée est que le Démon tentait les hommes. Si Dieu n'intervenait pas pour les sauver, ils étaient alors touchés par un mystérieux désordre mental et il convenait alors de s'éloigner d'eux, voire de les isoler.

Pendant la Renaissance, la dépression était la marque que l'on était une personne intuitive et à l'esprit artistique. On était une personne complexe et intéressante, d'où l'intérêt pour l'époque de présenter une certaine mélancolie à son entourage.

Puis, les XVII, XVIII et XIX<sup>ème</sup> siècles, furent les époques où la dépression fut de nouveau considérée de manière un peu plus scientifique. En effet, c'est à ce moment que sont apparues différentes notions sur la composition du cerveau ainsi que sur ses fonctions. Avec cependant une nuance à l'époque de l'Inquisition, où l'on considérait comme impossible de guérir d'une pathologie de l'esprit (3).

Le premier médicament utilisé comme antidépresseur et toujours utilisé à ce jour est l'imipramine TOFRANIL®. Cette molécule voit son apparition en 1957, et c'est depuis que les autres médicaments antidépresseurs tels que nous les connaissons ont fait leur apparition (4).

Si l'on s'intéresse maintenant à la schizophrénie, on retrouve des relations entre schizophrénie et dépression depuis l'ère Néolithique. Mais c'est dans l'Antiquité que l'on voit apparaître l'idée de relation immuno-endocrinienne avec la maladie. En effet, seuls les taureaux castrés étaient dociles. De plus, la castration a souvent été utilisée dans l'Histoire, avec les esclaves. L'ablation des ovaires était aussi pratiquée chez les femmes qui souffraient d'hystérie (5). La population de l'époque savait déjà que, ce qui s'appellerait plus tard « hormone » avait un rôle dans la régulation de l'humeur.

C'est ensuite au XIX<sup>ème</sup> siècle que certains pionniers de la psychiatrie comme Kraepelin, Basedow, Addison, Cushing, ont pu mettre en relation certaines affections psychiatriques chez des personnes souffrant de maladies endocriniennes. C'est le début de la réflexion sur les neuromédiateurs qui commence alors au XX<sup>ème</sup> siècle, lorsque l'adrénaline peut être isolée en 1901. Le premier médicament à avoir été utilisé et toujours employé à ce jour est la chlorpromazine LARGACTIL®, depuis 1951(5).

Pour ce qui est des troubles bipolaires ou psychose maniaco-dépressive, la manie et la dépression sont décrites depuis Hippocrate au V<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ. Mais ce n'est qu'en 1854 que ces deux symptômes sont réunis pour ne former qu'une seule maladie. En 1960, on sépare la « bipolarité » de la « maladie unipolaire » dans laquelle on ne retrouve que les états dépressifs (6).

Le lithium apparait progressivement, mais des problèmes de surdosages empêchent son utilisation, d'autant plus que l'on utilise déjà les neuroleptiques depuis 1951. C'est plus tardivement, vers les années 1970 que l'on commence à réguler finement l'humeur des personnes souffrant de bipolarité avec la constatation que la carbamazépine déjà utilisée pour traiter l'épilepsie, avait des propriétés similaires au lithium. C'est à ce moment que l'on voit apparaître le TEGRETOL® sur le marché. Les autres molécules suivent bientôt (7).

Concernant tous les autres troubles, qu'il s'agisse des troubles anxieux généralisés ou paniques, des troubles obsessionnels compulsifs ou autres, nous n'avons que peu de références précises sur leur origine car autrefois, tous ces troubles étaient considérés comme ayant une origine commune : Dieu punissait l'homme pour ses pêchers. De plus, il s'agit souvent de co-morbidités associées aux autres maladies évoquées auparavant, comme les troubles bipolaires par exemple. En effet, il est assez fréquent de rencontrer des troubles paniques ou des troubles obsessionnels compulsifs chez une personne présentant des troubles bipolaires...(7).

Ayant constaté les différents effets produits par les médicaments dans les autres pathologies citées ci-dessus, nous avons pu ajuster les différentes molécules découvertes aux symptômes « anxiété », « panique »... présentés par les patients. Enfin, l'apparition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), ouvrage de référence publié par l'American Psychiatric Association (APA), permet de décrire et de classer les troubles mentaux à partir de 1952. Actuellement, nous pouvons nous référer à la V<sup>ème</sup> version, publiée en 2013.

## 2. Quelques pathologies en psychiatrie, quelques arbres décisionnels...

Pendant mon stage hospitalier de quatre mois aux urgences psychiatriques de l'Hôpital Edouard Herriot (Groupement Hospitalier Centre, Hospices Civils de Lyon), j'ai eu la possibilité de me rendre compte que toutes les pathologies de psychiatrie sont bien peu connues et que les diagnostics sont bien souvent plus difficiles à établir qu'il n'y paraît au premier abord. En effet, tout ce qui touche à l'esprit est de l'ordre de l'immatériel et il est aisé de confondre les symptômes entre eux. Et si les diagnostics sont parfois difficiles à établir, que dire des médicaments et des ordonnances prescrites aux patients !

Du côté du pharmacien, qui est, rappelons-le, le spécialiste du médicament, nous pouvons parfois nous sentir frustrés devant la quantité de médicaments ayant des effets similaires. Quel pharmacien n'a pas vu d'ordonnance comportant deux benzodiazépines ou bien plusieurs antipsychotiques associés ? Pour vraiment bien faire notre travail, nous devrions tous intervenir sur ces ordonnances et faire appel au(x) médecin(s) prescripteur(s).

Or, afin d'effectuer une dispensation de qualité, nous avons le devoir de nous renseigner sur la fonction de chacun de ces médicaments, dans un contexte unique, qui est celui d'un patient en particulier. De plus, quel pharmacien ne se retrouve pas parfois démuni face à un patient qui n'est pas toujours en état de communiquer sur sa santé. Le patient se trouve parfois en situation de douleur ou de difficulté car ses états intérieurs ne sont pas perçus de la même manière par son entourage. Parfois, il ne souhaite manifestement pas communiquer sur son état, que ce soit pour des raisons de honte vis-à-vis de la société, de fierté, ou pour tout autre raison.

Sachant qu'il peut-être délicat de communiquer avec ces personnes et qu'il faut être particulièrement attentif au choix des mots que l'on emploie avec eux, il est indispensable pour le pharmacien d'être un maximum à l'aise avec les ordonnances de psychiatrie qu'on lui présentera.

Afin d'aller dans ce sens, nous proposerons quelques arbres décisionnels, élaborés à l'aide des recommandations de l'APA, véritable dictionnaire de psychiatrie. Pour chaque pathologie évoquée par l'APA, on retrouve généralement trois documents :

- Un guide de directives pratiques,
- Un guide de références rapides,
- Un document de veille des lignes directrices évoquées dans les deux autres.

Ces documents évoquent une grande partie de ce qu'il faut savoir sur chacune des pathologies, à partir du diagnostic, la prise en charge en fonction des patients, jusqu'aux traitements et aux psychothérapies.

Ces recommandations ne sont certes pas françaises, mais lors de recherche de documentation sur le sujet en France, nous avons rencontré un écueil de taille : les recommandations sont bien souvent trop anciennes ou alors diverses et variées. De plus, en les comparant aux habitudes de prescription des médecins psychiatres, il a été possible de se rendre compte qu'aucun d'entre eux ne prescrit exactement comme dans les recommandations. Chacun, grâce aux différents cas de patients qu'il aura, va avoir des habitudes et des ressentis différents par rapport à un médicament ou à certains effets indésirables. Nous nous référerons toutefois aux recommandations françaises, dès que nous en aurons l'occasion.

Etant donné le grand nombre de maladies qu'il est possible d'évoquer en psychiatrie, nous délimiterons ici ce travail à six pathologies, choisies parmi celles que l'on peut retrouver communément dans la population. Nous traiterons donc :

- La dépression
- Les troubles anxieux généralisés
- Les troubles obsessionnels compulsifs
- Les troubles paniques
- Les troubles bipolaires
- La schizophrénie

Les arbres décisionnels proposés seront donc une synthèse de ce qui a pu être observé dans les services de psychiatrie et des recommandations de l'APA.

Rappelons que ce qui va suivre n'entend pas se poser comme une référence à consulter pour traiter un patient, d'autant plus que nous ne verrons pas les traitements en détail. Nous tenterons d'apporter des éléments particuliers qui sont peu connus et qui sont importants dans la prise en charge des patients.

## 2.1. La dépression

Avant de commencer à parler des différents traitements employés, il est important de préciser que la psychothérapie restera toujours la solution de 1<sup>ère</sup> intention (8), d'autant plus que seulement la moitié des patients traités par antidépresseurs relève vraiment d'un tel traitement (9). Tout d'abord, concernant les personnes qui souffrent d'une dépression, il convient de séparer celles qui ont un risque de faire une tentative de suicide de celles qui n'en ont pas. Commençons par les personnes qui sont le plus à risque de faire une tentative de suicide puisque 30 à 70% des suicides sont à mettre en relation avec les personnes qui font des dépressions (10).

### 2.1.1. Risque important de suicide

Dans tous les cas, on commencera à traiter une personne qui risque de se suicider par :

- Des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- Ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa),
- Ou éventuellement un antidépresseur autre : miansérine, mirtazapine, tianeptine (essentiellement indiqués dans les dépressions anxieuses) (11).

En effet, ces molécules sont plus maniabiles que les autres et présentent une meilleure tolérance (8).

Si le médecin se rend compte que cette molécule n'est pas adaptée, et après avoir éventuellement augmenté les dosages, il pourra la remplacer en 2<sup>ème</sup> intention, par :

- Une autre molécule de la même famille,
- Un antidépresseur tricyclique en l'absence de contre-indication,
- De la quéliapine en monothérapie.



En 3<sup>ème</sup> intention, il pourra ajouter une des molécules suivantes au traitement déjà en place :

- Un autre antidépresseur hors inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)
- Du lithium
- Un antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération
- Un anticonvulsivant
- Un anxiolytique ou une benzodiazépine

Enfin, lorsqu'aucune réponse favorable n'est constatée avec tous ces traitements, on envisagera un traitement par IMAO. Le choix de mettre cette famille en dernier recours reste évident puisque de nombreuses d'interactions sont possibles du fait du manque de spécificité de ces médicaments vis-à-vis de la monoamine oxydase. Seront donc contre-indiqués les médicaments susceptibles d'être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (12):

- Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques,
- Les ISRS,
- Les IRSNa,
- Les médicaments qui ont une action sur la sérotonine tels les triptans, le tramadol, la péthidine et le dextrométhorphan...

On sera également vigilant avec :

- La L-DOPA qui va potentialiser les effets pharmacologiques
- Les sympathomimétiques alpha, indirects, qui risquent de provoquer une crise hypertensive.

D'autre part, les IMAO ont de longues durées d'action, ce qui oblige à faire de longues fenêtres thérapeutiques lorsque l'on souhaite changer pour une molécule en association contre-indiquée aux IMAO. De même, le patient devra être attentif à éviter les aliments riches en caféine (risque d'hypertension) et en tyramine et tryptophane (choux, fromage...). (12)

Rappelons que le principal critère de choix d'un antidépresseur reste le rapport efficacité/tolérance.

### 2.1.2. Pas de risque de suicide

Lorsqu'une personne ne présente pas de risque de suicide particulier, il est possible de la traiter en 1<sup>ère</sup> intention par :

- Un ISRS
- Un IRSNa
- De la mirtazapine OU un tricyclique
- Du bupropion si la personne tente un sevrage tabagique, car cette molécule semble potentialiser la durée du sevrage dans le temps. Le bupropion étant associé à un risque potentiellement plus élevé de faire une tentative de suicide, il ne sera prescrit qu'après vérifications de ses intentions (13).

Les traitements de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> intention sont identiques à ceux proposés dans le paragraphe ci-dessus, concernant les personnes qui risquent de faire une tentative de suicide.

### 2.1.3. Populations particulières

#### 2.1.3.1. L'enfant et l'adolescent

Chez les enfants et les adolescents, comme chez toute autre personne, on privilégiera la psychothérapie. Cependant, on sera encore plus vigilant avec eux, puisque la plupart des médicaments n'ont pas été testés dans leur population.

En 2<sup>ème</sup> intention, un médicament possède l'AMM en France et dans l'Union Européenne pour traiter ces enfants : il s'agit de la fluoxétine PROZAC®. Ce médicament ne pourra cependant être utilisé que dans des conditions bien particulières (14,15) :

- L'enfant devra ne pas avoir répondu aux 4 à 6 séances de psychothérapie prévues
- L'épisode dépressif devra être modéré ou sévère
- La psychothérapie sera poursuivie en parallèle du traitement
- L'enfant devra avoir entre 8 et 18 ans.

Les autres ISRS et assimilés ne sont actuellement pas autorisés car ils n'ont pas démontrés de supériorité d'efficacité par rapport à la fluoxétine. D'autre part, certains de ces ISRS sont suspectés d'augmenter le risque de suicide chez ces enfants : il s'agit notamment de la paroxétine et de la venlafaxine (16).

Cependant la vigilance est de mise, car bien que les enfants tolèrent mieux les ISRS que les antidépresseurs tricycliques, une augmentation des comportements suicidaires et d'automutilation ont été constatés par ISRS (17,18).

#### 2.1.3.2. La femme enceinte

Dans tous les cas, la psychothérapie reste indiquée en 1<sup>ère</sup> intention pour la femme enceinte. Deux options sont envisageables si elle souffre de dépression résistante à la psychothérapie :

- Elle peut être traitée par ISRS,
- Ou bien par antidépresseur tricyclique.

Ce choix est documenté par le faible risque tératogène de ces deux familles de médicaments (9). De préférence, on choisira un ISRS bien connu, tel que la sertraline. De plus, c'est la sertraline qui pourra le plus facilement être utilisée en cas d'allaitement maternel, en post-partum (19). La paroxétine sera évitée, particulièrement durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, ou le risque de malformation cardiaque est assez présent (20,21).

Les tricycliques pourront également être envisagés, mais il faudra être particulièrement vigilant lors de l'accouchement. En effet, des effets anti cholinergiques peuvent être constatés chez le nouveau-né (9).

#### 2.1.3.3. La personne âgée

Chez la personne âgée, on privilégiera tout d'abord les ISRS, puis les IRSNa, mais aussi les autres antidépresseurs tels que la tianeptine (22), ou la miansérine, mirtazapine (23).

Il convient de se rappeler que les paramètres pharmacocinétiques des médicaments sont modifiés, ce qui conduit à une augmentation de la biodisponibilité des antidépresseurs et à une diminution de l'élimination, donc à une augmentation de leur toxicité (1).

Ainsi, en ajoutant que la personne âgée est souvent une personne qui est poly médicamenteuse, les tricycliques deviennent alors des médicaments à bannir en raison des additions d'effets indésirables avec de nombreuses autres familles de médicaments (1,11). Si toutefois, un tel traitement devait intervenir, il faudrait envisager une demi-dose de ce médicament (9).

Dans le domaine des effets indésirables, il faut également signaler qu'une augmentation du risque hémorragique est observée avec les ISRS et les IRSNa. Un contrôle plus fréquent de l'INR (International Normalized Ratio) est recommandé (1,24).

La vigilance est de mise. Nombreux effets indésirables sont susceptibles d'apparaître, en raison de la poly médication. Ainsi, une personne âgée qui serait traitée par un diurétique et un antidépresseur, aura davantage de risque de présenter une hypotension orthostatique ou bien des troubles de l'équilibre, du fait de l'hyponatrémie en résultant (9).

Pour finir, il existe une comorbidité qui est particulièrement associée à la dépression chez la personne âgée : la dépression. Et la présence de ces deux comorbidités chez la personne âgée peut être un facteur favorisant dans le passage à l'acte du suicide (1).

#### 2.1.3.4. Autres

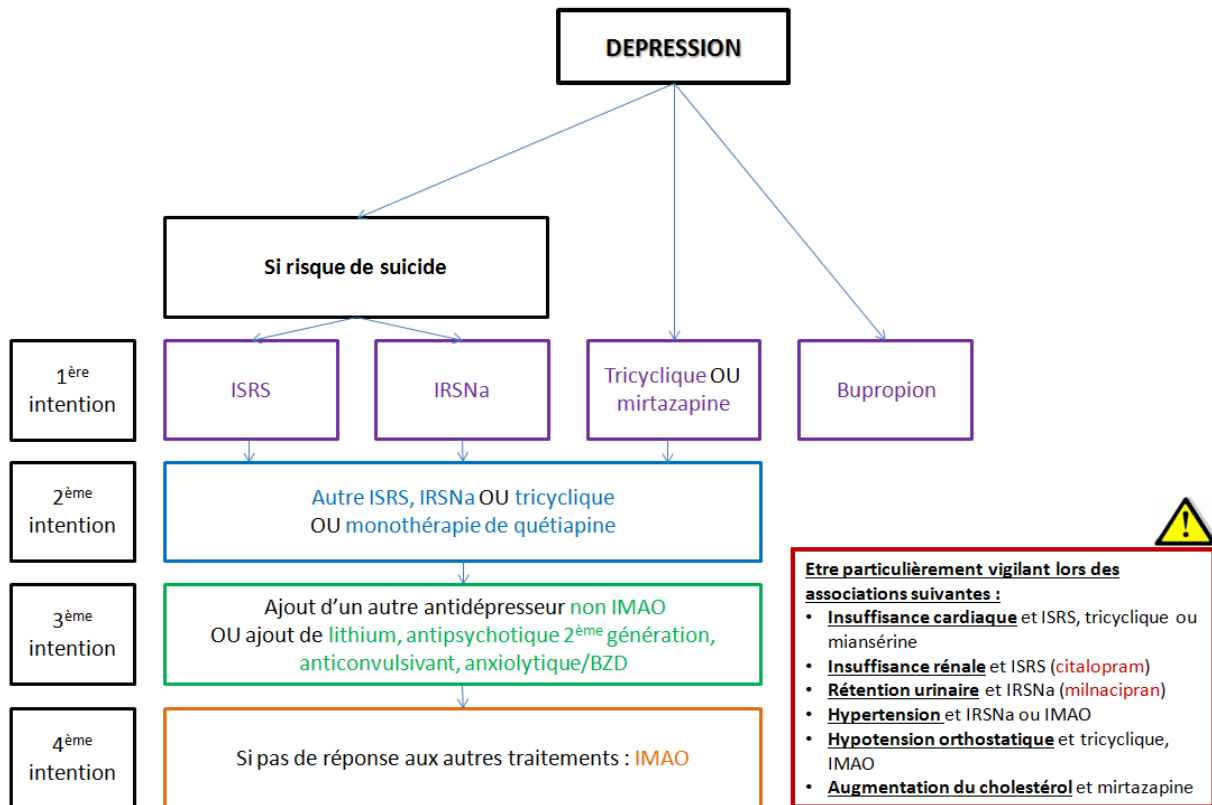
Notons que dans le tableau qui va suivre, la viloxazine n'est actuellement pas commercialisée en France. Voici donc quelques autres paramètres et associations médicamenteuses à prendre en compte lors de la prescription de médicaments antidépresseurs :

*Tableau 1 : Tableau présentant divers symptômes et pathologies à surveiller en présence de certains médicaments (20,25)*

Pathologie ou symptôme associée	Insuffisance cardiaque	Insuffisance rénale	Rétention urinaire	Hypertension	Hypotension orthostatique	Augmentation du cholestérol
Médicaments à surveiller	ISRS Bicycliques ( <i>viloxazine</i> ) Tricycliques Tétracycliques ( <i>miansérine</i> )	ISRS ( <i>citalopram</i> +++)	IRSNa ( <i>milnacipran</i> +++)	IRSNa Bupropion IMAO	Tricyclique IMAO	Mirtazapine

### 2.1.4. Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de dépression

A la suite de ces quelques points abordés, tentons de faire une synthèse de ces différentes informations, au travers d'un arbre décisionnel, représentant les différentes options de traitement selon les patients, de façon très générale.



*Schéma 1 : Arbre décisionnel utilisable chez les patients souffrant de dépression*

## 2.2. Les troubles anxieux généralisés

### 2.2.1. Quelques notions générales (26)

Les troubles anxieux correspondent à un terme générique assez vaste, utilisé pour parler de plusieurs choses différentes. On peut les diviser en plusieurs notions (27) :

- Le **trouble anxieux généralisé** (TAG) dont nous parlerons ici,
- Les **troubles obsessionnels compulsifs** (TOC, objets d'une partie ultérieure),
- Le **trouble panique** (TP, expliqué dans une partie ultérieure),
- Le trouble d'anxiété sociale,
- La phobie spécifique,
- L'état de stress post-traumatique.

Selon l'importance de cette anxiété, les retentissements sur la vie sociale, psychique et affective ne seront pas les mêmes. En effet, si on peut l'oublier parfois, toutes ces formes d'anxiété font partie intégrante des Affections Longue Durée (ALD). Dans cette partie, nous accorderons plus particulièrement de l'importance aux TAG.

Les ISRS (paroxétine, escitalopram ont l'AMM en France) sont utilisables en 1<sup>ère</sup> intention, ainsi que les IRSNa (venlafaxine) (8). Dans le cas d'un échec, on tentera la classe pharmacologique qui n'a pas été essayée (ISRS ou IRSNa). Selon l'APA, il est également possible de prescrire les IMAO, mais de nos jours, ils restent anecdotiques du fait du nombre important d'interactions médicamenteuses où ils sont impliqués, ainsi que du grand nombre d'effets indésirables dont ils sont responsables (27,28). En France, les IMAO n'ont pas d'AMM dans le traitement des TAG.

En 2<sup>ème</sup> intention, il sera possible d'utiliser un antidépresseur tricyclique, ou bien d'adjoindre ponctuellement des traitements de soutien, tel que :

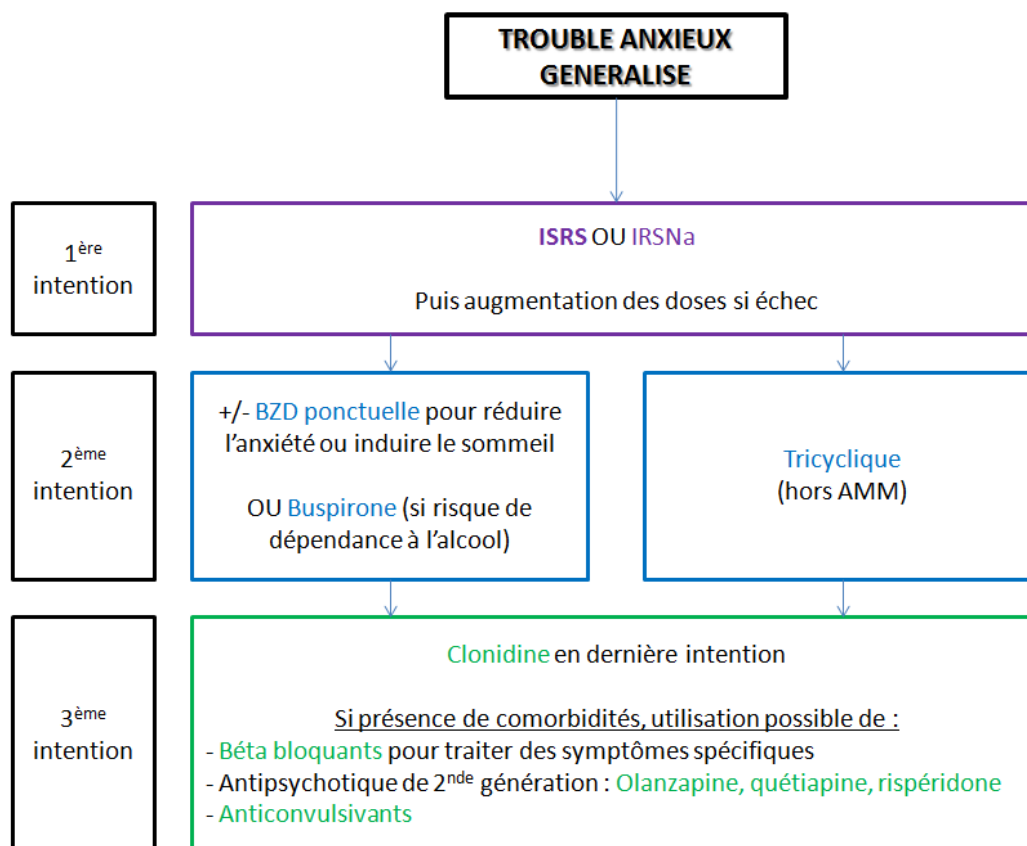
- Les benzodiazépines (BDZ), afin de réduire l'anxiété ou induire un sommeil (27,28). Pourtant, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), les BZD seraient moins efficaces que les antidépresseurs et la prégabaline dans les TAG (29). Les BZD sont utilisées avec prudence chez la personne âgée, puisqu'elles peuvent aggraver des troubles mnésiques préexistants (1).
- La buspirone, alternative aux BZD, si le patient risque une dépendance à l'alcool.

Lorsque les traitements antidépresseurs ne sont pas suffisants pour traiter cette forte anxiété, ou que le patient présente d'autres comorbidités psychiatriques, il faut alors passer au traitement de 3<sup>ème</sup> intention, à savoir un agoniste alpha-2 adrénergique (la clonidine CATAPRESSAN<sup>®</sup>).

D'autres médicaments seront utilisables si le patient présente des comorbidités et que le traitement n'est pas à la hauteur des résultats attendus :

- Anticonvulsivants : la prégabaline a l'AMM pour traiter les TAG, en France (27).
- Antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération (= neuroleptiques NL). Trois molécules ont été retenues par l'APA dans ce cadre : l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine.
- Bêtabloquants peuvent être utilisés afin de traiter des symptômes spécifiques induits par l'anxiété généralisée (30,31) .

### 2.2.2. Arbre décisionnel utilisables chez les personnes souffrant de troubles anxieux généralisés



*Schéma 2 : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles anxieux généralisés*

## 2.3. Les troubles obsessionnels compulsifs (32)

Ainsi que nous l'avons évoqué lorsque nous avons parlé des TAG, les TOC font partie intégrante des troubles anxieux. Il s'agit de la survenue de pensées ou de sentiments irrépressibles, source de stress, souvent à la suite d'un événement traumatisant (8).

### 2.3.1. Cas général : pas de comorbidité psychiatrique

Lorsqu'une personne souffre de TOC mais qu'elle ne présente pas de comorbidité psychiatrique, on pourra la traiter de façon simple par un médicament antidépresseur :

- ISRS (paroxétine +++, escitalopram (33), sertraline, fluoxétine, fluvoxamine)
- (La clomipramine, antidépresseur tricyclique (en deuxième intention) (8,9))

Ce sont les médicaments qui ont l'AMM en France et qui ont été approuvés par FDA dans le traitement des TOC (32).

Pour la majorité des sous-parties que nous allons évoquer ici, il s'agit d'effets indésirables liés au traitement antidépresseur, et plus particulièrement lorsqu'il s'agit de l'ISRS. Pour les modalités de prise en charge de ces effets indésirables liés à un traitement des TOC, aucun document français ne précise la marche à suivre. C'est pourquoi les stratégies qui suivent seront des stratégies inspirées de l'APA (32).

#### 2.3.1.1. Fatigue, envie de dormir

Si le patient, après la mise en place du traitement, se plaint d'une envie permanente de dormir, on lui recommandera de prendre ce médicament au coucher. Si cette mesure ne suffit pas, il sera possible d'ajouter du modafinil ou du bupropion (le matin) au médicament déjà en place (34,35).



#### 2.3.1.2. Troubles gastro-intestinaux

Si les effets indésirables les plus invalidants pour le patient sont des troubles gastro-intestinaux, on augmentera les doses de traitement de façon graduelle, avant d'envisager une pleine dose de traitement. En France, on ne trouve pas cette recommandation, mais elle est sous-jacente puisque des doses plus faibles sont administrées aux personnes âgées, pour des raisons de tolérance du traitement (9,20).

#### 2.3.1.3. Insomnie

Concernant l'insomnie, la mesure la plus évidente à mettre en place est de prendre l'antidépresseur le matin, afin que le médicament n'agisse plus sur le sommeil de façon aussi importante au moment du coucher. La durée de demi-vie des ISRS est d'environ une journée (36). Si ce n'est pas suffisant, on pourra ajouter une BZD de manière ponctuelle.

#### 2.3.1.4. Transpiration

Pour une personne qui va se plaindre de transpiration excessive, on peut changer de médicament au sein de la même classe thérapeutique ou bien ajouter du bupropion. En effet, cette recommandation ne trouve pas seulement sa source dans l'APA, il existe des références dans les essais cliniques. Il y a notamment une comparaison en double aveugle entre les effets de la sertraline et ceux du bupropion. Le résultat de cette étude est que la transpiration abondante est plus fréquemment rencontrée chez les patients sous sertraline (37). Il faut toutefois émettre une réserve quant à la transposabilité de ces données sur les autres ISRS.

Il est également possible d'utiliser la clomipramine afin de minimiser l'hyposudation, puisque l'on sait que les antidépresseurs tricycliques ont comme effet indésirable une hyposudation (20).

#### 2.3.1.5. Troubles sexuels

Dans le cadre de troubles sexuels liés à la prise d'ISRS, on pourra :

- Réduire la dose du médicament ou envisager une fenêtre thérapeutique d'un jour par semaine afin de permettre des relations sexuelles (sauf fluoxétine, à cause de sa longue demi-vie).
- Changer de molécule : ISRS OU clomipramine.
- Ajouter du bupropion : plusieurs études démontrent que les patients qui sont conjointement sous ISRS et sous bupropion ont moins de troubles sexuels que lors d'une monothérapie par ISRS (37–40).
- Ajouter de la mirtazapine, puisqu'une étude a montré la supériorité de la mirtazapine versus placebo dans les TOC. De plus, elle possède des propriétés antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (40,41).

#### 2.3.1.6. Manque d'efficacité du traitement

Si le traitement antidépresseur par ISRS manque d'efficacité, on pourra tout d'abord augmenter les doses ou changer la molécule ISRS. On pourra aussi ajouter un traitement antipsychotique s'il y a des comorbidités psychiatriques associées. Si ces modifications du traitement ne suffisent pas, un traitement de 2<sup>nd</sup>e intention est préconisé, la clomipramine.

#### 2.3.2. Présence de comorbidités psychiatriques

Dans le cas où des comorbidités psychiatriques seraient constatées avant ou pendant la mise en place du traitement, il faudrait alors établir ce dernier en fonction des comorbidités. En effet, le patient peut éventuellement être traité par :

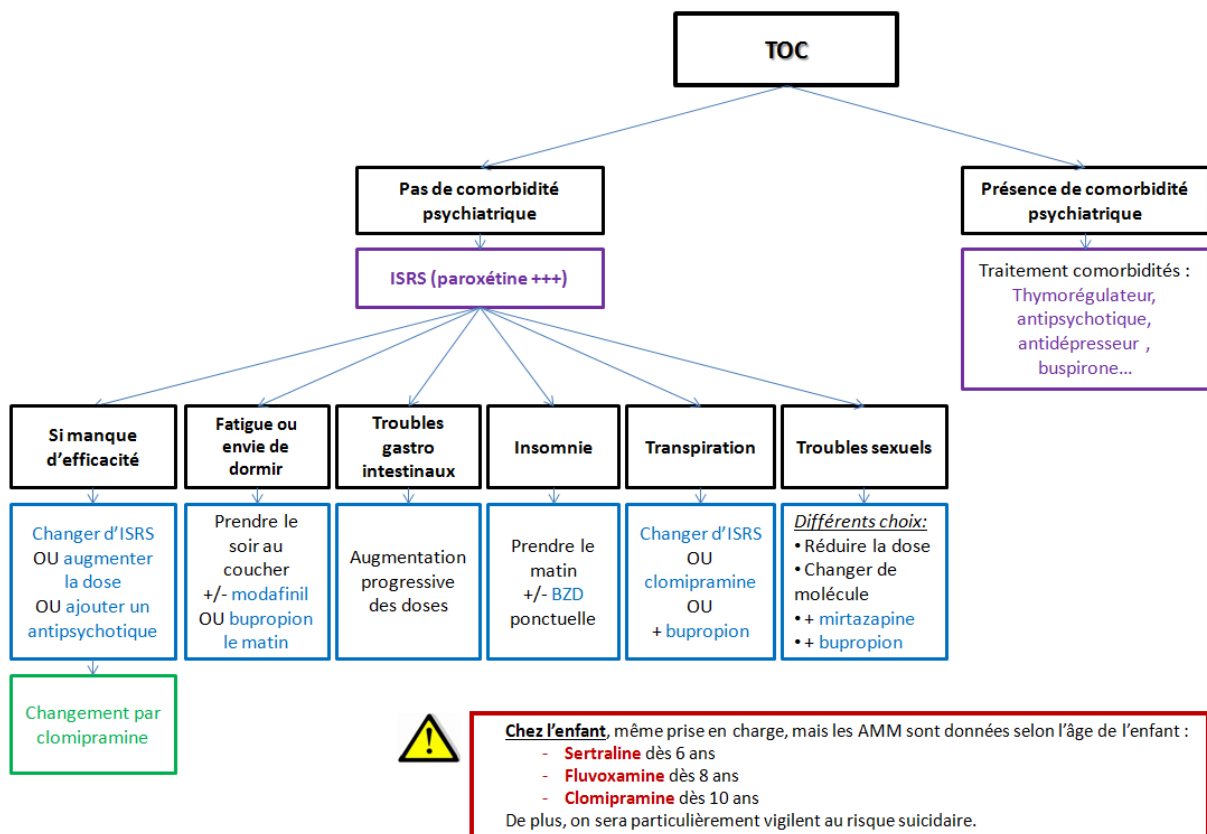
- Antidépresseur
- Antipsychotique
- Thymorégulateur
- Buspirone...

### 2.3.3. Cas particulier de l'enfant

Pour le traitement d'un enfant affecté par des TOC, le médecin pourra suivre les mêmes recommandations que pour les adultes, à la différence près que tous les médicaments n'ont pas d'AMM dans le traitement des TOC chez l'enfant. Parmi les antidépresseurs, 3 molécules ont une AMM dans cette indication chez l'enfant (33) :

- Sertraline dès l'âge de 6 ans
- Fluvoxamine dès 8 ans
- Clomipramine dès 10 ans.

### 2.3.4. Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs



*Schéma 3 : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs*

## 2.4. Les troubles paniques (9)

Avant d'évoquer les différentes stratégies thérapeutiques utilisées dans les troubles paniques, expliquons un peu de quoi il retourne. Selon l'ANSM, on caractérise les troubles paniques lorsqu'ils ont un caractère récurrent et inattendu, mais aussi lorsque le patient va s'inquiéter par anticipation de ces crises et de leurs possibles conséquences.

Pour finir, comme à chaque fois qu'il s'agit d'une femme enceinte, on évitera les traitements médicamenteux, dans la mesure du possible. Le ratio bénéfice/risque sera toujours étudié de façon approfondie, plus particulièrement pour cette catégorie de patientes.

### 2.4.1. Le cas général

Ainsi que nous l'avons déjà évoqué un peu plus haut, les troubles paniques sont, comme les TOC et les TAG, classifiés dans les troubles anxieux. Il est donc cohérent que le traitement soit ressemblant entre ces différentes pathologies.

C'est pourquoi nous retrouverons un ISRS ou un IRSNa en 1<sup>ère</sup> intention, avec éventuellement une BZD, utilisée de façon ponctuelle lors de l'attaque de panique. Quatre ISRS et un IRSNa ont l'AMM dans cette indication : paroxétine, citalopram, escitalopram, sertraline et venlafaxine (9,42–44).

En 2<sup>ème</sup> intention, on remplacera l'ISRS ou l'IRSNa par un antidépresseur tricyclique, lui aussi combiné à la BZD. Seule la clomipramine possède l'AMM (9,42–44).

En 3<sup>ème</sup> intention, on utilisera un IMAO, moclobémide. Cette molécule ne possède pas l'AMM dans cette indication mais un essai randomisé et contrôlé a démontré que son action n'était pas significativement différente de la clomipramine (9,43,44).

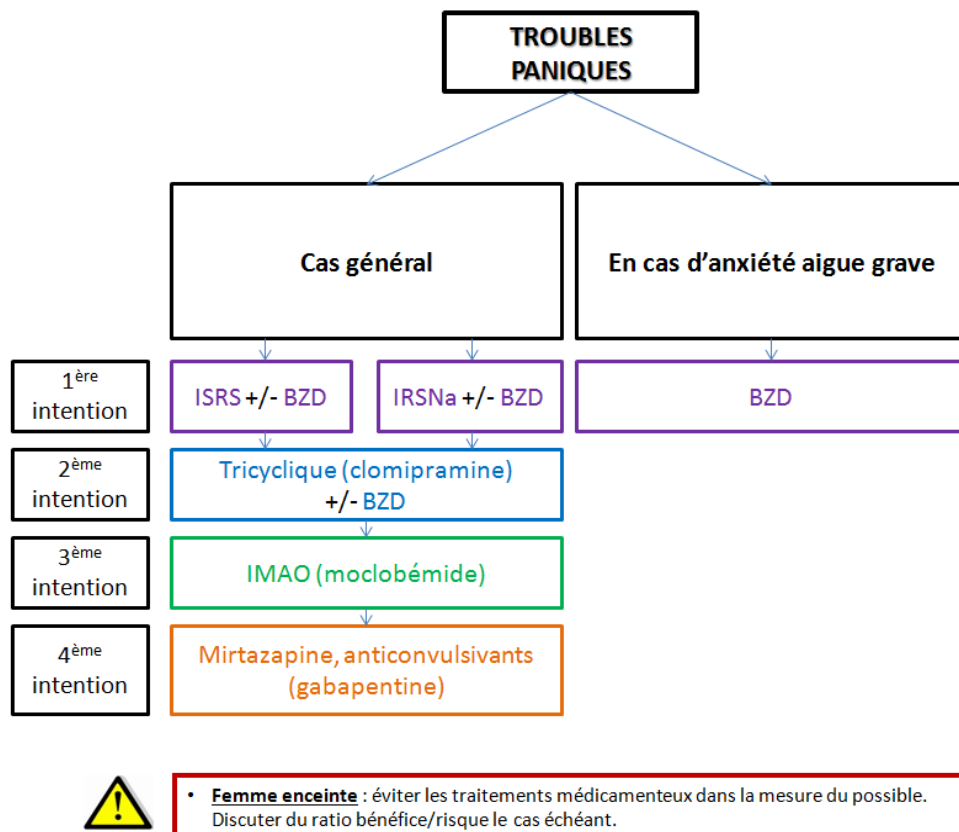
Et en dernière intention, on envisagera la mirtazapine et les antiépileptiques comme la gabapentine (43). En effet, des études ont montré que la mirtazapine est aussi efficace que la

paroxétine dans les TP et que la gabapentine aurait également une certaine efficacité et sureté d'utilisation (44). Ces molécules n'ont pas d'AMM en France pour cette indication.

### 2.4.2. En cas d'anxiété aigue grave

En cas d'anxiété aigue grave, la seule possibilité est de traiter par une BZD, au moment de l'incident. Selon l'ancienne Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), l'alprazolam, le clonazépam et le diazépam peuvent être utilisés car ils induisent une réponse rapide pour de hautes doses, mais ces molécules peuvent induire des risques de dépendance et sont donc à utiliser avec parcimonie (9).

### 2.4.3. Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles paniques



*Schéma 4 : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles paniques*

## 2.5. Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires, tout comme les troubles anxieux généralisés, peuvent être qualifiés de bien des manières, suivant la rapidité avec laquelle les cycles se succèdent, s'il y a présence ou non de manies, de dépression... Ainsi, bien que nous n'utilisions pas cette classification dans le présent travail, il est possible de différencier les troubles bipolaires de type I et II (45). Ces deux types de troubles conduisent à un risque élevé de suicide (46,47).

- Les troubles bipolaires de type I correspondent à une succession d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs, d'où le terme d'épisodes maniaco-dépressifs.
- Les troubles bipolaires de type II correspondent quant à eux aux personnes présentant des épisodes maniaques moins prononcés que les personnes souffrant de troubles bipolaires de type I, à un tel point qu'on peut confondre leur crise avec de la dépression.

Avant de parler plus en détail des différents traitements dont on dispose, nous rappellerons que les antipsychotiques de 2<sup>nd</sup>e génération sont préférés à ceux de 1<sup>ère</sup> génération du fait de leur profil d'effets indésirables (48). De plus, on pourra adjoindre un traitement par BZD, sur une courte durée, afin de palier à la crise durant la mise en place du traitement (11,48). Enfin, pour contrôler une psychose persistante ou éviter des rechutes, on maintiendra le traitement antipsychotique sur une longue durée (48).

### 2.5.1. Premier épisode maniaque ou mixte (48,49)

#### 2.5.1.1. Forme modérée

La forme modérée d'un premier épisode maniaque pourra être traitée par une monothérapie :

- Avec du lithium (50)
- Du valproate de sodium (préféré au lithium, surtout pour les épisodes mixtes, car le lithium serait moins efficace dans la prévention du suicide) (50).
- Un antipsychotique de 2<sup>nd</sup>e génération (comme l'olanzapine par exemple, pour la prévention des épisodes maniaques).

En 2<sup>ème</sup> intention, on utilisera une bithérapie :

- Carbamazépine OU oxcarbazépine (à la place du valproate de sodium, du lithium ou de l'antipsychotique)
- + Ajout d'un antipsychotique, s'il n'y en a pas déjà un de prescrit.

#### 2.5.1.2. Manie sévère, épisodes mixtes

S'il s'agit d'un épisode mixte ou de manies sévères dès le premier épisode, on traitera le patient par une bithérapie d'emblée. En première intention, on donnera (49–51) :

- Lithium + valproate de sodium OU antipsychotique (olanzapine)

Notons que ces bithérapies ont montré une supériorité d'efficacité chez les patients non répondeurs à la monothérapie de lithium ou de valproate de sodium (51–53).

En 2<sup>ème</sup> intention, on utilisera une autre bithérapie, la même que celle utilisée pour les formes modérées (partie 2.4.1.1), mais on remplacera toutefois l'antipsychotique utilisé en 1<sup>ère</sup> intention, par de la quétiapine.

#### 2.5.2. Premier épisode dépressif majeur (48,49)

Dans le cas d'une forme modérée à sévère de troubles bipolaires avec prédominance d'épisodes dépressifs, on proposera une monothérapie en 1<sup>ère</sup> intention (50) :

- Lithium OU Valproate de sodium OU Quétiapine
- Lamotrigine, utilisée en prévention des troubles dépressifs (*Attention : la lamotrigine n'a pas l'AMM dans le traitement des épisodes **aigus** de manies ou de dépression*) (54)

Eventuellement, on aura recours à la bithérapie avec ajout d'un ISRS (paroxétine par exemple). L'antidépresseur, quel qu'il soit, ne sera jamais utilisé seul car il peut être responsable d'épisodes maniaques (46). De plus, les antidépresseurs ne devront pas être utilisés en cas de manies, car ils peuvent être responsables de leur apparition (50).

En deuxième intention, on pourra :

- Faire un changement de la molécule antidépressive
- Utiliser une bithérapie : Lamotrigine + Lithium OU quétapine

En dernière intention, on va différencier les formes modérées d'épisodes dépressifs des formes sévères, puisque la prise en charge ne sera pas la même :

- Forme modérée : changement d'antipsychotique
- Forme sévère : électroconvulsiothérapie<sup>2</sup>

### 2.5.3. Troubles bipolaires à cycles rapides (48)

Avant d'évoquer le traitement des patients présentant des troubles bipolaires à cycles rapides, expliquons d'abord de quoi il s'agit. Il s'agit de patients qui font bien plus d'épisodes de bipolarité que les patients bipolaires classiques. Le seuil a été fixé à plus de 4 épisodes par an. Pour un patient déprimé qui n'a jamais été traité, deux choix thérapeutiques s'offrent au médecin (9,50) :

- Valproate de sodium OU lithium
- Monothérapie de carbamazépine

Cependant, ces traitements ne sont pas toujours suffisants. Dans ce cas, deux possibilités existent :

- L'ajout d'un 2<sup>ème</sup> thymorégulateur OU d'un antipsychotique.

### 2.5.4. Rechutes (50)

Si le patient a déjà été traité de différentes façons mais qu'il rechute, une autre stratégie thérapeutique pourra être mise en place :

- Carbamazépine OU oxcarbazépine  
+ lithium OU valproate de sodium OU antipsychotique tel que l'olanzapine

---

<sup>2</sup> Thérapie visant à provoquer une crise d'épilepsie chez le patient au moyen d'un courant électrique à administration transcrânienne, sous anesthésie générale.



- Ajout d'un antidépresseur OU antipsychotique, OU changement d'antipsychotique s'il est déjà prescrit.

En 2<sup>ème</sup> intention, si la maladie se révèle être réfractaire au traitement, on pourra envisager un traitement par de la clozapine. Tout comme pour le traitement de la schizophrénie, il s'agit d'un traitement de dernière intention.

### 2.5.5. Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles bipolaires

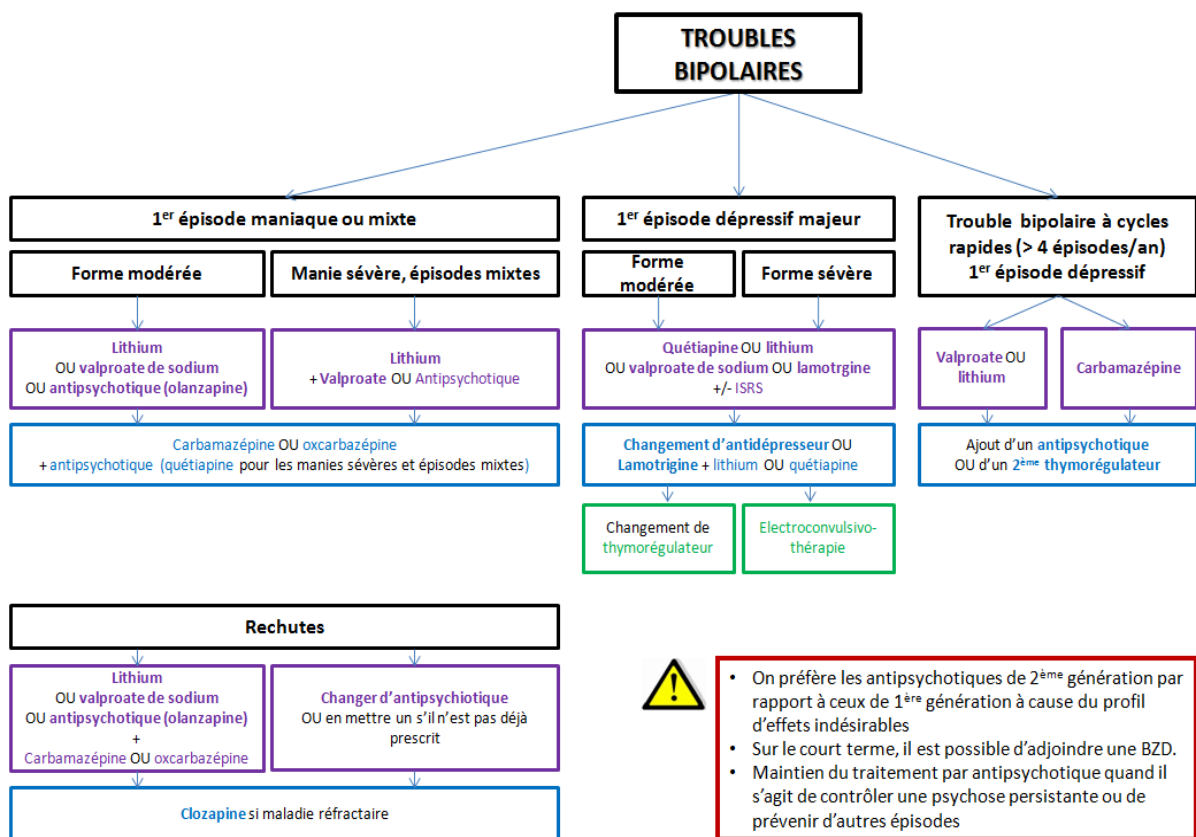


Schéma 5 : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles bipolaires

## 2.6. La schizophrénie

Nous allons à présent parler des personnes qui souffrent de schizophrénie. Nous ne pourrions pas en parler de la même manière que pour la dépression, c'est-à-dire en détaillant les classes particulières de la population. Nous la découperons plutôt en symptômes et

caractéristiques de l'épisode de schizophrénie, puis nous parlerons de quelques cas particuliers pour finir.

Précisons dès à présent, que dans toutes les parties qui vont suivre, le traitement utilisé en cas de résistance aux molécules citées, sera un antipsychotique injectable, à libération prolongée (LP). (55)

### 2.6.1. Premier épisode de schizophrénie

Lors d'un premier épisode de schizophrénie, on se tournera de préférence vers l'olanzapine, puis vers la quétiapine et la rispéridone. En effet, les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération ont démontré un moindre risque de survenue de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives (56).

### 2.6.2. Comportement agressif/idées suicidaires persistantes

Si le patient présente des idées suicidaires persistantes ou bien qu'il est agressif envers lui-même ou son entourage, on préférera initier un traitement par clozapine. Ce choix se justifie par le fait qu'en cas d'échec d'une association de molécules ou bien d'une mauvaise tolérance, c'est la clozapine qui est proposée (57,58).

### 2.6.3. Dyskinésies tardives

Si nous nous intéressons maintenant aux effets indésirables rencontrés par les patients atteints de schizophrénie, nous pouvons nous rendre compte que certains traitements seront à éviter. C'est le cas des antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération et des personnes qui présentent des dyskinésies tardives. Comme pour les personnes agressives ou avec une tendance suicidaire, on orientera plutôt le traitement vers la clozapine, si elles ont déjà eu un traitement antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération auparavant (59).

#### 2.6.4. Sensibilité au syndrome extrapyramidal

Parmi les autres effets indésirables fréquemment rencontrés, on trouve aussi les syndromes pyramidaux. Ces personnes sont traitées comme pour un premier épisode de schizophrénie, c'est-à-dire par des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération qui exposeront moins les patients à ces effets indésirables que les antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> génération. On proposera donc : de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la rispéridone. Concernant la rispéridone, on se limitera toutefois à de faibles dosages (59).

#### 2.6.5. Antécédent d'hyper prolactinémie

Certains patients peuvent rapporter avoir eu des antécédents d'hyperprolactinémie. Dans ce cas, il faudra éviter la rispéridone et l'halopéridol, qui sont particulièrement responsables de ce type d'effets. On traitera donc par olanzapine ou quétiapine, de préférence (59,60).

#### 2.6.6. Antécédent de prise de poids, d'hyperglycémie, d'hyperlipidémie

Enfin, d'autres personnes vont plutôt se plaindre de troubles liés à l'équilibre glycémique ou lipidique du corps, et donc de leur poids. Ce sont des effets indésirables qui ont leur importance, dans le sens où ils sont fréquemment retrouvés lors de traitement par antipsychotiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération (61).

De plus, l'olanzapine et la clozapine exposent les patients à des risques de diabète plus importants que s'ils étaient traités par un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération (61–63). C'est également avec ces molécules que l'on retrouve la plus forte prise de poids (un peu plus de 4 kg). A titre indicatif, la rispéridone et la quétiapine ne provoquent qu'un gain de poids d'environ 2 kg, contre moins de 1 kg pour l'aripiprazole (64). C'est pourquoi, le traitement de référence dans ce cadre, sera plutôt l'aripiprazole.

Il est important de souligner que les enfants et les adolescents seront particulièrement sensibles aux effets métaboliques provoqués par les antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération, et tout spécialement à l'hyperlipidémie et au diabète. Ils seront aussi exposés à des risques plus sérieux de maladies cardiovasculaires que les enfants et adolescents non traités par des antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération (65).

*Tableau 2 : Tableau représentant la prise de poids chez des adultes ou chez des enfants et adolescents, associée à différentes molécules antipsychotiques (64)*

Prise de poids	Prise de poids > 4 kg	Prise de > 2 kg	Prise de poids < 1 kg
Molécules concernées chez les adultes	Olanzapine Clozapine	Risperidone Quétiapine	Aripiprazole
Molécules concernées chez les enfants et adolescents	Aripiprazole >4 kg Risperidone > 5 kg Quétiapine > 6 kg Olanzapine > 8,5 kg		

## 2.6.7. Cas particuliers

### 2.6.7.1. L'enfant et l'adolescent

Pour compléter ce qui a été vu dans le paragraphe précédent avec les troubles métaboliques de l'enfant et de l'adolescent, précisons qu'il faudra toutefois redoubler de vigilance, car si la rispéridone est associée à un gain de poids plus faible, elle aussi responsable de davantage d'effets secondaires neurologiques. Il est également à préciser qu'en plus du gain de poids constaté avec ces molécules, la sédation et les syndromes extrapyramidaux sont fréquents (65,66).

Selon la Food and Drug Administration (FDA), les 4 molécules citées (rispéridone, aripiprazole, quétiapine et olanzapine) ainsi que l'halopéridol, sont approuvées pour traiter les enfants et adolescents de plus de 13 ans. Il est évident que nous aurons plus de réticences à initier un traitement par olanzapine (dû à la prise de poids). (65)

Nous savons également que la clozapine est plus efficace que les autres molécules antipsychotiques de 2<sup>nd</sup>e génération, chez les enfants et chez les adolescents, dans le cadre de traitements réfractaires à des associations de molécules ou lors d'échecs des traitements précédents. Dans ce cas, elle est même plus bénéfique sur les symptômes positifs et négatifs que l'halopéridol ou les fortes doses d'olanzapine (67).

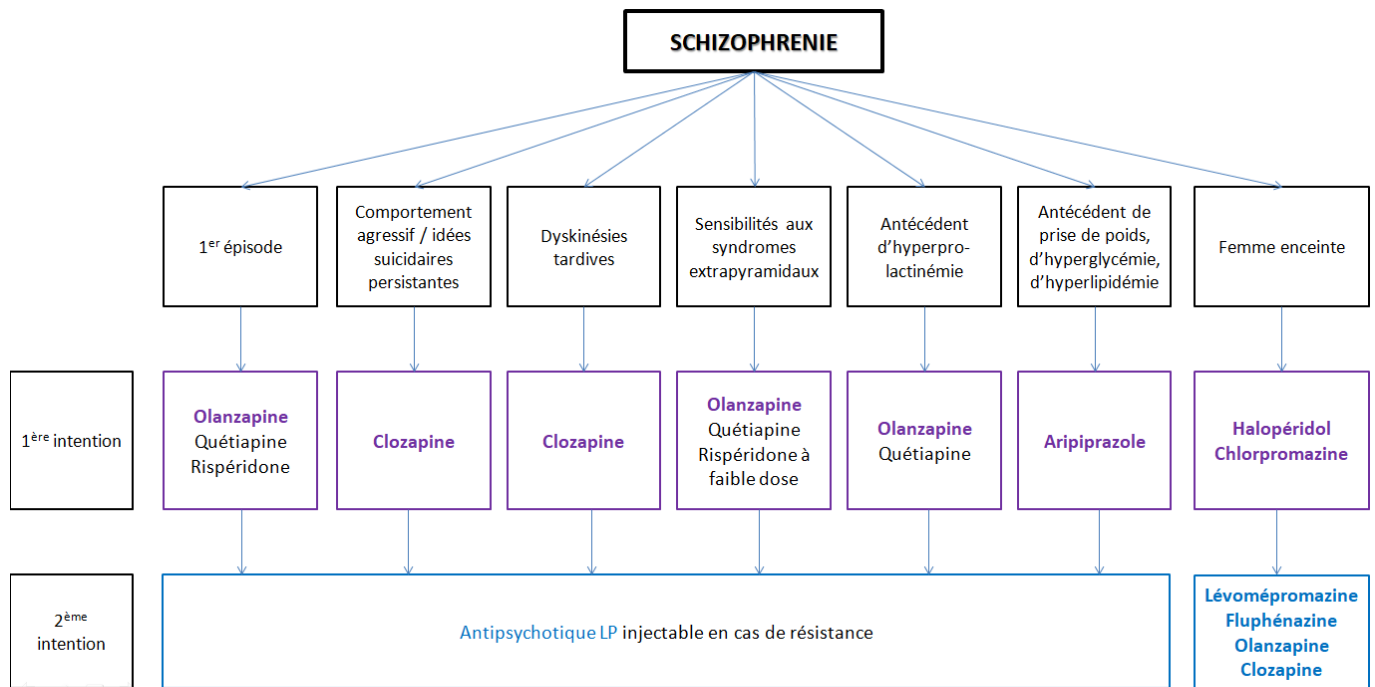
#### 2.6.7.2. La femme enceinte (21,68)

Actuellement, nous ne disposons pas pour la femme enceinte, de données concernant son exposition à toutes les molécules antipsychotiques du marché. Nous savons cependant que certains médicaments sont risqués pour le fœtus, et que d'autres sont a priori possibles, voire envisageables, selon les données rassurantes de grossesses rapportées.

Parmi les molécules possibles, nous avons l'halopéridol HALDOL<sup>®</sup> et la chlorpromazine LARGACTIL<sup>®</sup>. Bien que ces deux médicaments n'exposent pas à des risques de malformations particuliers, l'équipe médicale en charge de la grossesse devra être tenue au courant de ces traitements, et les dosages devront être modérés, surtout en fin de grossesse.

Quatre autres molécules sont envisageables : fluphénazine MODECATE<sup>®</sup>, lévomépromazine NOZINAN<sup>®</sup>, olanzapine ZYPREXA<sup>®</sup> et clozapine LEPONEX<sup>®</sup>. De même, l'équipe médicale devra être informée de la prise de ces traitements. Rappelons toutefois que la clozapine intervient en dernière ligne de traitement, lorsque les autres possibilités ont déjà été envisagées. La clozapine, au contraire des autres molécules évoquées dans cette partie, ne pourra pas être utilisée chez la femme qui allaite, puisque le médicament est excrété dans le lait maternel.

## 2.6.8. Arbre décisionnel utilisable chez les patients souffrant de schizophrénie



*Schéma 6 : Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de schizophrénie*

## 3. Conseil en officine

Nous allons dès à présent aborder les pathologies évoquées sous un angle de vue différent, qui est celui du conseil. En effet, le conseil a toute son importance dans l'acte de dispensation du médicament, puisque c'est grâce à lui que nous aurons la possibilité de donner des informations primordiales et avisées au patient. Ainsi, nous devenons par voie de conséquence, le professionnel à même de prévenir l'iatrogénie liée à la prise de médicament. Nous devenons par la même occasion, un acteur important pour informer les patients :

- Sur les bénéfices et risques liés aux différents modes de vie,
- Sur les conduites qui permettent de conserver une bonne santé, que ce soit au niveau de l'activité physique, de l'alimentation...

### 3.1. Quelques grands réflexes du pharmacien

Avant de parler plus en détail des différents conseils que nous pourrions donner aux patients en fonction des différentes catégories de médicaments dont ils bénéficient, nous évoquerons tout d'abord quelques règles générales de prescription, puis nous expliquerons quelques définitions importantes concernant le syndrome sérotoninergique, l'effet rebond et le syndrome de sevrage, qui sont tous les trois liés à la prise de médicaments.

#### 3.1.1. Règles de prescription générales

Arrêtons-nous tout d'abord sur différentes informations générales concernant la prescription des médicaments en psychiatrie. Nous détaillerons tout d'abord les délais d'action des différentes molécules. Puis nous nous arrêterons sur leur durée de prescription. Enfin, nous terminerons par les modalités d'arrêt de ces prescriptions.

### 3.1.1.1. Délai d'action

Les délais d'action des médicaments sont variables en fonction de leur pharmacologie, leur pharmacodynamie, leur pharmacocinétique. Ainsi, voici un tableau permettant de résumer les différents délais d'action des médicaments que nous avons évoqués au cours des parties précédentes.

*Tableau 3 : Tableau représentant les différents délais d'action des médicaments, en fonction de leur classe pharmacologique*

Classe médicamenteuse		Délai d'action
Antidépresseurs (69,70)		2 à 3 semaines
Antipsychotiques (71)		2 à 6 semaines
Anxiolytiques	Hydroxyzine (72)	15 à 30 minutes
	Buspirone (1,73)	1 à 3 semaines
	BZD (74)	15 minutes à 4 heures
Hypnotiques	BZD (74)	15 minutes
	Anti H1 (75,76)	15 à 30 minutes
Thymorégulateurs	Antiépileptique (77)	Quelques jours à quelques semaines
	Lithium (78)	1 à 3 semaines

Ainsi que nous pouvons le constater, les différentes classes de médicaments en psychiatrie, n'agissent pas selon les mêmes délais. C'est sont ces délais qui vont conditionner les conditions de prescription pour un patient. Sachant qu'un antidépresseur ou un antipsychotique va avoir un effet optimal après 2 à 3 ou 2 à 6 semaines, les médecins prescriront souvent des molécules d'action plus rapide, de façon concomitante. C'est le cas des anxiolytiques et des hypnotiques, qui vont permettre de palier à ce délai d'apparition de l'effet antidépresseur ou antipsychotique.



### 3.1.1.2. Durée de prescription

Voici maintenant les durées de prescription recommandées pour ces mêmes médicaments. En rouge, figurent les durées maximales réglementaires pour certaines familles de médicaments bien particuliers.

*Tableau 4 : Tableau représentant les différentes durées de prescription des médicaments, en fonction de leur classe pharmacologique*

Classe médicamenteuse		Durée de prescription
Antidépresseurs (69)		1 à 6 mois
Antipsychotiques (69)		De 1 an à plusieurs années
Anxiolytiques	Hydroxyzine (79)	Courte durée
	Buspirone (80)	12 semaines
	BZD (29)	12 semaines (4 pour le clorazépate)
Hypnotiques	BZD (29)	4 semaines (2 pour le flunitrazépan)
	Anti H1 (81)	Courte durée
Thymorégulateurs (49)	Antiépileptique	Des années
	Lithium	A vie

Etant donné que nous avons pu voir dans la partie ci-dessus que les molécules n'ont pas les mêmes délais d'action, il devient évident que les modalités de prescriptions ne seront pas identiques pour chacune d'entre elles.

Nous comprenons alors aisément que les antidépresseurs devront être prescrits au minimum sur une durée de 1 mois puisqu'il ne nous est pas possible de voir l'effet optimal de la molécule avant 2 ou 3 semaines d'administration médicamenteuse. Ajoutons que les antidépresseurs sont prescrits pour une durée de 6 mois, arrêt progressif inclus, mais que ces

médicaments sont dans presque tous les cas prolongés de par leur efficacité et pour éviter des rechutes chez les patients.

Concernant les antipsychotiques, ils sont prescrits à vie, du moment où ils sont bien tolérés par les patients. Nous ne pouvons pas guérir une personne qui souffre de schizophrénie, d'où le fait que le traitement devra être poursuivi à vie.

Pour ce qui est des anxiolytiques et des hypnotiques, la durée la plus courte possible est préconisée. Des durées réglementaires ont été établies, afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'un traitement de soutien, le temps que la molécule principale (antidépresseur, neuroleptique...) puisse agir.

Ainsi, un traitement par buspirone ou par BZD anxiolytique ne devra pas excéder 12 semaines. Une BZD anxiolytique voit toutefois sa durée de prescription raccourcie : il s'agit du clorazépate, dont la durée est limitée à 4 semaines de prescription.

Pour les médicaments hypnotiques, les durées de prescription sont semblables à celle des hypnotiques. On prescrira donc ces médicaments pour la durée la plus courte possible, cette durée ne devant pas excéder 4 semaines pour les BZD et 2 semaines pour le flunitrazépam.

Enfin, si nous considérons les médicaments thymorégulateurs, il s'agit de médicaments prescrits pendant des années, voire à vie, lorsqu'ils sont bien tolérés. En effet, tout comme pour la schizophrénie, on ne guérit pas des troubles bipolaires.

### 3.1.1.3. Arrêt de prescription

Lorsque l'arrêt de prescription est envisageable (ce qui est rare pour les antipsychotiques et les thymorégulateurs), elle se fait de manière progressive pour la plupart de ces médicaments, ce qui permet d'éviter le syndrome de sevrage ainsi que l'effet rebond de la maladie (24,26,69). C'est le cas des médicaments antidépresseurs, antipsychotiques et thymorégulateurs. Une exception existe toutefois dans le cadre du syndrome malin des

neuroleptiques, où l'arrêt doit se faire de façon immédiate. Une partie est consacrée à ce syndrome, dans les prochaines pages.

Si l'on prend désormais les anxiolytiques et les BZD utilisées pour palier à la mise en place d'un traitement antidépresseur par exemple, l'arrêt doit se faire de la manière la plus rapide possible, afin de limiter au maximum les phénomènes de dépendance (69). Afin d'éviter l'apparition d'une dépendance qui rendrait cet arrêt difficile, la prescription doit donc être limitée à une courte période de temps. Si la dépendance est déjà présente, on tentera un arrêt progressif de la molécule, au profit d'une autre molécule moins nocive.

### 3.1.2. Règles de prescription particulières

Afin de compléter les règles de prescription générales que nous venons de définir, parlons à présent de quelques règles de prescription qui sont particulières à certains médicaments.

#### 3.1.2.1. Clozapine (82)

La clozapine est une molécule à prescription initiale hospitalière (PIH), annuelle, et réservée aux médecins psychiatres, neurologues ou gériatres. La prescription doit être renouvelée tous les mois, par un spécialiste (83).

Cette molécule n'étant pas sans risque pour la santé du patient, la mise en place du traitement est soumise à certaines conditions et elle nécessite d'un suivi rigoureux. Durant les 18 premières semaines, on contrôlera hebdomadairement :

- Le nombre de globules blancs (GB)
- Le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN)

Par la suite, ce contrôle s'effectuera de manière mensuelle.

Ces informations sont reportées sur l'ordonnance, où le médecin précise la date et les valeurs de la numération de formule leucocytaire, qui doivent être correctes pour une

prescription de clozapine. La prescription doit être rédigée dans les 10 jours qui suivent la mesure de la numération de formule leucocytaire. Par la même occasion, le prescripteur initial se voit remettre un carnet de suivi par un pharmacien hospitalier, dans lequel il doit remplir certaines informations de suivi, dont les valeurs évoquées précédemment, la numération de formule sanguine (NFS), un électrocardiogramme (ECG).

Il est à noter qu'un groupe de travail de l'ANSM s'est réuni en 2015 pour discuter de la nécessité de garder la PIH, et pour recommander un assouplissement des règles de prescription de cette molécule. L'avis recueilli à l'unanimité à l'issue de cette discussion est qu'il faut supprimer la PIH, au profit de la prescription réservée aux psychiatres, gériatres et neurologues. En effet, des contrôles sont régulièrement effectués pour permettre la prescription de clozapine et l'ensemble des médecins connaît bien les risques d'agranulocytose qui sont susceptibles d'apparaître. Enfin, les pharmaciens doivent vérifier que ces contrôles ont bien été effectués avant de réaliser la dispensation (84).

Lors du renouvellement de son ordonnance, le patient doit présenter la PIH de moins d'un an et la nouvelle ordonnance.

Du fait de la surveillance continue des effets du médicament sur les leucocytes, on sera particulièrement vigilant face aux signes de surdosage :

- Hallucinations, convulsions, symptômes extrapyramidaux,
- Mydriase, vision floue,
- Hypotension, tachycardie,
- Somnolence, dépression respiratoire, coma.

### 3.1.2.2. Valproate de sodium (85)

Ce médicament, comme la clozapine, est soumis à une PIH annuelle réservée aux neurologues, psychiatres et pédiatres. Le renouvellement est mensuel et peut être réalisé par tout autre médecin (86).

De plus, suite à la nouvelle réglementation concernant les femmes en âge de procréer, un formulaire d'accord de soin « épisode maniaque du trouble bipolaire » est préalablement

recueilli pour ces femmes. Cet accord de soin et la brochure d'informations stipulent qu'elles ont été informées sur les risques de malformation durant une grossesse, et que leur consentement est éclairé (87,88). Pour se faire, il faut que la patiente bénéficie d'une contraception efficace, par voie orale. De plus, un test de grossesse plasmatique mensuel est recommandé afin de s'assurer de l'absence de grossesse.

Une carte est également remise à la patiente, pour lui rappeler le risque d'être enceinte pendant la prise de ce médicament (89).

Le rôle du pharmacien est donc de vérifier l'absence de grossesse, la présence de l'accord de soin, et de la PIH s'il s'agit d'une ordonnance renouvelée.

Pour les hommes, la démarche est plus simple et il n'y a pas de restriction de prescription. Rappelons néanmoins les risques inhérents à la prise de valproate durant la conception. Les risques sont surtout évoqués pour le fœtus (90) :

- Mauvaise fermeture du tube neural pouvant être responsable d'un spina bifida
- Autres anomalies de formation (faciales, cardiovasculaires, rénales, génitales...)
- Retards de développement et troubles du spectre de l'autisme<sup>3</sup>

Il faut également évoquer le risque hépatique encouru lors de la prise de valproate. Ainsi, un contrôle hépatique sera effectué à l'instauration du traitement, mais aussi durant les six premiers mois de traitement, plus particulièrement chez les patients à risque (92).

### 3.1.2.3. Carbamazépine

La carbamazépine est un médicament qui peut, comme le valproate de sodium, être utilisé en cas d'épilepsie. Mais nous nous concentrerons sur son utilisation chez les patients

---

<sup>3</sup> Trouble du spectre de l'autisme : différentes caractéristiques doivent être présentes pour pouvoir évoquer un trouble du spectre de l'autisme, plus communément nommé « autisme ». Les trois problèmes suivants doivent apparaître (91) :

- Des troubles graves de la communication
- Des atteintes neurosensorielles, qui touchent les cinq sens
- Une impossibilité à se sociabiliser

qui souffrent de troubles bipolaires, pour la prévention des rechutes. Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite<sup>4</sup>.

A la différence des deux médicaments évoqués auparavant, la carbamazépine ne nécessite pas de PIH, et sa prescription n'est pas restreinte. Cependant, un certain nombre de contrôles sont à effectuer, aussi bien avant, qu'après l'instauration du traitement.

*Tableau 5 : Tableau présentant les différents examens ou surveillances à effectuer avant et/ou pendant la mise en place d'un traitement par carbamazépine (94,95)*

Moment du contrôle	Surveillance ou examen à effectuer
Avant la mise en place du traitement	Vérification de l'ionogramme plasmatique : bilan biologique avec dosage des électrolytes
	Vérification de la formule sanguine : hémogramme et plaquettes
Avant la mise en place du traitement et pendant le traitement	Tests biologiques, surtout si : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'affection hépatique</li> <li>- Personne âgée</li> </ul>
Après la mise en place du traitement	Surveillance clinique
	Surveillance de l'état psychique : majoration des idées et comportements suicidaires
	Surveillance de la formule sanguine : NFS

Si les données mesurées ne correspondent pas à celles attendues, le médecin devra réévaluer le bénéfice de ce médicament.

<sup>4</sup> Un médicament est dit à « marge thérapeutique étroite » lorsque de faibles différences de dose ou de concentration entraînent une différence d'efficacité ou de sécurité. Dans ce cas, la concentration toxique est proche de la concentration efficace. Pour limiter les risques toxiques, il faudra alors réduire l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence, ce qui conduit à réaliser des dosages sanguins de la molécule utilisée (93).

### 3.1.2.4. Lithium

Pour parler du lithium, il faut d'abord préciser qu'il s'agit aussi d'un médicament à marge thérapeutique étroite. Comme pour la carbamazépine, on effectuera un certain nombre de contrôle avant la mise en place du traitement, mais aussi pendant.

*Tableau 6 : Tableau présentant les différents examens ou surveillances à effectuer avant et/ou pendant la mise place d'un traitement par lithium (95,96)*

Moment du contrôle	Surveillance ou examen à effectuer
Avant la mise en place du traitement	Electroencéphalogramme (EEG)
	Vérification de la NFS
	Vérification de la glycémie à jeun
	Vérification de l'absence de grossesse
Avant la mise en place du traitement et pendant le traitement	ECG
	Ionogramme sanguin : <ul style="list-style-type: none"><li>- Calcémie</li><li>- Apports sodés</li></ul>
	Surveillance de la fonction rénale : <ul style="list-style-type: none"><li>- Créatininémie</li><li>- Clairance de la créatinine</li><li>- Protéïnurie</li></ul>
	Surveillance de la thyroïde : <ul style="list-style-type: none"><li>- Hormone thyroïdienne (HT)</li><li>- Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)</li></ul>
Après la mise en place du traitement	Lithémie
	Surveillance du poids

Il faut bien distinguer deux spécialités : TERALITHE<sup>®</sup> et TERALITHE 400 LP<sup>®</sup>. La mesure de la lithémie ne s'effectue pas au même instant de la journée pour ces deux spécialités. Pour que la lithémie soit comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/l, il faut :

- Prendre la mesure le matin pour TERALITHE<sup>®</sup>

- Prendre la mesure le soir pour TERALITHE 400 LP<sup>®</sup>. Si toutefois la mesure devait être réalisée le matin, il faut alors que la lithiémie soit comprise entre 0,8 et 1,2 mEq/l (97).

### 3.1.3. Savoir reconnaître un syndrome sérotoninergique

Commençons tous d'abord par définir le syndrome sérotoninergique. Il s'agit d'un ensemble de symptômes, dus à la présence massive de sérotonine dans l'organisme. Ces symptômes sont de natures diverses et variées (10,70,98) :

- Psychiques : agitation, confusion, hypomanie, coma
- Végétatifs : hypo ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, frissons, sueurs
- Moteur : myoclonies, tremblements, hyper-réflexie, rigidité, hyperactivité
- Digestifs : diarrhées

Différents médicaments peuvent être impliqués dans ce syndrome et nous en donnons une liste non exhaustive, ci-dessous. Il est important de savoir que, plus un patient prendra de substances susceptibles de modifier l'équilibre de la sérotonine, plus il présentera de risques de déclarer un syndrome sérotoninergique. Et qui, mieux que le pharmacien, pour repérer ces symptômes ? En effet, en tant que pharmaciens, nous sommes les acteurs de proximité les mieux placés pour effectuer ce repérage. Le patient ne consulte pas nécessairement son ou ses médecins tous les mois. De plus, les patients ne prennent pas toujours rendez-vous chez leur médecin pour lui parler de leurs effets indésirables : les files d'attente sont excessives et les rendez-vous parfois longs à obtenir. En revanche, le patient pourra facilement se rendre chez son pharmacien, à l'occasion du renouvellement mensuel de ses médicaments par exemple.

Voici donc quelques médicaments susceptibles de provoquer un syndrome sérotoninergique (98,99) :

- ISRS : fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline (10)...
- IMAO
- Hydroxyzine
- Antiépileptiques : valproate de sodium
- Analgésiques : fentanyl, tramadol...



- Antiémétiques : ondansétron, métoclopramide...
- Antimigraineux : sumatriptan
- Opiacés : dextrométhorphan, péthidine (70)...
- Lithium...

A ces médicaments, il ne faut pas oublier d'ajouter les autres substances qui peuvent intervenir dans ce syndrome, telles que :

- Les drogues : ecstasy, LSD...
- Les plantes : ginseng...
- Le tryptophane...

Si nous rappelons ce qu'il convient de faire pour empêcher au maximum l'apparition d'un syndrome sérotoninergique, nous avons alors les axes sur lesquels le pharmacien doit être vigilant lors de la dispensation des médicaments (10) :

- Eviter de prescrire deux médicaments pro-sérotoninergiques
- Délai de deux semaines entre les prescriptions d'IMAO et d'ISRS ou IRSNa.

#### 3.1.4. Savoir différencier un effet rebond d'un syndrome de sevrage

Afin d'expliquer la différence entre ces deux notions, nous en donnerons tout d'abord une définition, tirée de la HAS (100).

On caractérise l'effet rebond par l'apparition de signes cliniques antérieurs au traitement, contrôlés lors de ce traitement, et qui réapparaissent de façon plus intense après son arrêt. Cet effet rebond se définit par exemple dans le cas des BZD ou des bétabloquants. Il faut 1 à 3 semaines pour que cet effet disparaisse avec les BZD (101).

Le syndrome de sevrage se définit quant à lui comme l'ensemble des symptômes qui apparaissent suite à l'arrêt ou à la diminution d'une substance. Ce syndrome est responsable d'une souffrance importante et a des retentissements sociaux ou professionnels. Il peut apparaître lors d'une réduction de posologie d'un médicament antidépresseur par exemple

(101), d'une BZD (29). Il est également connu pour se manifester lors de l'arrêt de molécules opiacées. Il peut se caractériser par (10,101,102) :

- Des acouphènes,
- Des paresthésies,
- De l'hypersensibilité aux sons, à la lumière,
- Des nausées, des sensations vertigineuses,
- De l'insomnie, des cauchemars,
- Des troubles anxieux, de l'irritabilité...

Ce syndrome se déroule sur une période de 5 à 7 jours, pour le syndrome de sevrage aux opiacés (102).

## 3.2. Présence de comorbidités

Nous allons à présent évoquer le conseil à l'officine en psychiatrie selon un angle différent : celui des patients qui présentent des comorbidités, en plus de leur pathologie psychiatrique. Nous parlerons tout d'abord des personnes qui présentent des problèmes cardiaques. Puis nous détaillerons le cas du diabète. Un autre problème qui est parfois oublié est celui de l'apnée du sommeil. Enfin, nous terminerons par la consommation de stupéfiants.

### 3.2.1. Problèmes cardiaques

#### 3.2.1.1. Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques

Etant donné la prévalence des troubles psychiatriques et celle des problèmes cardiaques, nous sommes régulièrement confrontés en pharmacie, à des patients qui présentent ces deux types de pathologie.

De plus, de nombreux effets indésirables de type cardiaque sont susceptibles d'interagir avec les différents médicaments de la sphère psychiatrique. Ainsi, nous avons évoqué dans le paragraphe concernant la dépression, que la vigilance est de mise lorsqu'il s'agit aussi d'une personne insuffisante cardiaque. En effet, selon une étude nationale

suédoise, le risque torsadogène du plus important au plus faible, pour les antidépresseurs courants, est le suivant (103) :

Mirtazapine > Citalopram > Sertraline > Amitriptyline

Nous avons aussi constaté que les ISRS, la miansérine et les tricycliques exposent à un risque d'insuffisance cardiaque. Ajoutons qu'avec les IRSNa, le patient est davantage exposé aux risques d'hypertension. Les tricycliques prédisposent quand à eux au phénomène d'hypotension (10). Les IMAO peuvent provoquer hypertension ou hypotension.

Après les antidépresseurs, il convient aussi de parler des antipsychotiques, qui sont pour certains, responsables de l'augmentation de l'intervalle QT cardiaque. Parmi les médicaments incriminés, on compte l'halopéridol (104), la lévomépromazine et la chlorpromazine en IV (105). Ces médicaments nécessitent avant leur prescription, un ionogramme et un ECG. A l'officine, nous pouvons nous assurer de ces mesures. Il est également possible de faire une mesure du pouls et de la tension artérielle du patient, puisqu'une bradycardie inférieure à 50 battements de cœur par minute est un facteur de risque de torsade de pointe (106).

Selon la même étude nationale suédoise citée ci-dessus, voici comment nous pouvons classer par risque torsadogène décroissant, les antipsychotiques suivants (103) :

Phénothiazines (107) et Halopéridol > Risperidone > Olanzapine > Quétiapine

Selon une autre étude, d'autres molécules présentent les critères nécessaires à les inclure dans la liste des torsadogènes forts. Il s'agit de des 4 molécules citées précédemment, auxquelles ont ajoutée la cyamémazine, l'amisulpride, la chlorpromazine et la clozapine (107–109).

Pour ce qui est des anxiolytiques, d'après l'ANSM, rappelons que l'hydroxyzine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT (110). De plus, ajoutons que plusieurs médicaments sont susceptibles de provoquer cet allongement (111) :

- En psychiatrie : citalopram, escitalopram, halopéridol, méthadone...
- En cardiologie : amiodarone et sotalol

Cette liste de médicaments n'est pas exhaustive. Il faut en effet se rappeler que beaucoup d'autres médicaments peuvent agir sur la sphère cardiaque :

- Les macrolides (érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine)
- Les antipaludéens (hydroxychloroquine, méfloquine)
- Les antifongiques

Si nous prenons le cas d'un patient qui présente des problèmes cardiaques, il s'agit bien souvent d'un patient qui prend des médicaments diurétiques. D'autre part, nous sommes également confrontés aux personnes âgées dont le problème de déshydratation est récurrent (112). Nous comprenons ainsi aisément les risques encourus par ces patients, puisque l'hypotension qui en découlera sera majorée.

Il est à noter que certains médicaments peuvent avoir pour effet indésirable, une dépression. C'est le cas de certains médicaments antihypertenseurs centraux, tels le TENSIONORME<sup>®</sup>, ou bien la clonidine CATAPRESSAN<sup>®</sup> dont les effets sont proches de ceux de la dépression (10).

#### 3.2.1.2. Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et de problèmes cardiaques

Lorsqu'un patient présente ces deux types de pathologies, différents conseils pourront leur être donnés par leur pharmacien, en vue d'optimiser leur traitement. Tout d'abord, le pharmacien devra être particulièrement vigilant aux associations présentées dans le tableau 7. Cette liste n'est cependant pas exhaustive et le pharmacien doit également être vigilant aux autres associations risquées, comme celles expliquées après le tableau dans l'encart « Attention ».

*Tableau 7 : Tableau représentant les différents risques liés à l'association de médicaments de psychiatrie et de cardiologie, ainsi que les consignes pour le pharmacien*

Médicaments de psychiatrie	Médicament de cardiologie ou pathologie cardiaque	Risque lié à l'association des deux colonnes précédentes	Vérifications et consignes pour le pharmacien
ISRS Tricycliques Hydroxyzine	Pathologie cardiaque	Allongement de l'intervalle QT et risque de torsade de pointe	Vérifier s'il n'est pas possible de remplacer l'un des médicaments torsadogènes par une autre molécule, puis appel au médecin
ISRS Tricycliques Antipsychotiques	Insuffisance cardiaque	Risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante	S'assurer de l'absence de décompensation cardiaque
IRSNa IMAO	Hypertension artérielle	Potentialisation de l'hypertension artérielle	Donner au patient les conseils pour un bon contrôle de l'hypertension
Tricycliques IMAO Neuroleptiques Opiacés	Hypotension artérielle	Potentialisation de l'hypotension	Donner au patient les conseils pour un bon contrôle de l'hypotension

Attention :

- *L'association d'un anti-infectieux avec un médicament de la sphère cardiaque peut être l'origine d'un allongement de l'intervalle QT et donc de torsades de pointe.*
- *Lorsqu'un patient prend un médicament tricyclique ou un IMAO, il faudra lui conseiller d'être particulièrement vigilant à la déshydratation.*

### 3.2.1.3. Conseils pour le contrôle de la tension

#### 3.2.1.3.1. Contrôle de l'hypotension

Avant d'aborder de quelle façon on peut prévenir l'hypotension, il faut s'assurer que le patient connaisse bien les signes d'hypotension :

- Vertiges, étourdissements, évanouissements
- Maux de tête
- Troubles visuels
- Nausées
- Tachycardie
- Pâleur...

Puis, afin d'éviter les problèmes de tension, on redonnera au patient des conseils qu'il doit normalement avoir déjà entendu. Il faudra davantage insister sur ces critères, puisqu'il existe une co-morbidité avec les médicaments qu'il prend. Pour l'hypotension, on insistera donc sur les points suivants (112) :

- Se lever en deux temps. Commencer par s'asseoir un instant sur son lit, et se lever ensuite. Pour faciliter le lever, la tête de lit peut être surélevée.
- Bien boire tout au long de la journée, pour éviter la déshydratation (au moins 1,5 litre)
- Eviter les environnements chauds qui dilatent les veines et conduisent à la stase veineuse
- Décroiser les jambes en position assise pour favoriser le retour veineux
- Porter des chaussettes ou des bas de compression qui permettent également de favoriser le retour veineux
- Eviter de :
  - o Consommer de l'alcool
  - o Consommer des anxiolytiques qui favorisent les chutes (si possible)
  - o Resaler les plats
  - o Boire des eaux très minérales (eau de Vichy)
- Perdre du poids en cas de nécessité
- Pratiquer une activité physique régulière, de type natation ou marche.

### 3.2.1.3.2. Contrôle de l'hypertension

De même que pour l'hypotension, le pharmacien doit vérifier que le patient connaisse les signes d'hypertension, dès lors qu'il est traité pour une maladie cardiovasculaire, et davantage encore s'il est également traité par un médicament de psychiatrie susceptible de potentialiser les effets des médicaments de la sphère cardiaque.

- Des difficultés d'endormissement
- Une irritabilité
- Des acouphènes
- Des maux de tête
- Des vertiges...

Maintenant, nous allons nous arrêter sur les conseils que le pharmacien peut donner à ces patients afin de réaliser un bon contrôle de son hypertension :

- Conseiller l'arrêt du tabac chez les patients fumeurs
- Contrôler l'anxiété et les troubles du sommeil
- Eviter de :
  - o Consommer de l'alcool
  - o Consommer de la réglisse
  - o Resaler les plats (maximum 6 g de sel par jour)
  - o Boire des eaux gazeuses qui sont riches en sodium
  - o Manger des graisses saturées qui contiennent des oméga-6 (viandes, fromages gras, lait entier, crème fraîche)
- Consommer du poisson gras plusieurs fois par semaine (saumon, sardine, maquereau) afin de faire un apport suffisant en oméga-3
- Perdre du poids en cas de nécessité
- Pratiquer une activité physique régulière comme de la marche par exemple

## 3.2.2. Diabète

### 3.2.2.1. Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques

Après avoir détaillé un peu les comorbidités cardiaques, nous parlerons du diabète, qui touche également un grand nombre de personnes en France. Effectivement, nous savons que les personnes diabétiques doivent particulièrement surveiller leur poids. Il se trouve que parmi les médicaments antidépresseurs, certains entraînent une prise de poids. C'est pourquoi il faudra avoir une surveillance particulière vis-à-vis des personnes qui présentent ces caractéristiques. Presque tous les antidépresseurs sont concernés (113,114) :

- Les ISRS (surtout la paroxétine)
- Les antidépresseurs tricycliques (surtout l'amitriptyline)
- Les IRSNa
- Les IMAO (10)
- Les autres antidépresseurs (miansérine, mirtazapine, tianeptine...)

L'association des ISRS et des antidépresseurs tricycliques entraîne un risque majoré d'apparition d'un diabète, même lorsque les facteurs de risque du diabète sont bien contrôlés (113). La dépression est donc un facteur de risque de diabète.

Les antipsychotiques sont également tous concernés puisqu'ils sont responsables de nombreux syndromes métaboliques et de prise de poids (106,115). Or, le syndrome métabolique multiplie par cinq le risque de développer un diabète sucré et par deux le risque de maladie cardiovasculaire dans les cinq à dix années qui suivent (116). Nous avons évoqué dans la partie concernant la schizophrénie, les différents gains de poids associés aux différents antipsychotiques. Ainsi, la prévention de la prise de poids est indispensable pour les personnes traitées par antipsychotiques afin d'éviter l'apparition d'un diabète mais encore plus particulièrement chez les personnes qui sont déjà diabétiques (114,115).

La carbamazépine, le lithium et le valproate de sodium sont également responsables d'une augmentation du risque de diabète (114,117).



### 3.2.2.2. Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et de diabète

Nous venons d'évoquer les risques d'apparition de diabète ou d'hypoglycémie en présence de certains médicaments. Dans un paragraphe précédent, nous avons évoqué les liens entre maladies psychiatrique et cardiovasculaire. Ci-dessus, nous avons évoqué les liens entre maladie psychiatrique et diabète. Nous allons donc aussi insister sur les liens entre diabète et maladies cardiovasculaires, que nous schématiserons ci-dessous.

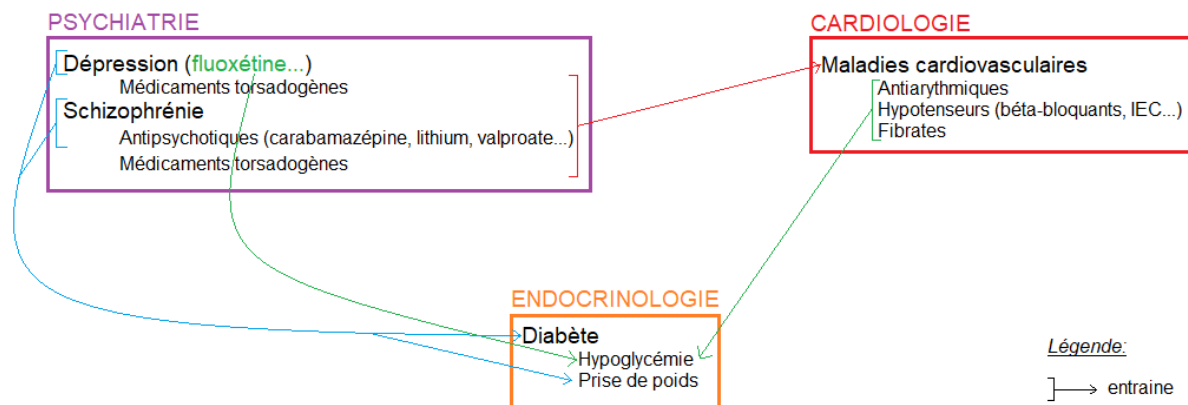


Schéma 7 : Schéma représentant les différents liens entre psychiatrie, cardiologie et diabète

Le diabète est donc en lien avec la cardiologie et la psychiatrie. Le pharmacien doit avoir un regard critique dès lors que deux de ces familles de médicaments se présentent pour un même patient. Par ailleurs, le patient diabétique doit être à même de reconnaître les signes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie. Dans ce contexte, le pharmacien doit s'assurer que le patient saura les différencier des signes d'hypotension.

Prenons l'exemple d'un patient traité par un antidépresseur tricyclique et par des antidiabétiques. Ce patient souffre subitement de vertiges, de tremblements et accuse une grande fatigue. Ce patient souffre-t-il d'hypoglycémie, d'hypotension ou d'hypertension ? Cet exemple nous montre la nécessité de bien différencier les différents syndromes les uns des autres.

### 3.2.2.3. Conseils pour reconnaître les symptômes d'hyper/hypoglycémie

#### 3.2.2.3.1. Contrôle de l'hypoglycémie

Parmi les différents symptômes d'hypoglycémie qu'un patient peut reconnaître, nous avons classiquement :

- Une asthénie
- Des céphalées
- Une difficulté à se concentrer, somnolence
- Palpitations
- Les symptômes représentés sur la figure 1, ci-dessous...



*Figure 1 : Les symptômes de l'hypoglycémie (118)*

Dès que le patient est en mesure de reconnaître qu'il présente des symptômes d'hypoglycémie, il faut qu'il connaisse la conduite à tenir. Dès lors, il doit réaliser une mesure de sa glycémie. En fonction du résultat obtenu, il devra se re-sucrer. Au bout de 15 minutes de repos, il doit faire une nouvelle mesure de la glycémie. Le patient devra se re-sucrer jusqu'à ce que sa glycémie s'équilibre. Si le patient est inconscient, un membre de son entourage devra lui injecter du glucagon, qui doit toujours suivre le patient diabétique.

A l'issue de cet épisode d'hypoglycémie, il est important que le patient identifie les facteurs qui l'ont conduit à cet événement. S'agit-il d'un problème dans la prise de ses médicaments ? D'un mauvais équilibre de son alimentation ? A-t'il fait un effort trop important ?... Répondre à ces questions lui permettra d'éviter un nouvel incident dans l'avenir.

### 3.2.2.3.2. Contrôle de l'hyperglycémie

Si nous considérons à présent les symptômes d'hyperglycémie, voici les principaux signes susceptibles d'être reconnus :

- Langue sèche
- Hyperthermie
- Nausées, vomissements
- Amaigrissement malgré conservation de l'appétit
- Les symptômes représentés sur la figure 2, ci-dessous...



*Figure 2 : Les signes de l'hyperglycémie (119)*

En cas d'hyperglycémie, il n'y a rien d'autre à faire que de prendre le traitement par insuline s'il s'agit du traitement du patient. Il faut toutefois être vigilant si le patient présente une fièvre, une confusion ou des signes de déshydratation : il s'agit d'une situation d'urgence qui nécessite une consultation. La présence de corps cétoniques dans les urines pourra également être vérifiée. Comme pour l'hypoglycémie, il faut chercher la cause de cet épisode : manque d'exercice physique ? Apport trop important en glucides ? Erreur de prise médicamenteuse ?...

### 3.2.3. Apnée du sommeil

#### 3.2.3.1. Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques

Bien que cela soit aujourd'hui peu pris en compte, car il s'agit d'un domaine peu connu, nous allons évoquer l'apnée du sommeil en tant que comorbidité psychiatrique. En effet, des études montrent désormais des corrélations entre apnée du sommeil et (120,121) :

- Médicaments antidépresseurs. Une étude montre que 20% des patients dépressifs peuvent présenter des troubles d'apnée du sommeil et vice versa.
- Troubles de l'humeur
- Médicaments antipsychotiques (122)
- Benzodiazépines ou médicaments relaxants musculaires (123)

Il a également été démontré grâce à ces études, que certains indices permettent de diagnostiquer plus aisément ces troubles respiratoires nocturnes. Parmi ces critères, on retrouve (120) :

- L'indice de masse corporelle (IMC)
- L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAMD)
- L'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Ces critères restent tous du domaine du diagnostic, donc en lien avec les médecins. Cependant, nous avons tout de même un rôle à jouer en tant que pharmacien, puisque nous pouvons voir l'évolution du patient et que nous sommes les professionnels de santé les plus à même de donner l'alerte et de recommander une consultation lorsque celle-ci s'impose.

Cette pathologie concerne en particulier les personnes âgées : 40% des sujets de plus de 70 ans en seraient atteints (1).

Les personnes dépressives ont plus de risques de développer de l'apnée du sommeil, mais des études ont également montré la relation inverse : les patients qui souffrent d'apnée du sommeil grave, ont plus de risques de faire une dépression, de par la moindre qualité de leur sommeil (123,124). Il faut tout de même relativiser ces données puisque la dépression rencontrée chez les personnes qui font de l'apnée du sommeil reste surtout liée à la gravité de leurs symptômes : le sommeil est de moindre qualité et fractionné par la mauvaise respiration (121–123).

Par ailleurs, la sérotonine aurait une action sur la dilatation des voies respiratoires supérieures, ce qui nous permettra peut-être à l'avenir d'établir une relation évidente entre apnée du sommeil et dépression (123). Une étude a été menée chez des souris dans ce domaine. Elle a pu montrer que les souris déficientes en Monoamine Oxydase A ou avec un taux accru de sérotonine, sont plus sujettes aux syndromes d'apnée du sommeil. L'équivalence de cette assertion chez l'homme reste toutefois à démontrer (125), même si quelques études montrent que les ISRS améliorent les indices relatifs à l'apnée du sommeil (121).

Selon une méta-analyse, la fréquence de survenue de l'apnée du sommeil est identique chez les personnes qui souffrent de troubles dépressifs ou de troubles bipolaires (122). L'augmentation de poids est facteur prépondérant dans l'apparition de l'apnée du sommeil, ainsi que les troubles cardiovasculaires et le diabète de type 2 (126). Or nous avons évoqué précédemment le rôle des antipsychotiques dans la prise de poids.

Enfin, de par leur effet sédatif, les BZD sont également des molécules en mesure de favoriser l'aggravation de ces troubles du sommeil : ces molécules provoquent un relâchement des fibres musculaires lisses, ce qui diminue la réponse d'excitation à l'hypoxie et à l'hypercapnie. Au final, on augmente ainsi le nombre et la durée des apnées. (122). Les BZD sont contre-indiquées chez les personnes qui souffrent déjà d'apnée du sommeil (1).

A l'officine, notre rôle est donc d'avoir une vigilance accrue vis-à-vis du sommeil des personnes qui prennent des médicaments de psychiatrie évoqués ci-dessus. Nous serons d'autant plus vigilants que le patient présentera un grand nombre de comorbidités, de type métabolique (diabète...), cardiaque... Nous pouvons leur demander :

- S'ils ont la sensation d'un sommeil réparateur
- Si leur conjoint se plaint de leurs ronflements
- S'ils sont sensibilisés à la prise de poids ainsi qu'à ses conséquences.

### 3.2.3.2. Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et d'apnée du sommeil

Pour résumer, nous devons avoir une surveillance accrue aux syndromes d'apnée du sommeil, qui sont des troubles peu connus et pourtant en relation avec un grand nombre de facteurs médicamenteux. Voici les caractéristiques d'un patient qui peuvent nous mettre sur la voie d'une apnée du sommeil :

- Présence d'antidépresseurs, puisque la dépression peut provoquer de l'apnée du sommeil et vice versa
- Présence de troubles bipolaires, puisque les antipsychotiques sont responsables d'une prise de poids et de diabète, qui sont des facteurs d'apparition de l'apnée du sommeil
- Présence de BZD, qui provoquent un relâchement des fibres musculaires lisses

De plus, chez une personne qui souffre d'apnée du sommeil, on sera davantage attentif à l'apparition de troubles cardiovasculaires (CV), de diabète ou de prise de poids. Les actions préventives seront donc plutôt préventives contre ces derniers facteurs.

Il ne faut pas hésiter à envoyer le patient consulter lorsqu'il se plaint de la qualité de son sommeil, s'il présente les facteurs de risques évoqués ci-dessus, et cela d'autant plus qu'il s'agit d'un patient âgé.

### 3.2.4. Consommation de stupéfiants

#### 3.2.4.1. Etat des lieux en relation avec les pathologies psychiatriques

Nous allons maintenant évoquer la comorbidité qui semble être la plus fréquemment rencontrée avec les médicaments de psychiatrie. Il s'agit bien entendu des personnes utilisant des drogues ou bien qui prennent des médicaments de substitution aux opiacés (buprénorphine, méthadone...), de sevrage...

Parmi les différents problèmes que l'on va retrouver chez les personnes qui prennent des médicaments psychotropes et consomment des drogues, nous allons retrouver le problème de potentialisation de l'effet sédatif. Ce problème reste toutefois à relativiser étant donné que les toxicomanes sont pour la plupart habitués à de fortes doses de ces substances et ne ressentent pas toujours la sédation qui leur est habituellement associée. Cependant, les substances ci-dessous peuvent être responsables d'une désinhibition (102) :

- Les médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC), comme les opiacés, anxiolytiques, neuroleptiques ou BZD,
- L'alcool

Les substances stimulantes (cocaïne, amphétamines, MDMA, antidépresseurs...) vont quant à elles provoquer des problèmes cardiovasculaires ainsi que de la fatigue. Elles vont par ailleurs augmenter le risque de développer une dépression (102).

Concernant les comorbidités, il a pu être constaté que la prise de produit neurotoxique peut être à l'origine de manifestations de type « schizophrénie ». Il a tout de même été constaté que sur un sujet sain, la prise de ce type de substances favorise la survenue de schizophrénie (127). Dans ce terme de neurotoxique, nous incluons l'alcool, les drogues dont le cannabis, les amphétamines (106).

Des crises d'angoisse ou des troubles paniques peuvent survenir suite à l'usage de drogues, c'est ce que l'on appelle communément le « bad trip » (102).

De plus, la littérature montre que les personnes qui risquent de développer une schizophrénie, sont aussi les personnes qui risquent d'initier une consommation de cannabis.

Il existe en effet un lien génétique entre ces deux notions car elles utilisent des variants génétiques communs (128). Le cannabis permet de calmer l'anxiété majeure ressentie par les patients qui souffrent de schizophrénie. Il leur permet également de retrouver des sensations d'euphorie lorsqu'ils sont dans une phase d'absence de ressenti. Mais, malgré l'amélioration ressentie par ces patients, le cannabis diminue l'efficacité des neuroleptiques et augmente le risque de rechute psychotique (102).

La relation inverse se vérifie aussi et c'est dans une méta-analyse que l'on trouve la confirmation de cette relation. Ainsi, un grand utilisateur de cannabis multiplie par quatre le risque de développer une psychose et un utilisateur moyen le multiplie par deux par rapport aux non-utilisateurs (129).

#### 3.2.4.2. Précautions au comptoir si présence d'une pathologie psychiatrique et si consommation de stupéfiants

En tant que pharmacien d'officine, nous devons nous assurer lorsque nous le pouvons, que le patient est informé des risques inhérents à la prise concomitante de ces substances. D'autre part, il est dans notre rôle de nous assurer que ces personnes ont connaissance des différents dispositifs mis en place, pour les aider à contrôler leur consommation (centre de désintoxication, centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)).

Au tableau qui va suivre, ajoutons quelques informations supplémentaires :

- Tout d'abord, par elle-même, la prise de neurotoxiques et drogues :
  - Augmente l'apparition de schizophrénie
  - Provoque des « bad trip » (présence de TP, de crises d'angoisse)
- Une personne schizophrène est une personne qui risque de commencer une consommation de cannabis car cette drogue permet de calmer l'anxiété
- Une personne qui consomme du cannabis est une personne qui risque de devenir schizophrène puisque qu'il existe un lien génétique entre ces deux facteurs.



Tableau 8 : Tableau représentant les différents risques liés à l'association de médicaments de psychiatrie et de drogues, ainsi que les consignes pour le pharmacien

Médicaments de psychiatrie	Drogues	Risque lié à l'association des deux colonnes précédentes	Vérifications et consignes pour le pharmacien
Psychotropes	Opiacés Alcool ...	↑ Effet sédatif	<p>S'assurer que le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n'est pas davantage fatigué qu'à l'ordinaire,</li> <li>- qu'il ne doit pas travailler avec des outils dangereux,</li> <li>- qu'il ne doit pas trop conduire pour son travail</li> </ul> <p>Orienter le patient vers le centre d'addictologie ELSA le plus proche.</p>
Médicaments dépresseurs du SNC ( <i>opiacés, anxiolytiques, NL, BZD</i> )	Opiacés Alcool	Désinhibition	<p>S'assurer que le patient ne présente pas d'inhibition qui pourrait être liée à cette association.</p> <p>Il faut porter attention aux symptômes qui peuvent être rapportés par la famille proche du patient.</p> <p>Orienter le patient vers le centre d'addictologie ELSA le plus proche.</p>
Antidépresseurs	Cocaïne Amphétamine MDMA	Problème CV Fatigue ↑ Risque dépressif	<p>S'assurer que le traitement antidépresseur est toujours efficace et expliquer les risques liés à l'association de drogues avec eux.</p> <p>Orienter le patient vers le centre d'addictologie ELSA le plus proche.</p>
NL	Cannabis	↓ Efficacité NL = ↑ Risque de rechute psychotique	<p>S'assurer que le traitement NL est toujours efficace et expliquer les risques liés à l'association du cannabis.</p> <p>Orienter le patient vers le centre d'addictologie ELSA le plus proche.</p>

## 4. Outil d'optimisation pour les professionnels de santé

### 4.1. Tableau

Nous allons maintenant nous intéresser au tableau élaboré grâce aux recherches et aux connaissances acquises sur le sujet. Le tableau étant très grand, il est imprimé sur un format poster. Nous allons ici le présenter de manière décomposée, en plusieurs petits tableaux, en fonction des familles de médicaments étudiées. Rappelons que le travail effectué n'entend pas se poser comme une référence à suivre, mais plutôt comme un outil de réflexion pour les pharmaciens en officine, et pourquoi pas, pour d'autres professionnels de santé.

Différents tableaux vont être présentés. Un tableau représente une famille de médicaments en psychiatrie avec les neuromédiateurs qui sont impliqués dans son mécanisme d'action. Dans ce tableau, la grosseur du carré figuré indique l'importance de l'effet du neuromédiateur. Un deuxième tableau vient ensuite, pour présenter les différents caractéristiques générales du médicament :

- Quelles sont les principales contre-indications médicamenteuses ?
- Quel est le délai d'action de ces médicaments ?
- Pour quelle durée peuvent-ils être prescrits ?
- L'antidote de ces médicaments lorsqu'il existe.

Un dernier tableau présentera les différents effets indésirables qui sont associés aux différents neuromédiateurs. Ainsi, nous savons par exemple que l'effet antihistaminique lié aux récepteurs H1 est responsable de sédation.

Afin de simplifier ces tableaux et de les rendre un peu plus lisibles, différentes abréviations ont été utilisées. Nous allons les expliquer ici, mais elles apparaissent aussi dans la liste des abréviations, au début de ce travail.

La finalité de cet outil est d'avoir une vue générale de ces médicaments de psychiatrie. En pharmacie d'officine, nous pourrions ainsi nous reporter à ce tableau lors de la dispensation d'ordonnance de psychiatrie, pour être certains d'avoir bien pensé à tout, dans les grandes lignes.

- $\alpha 1$  : récepteurs  $\alpha 1$  de l'adrénaline
- $\alpha 2$  : récepteurs  $\alpha 2$  de la noradrénaline
- $\uparrow$  : augmentation
- $\downarrow$  : diminution
- 5HT1 ou 5HT2 : récepteurs 5HT1 ou 5HT2 de la sérotonine
- Ach : acétylcholine
- AD : antidépresseur
- Ago : agoniste
- AgoP : agoniste partiel
- Antago : antagoniste
- D2 ou D4 : récepteurs D2 ou D4 de la dopamine
- D : dopamine
- GABA : acide gamma amino-butyrique
- H1 : récepteurs H1 de l'histamine
- HyperT ou HypoT : Hypertension ou Hypotension
- HypoNa : Hyponatrémie
- M1 : récepteurs M1 (muscariniques) de l'acétylcholine
- MP : Maladie de Parkinson
- NA : Noradrénaline
- Na : Sodium
- NL : neuroleptique
- Stn : sérotonine
- T° : température corporelle
- VC : vasoconstriction

#### 4.1.1. Les antidépresseurs

Pour bien comprendre les tableaux qui suivent, il faut expliquer la signification des carrés de couleur. Les « ■ » signalent que toutes les molécules de la ligne évoquée sont concernées. La taille du carré explique l'ampleur de l'effet notifié. Pour le carré de couleur « ■ », il faut comprendre que c'est les antidépresseurs tricycliques, seuls, qui sont concernés.

Exemple :

- Les tricycliques sont concernés par les effets de : la sérotonine, la noradrénaline, l'adrénaline, l'acétylcholine et l'histamine.
- Les tétracycliques sont concernés par les effets de : la sérotonine, la noradrénaline, l'adrénaline et l'histamine.

*Tableau 9 : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des antidépresseurs (1,112)*

	Dopamine (antago D2) (↑ Ach)	Sérotonine (Antago 5HT2) (↑ D, Stn)	(Nor)adrénaline (antago α1, α2) (↑ NA, Stn)	Acétylcholine (antago M1)	Histamine (Antago H1)
<b>Tri</b> /tétracycliques (miansérine, mirtazapine)		■	■	■	■
ISRS (+ Tianeptine)		■			
ISRNa		■	■		
IMAO : - Moclobémide - Iproniazide (+ ■)	■ Ago D2	■	■		

*Tableau 10 : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des antidépresseurs (112)*

	Contre-indications médicamenteuses	Délai d'action	Durée de prescription
<b>Tri</b> /tétracycliques (miansérine, mirtazapine)	IMAO, sultopride	2 à 3 semaines  (2 mois pour les ISRS dans l'indication TOC)	6 mois - 1 an pour UN épisode dépressif
ISRS (+ Tianeptine)	IMAO, buspirone, clomipramine, sérotoninergiques, métoprolol		
ISRNa	IMAO		
IMAO : - Moclobémide - Iproniazide	IMAO, AD (sauf tétracycliques, viloxazine), sérotoninergiques, L-DOPA, entacapone, bupropion, réserpine, péthidine, caféine, tyramine, tryptophane...		

### 4.1.2. Les antipsychotiques

*Tableau 11 : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des antipsychotiques (112,130)*

	<b>Dopamine</b> (antago D2) (↑ Ach)	<b>Sérotonine</b> (Antago 5HT2) (↑ D, Stn)	<b>(Nor)adréline</b> (antago α1, α2) (↑ NA, Stn)	<b>Acétylcholine</b> (antago M1)	<b>Histamine</b> (Antago H1)
Classiques	■	■	■	■	■
Atypiques	■ +/- D4	■	■	■	■
- Risperidone	■				
- Clozapine (+■)	■ et D4				
- Aripiprazole (+■)	∅ + AgoP D2	■ + ago 5HT1			

Pour lire correctement ce tableau, il faut comprendre que ce qui est écrit en noir, il faut lire que les antipsychotiques atypiques ont tous une activité antagoniste D2 plus ou moins D4, car ils sont tous en noir. Il y a toutefois une exception pour l'aripiprazole qui n'est qu'agoniste partiel des récepteurs D2, puisque « ∅ » apparaît à la place du « ■ ». Les antipsychotiques atypiques écrits en couleur possèdent les propriétés indiquées dans la couleur de leur nom.

*Tableau 12 : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des antipsychotiques (127,130)*

	<b>Contre-indications médicamenteuses</b>	<b>Délai d'action</b>	<b>Durée de prescription</b>
Classiques	Dopaminergique hors MP, hydroxyzine, (es)citalopram, dompéridone, NL	2 à 6 semaines	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> 1 – 2 ans  <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> 2 – 5 ans  <b>&gt; 2 épisodes :</b> à vie  <i>(évite les rechutes à l'arrêt)</i>
Atypiques :	Dopaminergique hors MP, NL  <b>C / R :</b> Médicament qui : - Donne une agranulocytose, une neutropénie - Est myélotoxique ou myélosuppresseur (les antipsychotiques retard)		
- Risperidone - Clozapine(+■) - Aripiprazole (+■)			

### 4.1.3. Les anxiolytiques

*Tableau 13 : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des anxiolytiques (131)*

	<b>Dopamine</b> (antagoniste D2) (↑ Ach)	<b>Sérotinine</b> (Antagoniste 5HT2) (↑ D, Stn)	<b>GABA</b> (agoniste)	<b>Histamine</b> (Antagoniste H1)
Anti H1 : <i>hydroxyzine</i>				■
Autre : <i>buspirone</i> (hypnotique à forte dose)	■	<b>Ago 5HT1</b>		
BZD			■	

*Tableau 14 : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des anxiolytiques (26,29,80)*

	<b>Contre-indications médicamenteuses</b>	<b>Délai d'action</b>	<b>Durée de prescription</b>	<b>Antidote</b>
Anti H1 : <i>hydroxyzine</i>	Médicament torsadogène	15-30 minutes	Court	∅
Autre : <i>buspirone</i> (hypnotique à forte dose)	∅	1-3 semaines	12 semaines	
BZD	Autre BZD	20 minutes	12 semaines (4 : <i>clorazépate</i> )	Flumazénil

### 4.1.4. Les hypnotiques

*Tableau 15 : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des hypnotiques (74,81,132)*

	<b>(Nor)adrénaline</b> (antago α1, α2) (↑ NA, Stn)	<b>GABA</b> (agoniste)	<b>Acétylcholine</b> (antagoniste M1)	<b>Histamine</b> (Antagoniste H1)
BZD		■		
Anti H1 = phénothiazines	■		■	■

*Tableau 16 : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des hypnotiques (29,76)*

	Contre-indications médicamenteuses	Délai d'action	Durée de prescription	Antidote
BZD	Autre BZD	20 minutes	4 semaines (2 : flunitrazépam)	Flumazénil
Anti H1 = phénothiazines	Médicament torsadogène	15-30 minutes	Court	∅

#### 4.1.5. Les thymorégulateurs

*Tableau 17 : Tableau présentant les différents neuromédiateurs impliqués dans le mécanisme d'action des thymorégulateurs (95)*

	Sérotonine (Antago 5HT2) (↑ D, Stn)	(Nor)adrénaline (antago α1, α2) (↑ NA, Stn)	GABA (agoniste)	Acétylcholine (antagoniste M1)	Autres
Antiépileptiques : - Acide valproïque et dérivés - Carbamazépine - Lamotrigine			■		Inhibition : - Libération glutamate - Canaux Na <sup>+</sup> VDép. et Ca <sup>2+</sup>
Lithium	Potentialise Stn	Potentialise NA	■	Stabilise Ach	Modifie le transport Na

*Tableau 18 : Tableau présentant les contre-indications médicamenteuses, les délais d'actions et durées de prescription des thymorégulateurs (133,134)*

	Contre-indications médicamenteuses	Délai d'action	Durée de prescription
Antiépileptiques : - Acide valproïque et dérivés - Carbamazépine - Lamotrigine	Méfloquine, millepertuis	Jours-semaines	Années
Lithium	∅	1-3 semaines	A vie

#### 4.1.6. Les effets indésirables

Voici maintenant un tableau faisant la synthèse des différents effets indésirables qui peuvent être ressentis en fonction des neuromédiateurs impactés. Ce tableau est à mettre en lien avec les différents tableaux présentés ci-dessus, et qui expliquent les neuromédiateurs en jeu selon la famille de médicament concernée.

*Tableau 19 : Tableau représentant les différents effets indésirables susceptibles de survenir, en lien avec les différents neuromédiateurs impliqués chez la personne traitée par des médicaments de psychiatrie (70)*

	<b>Dopamine</b> (antago D2) (↑ Ach)	<b>Sérotinine</b> (Antago 5HT2) (↑ D, Stn)	<b>(Nor)adrénaline</b> (antago $\alpha 1$ , $\alpha 2$ ) (↑ NA, Stn)	<b>GABA</b> (agoniste)	<b>Acétylcholine</b> (antagoniste M1)	<b>Histamine</b> (Antago H1)
Troubles digestifs ( <i>nausée, vomissement...</i> )	■	■	■	■		
Troubles du sommeil ( <i>Insomnie, Somnolence</i> )	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b> Faiblesse musculaire	<b>S</b>
Troubles nerveux ( <i>mémoire, confusion, hallucinations</i> )	■ Perception anormale du réel	■ Céphalées		■	■ +++ agitation, ataxie	
Troubles cardio-vasculaires	Hypotension	Hypo/hypertension, vertiges	<b>Vertiges, VC, HypoT orthostatique, HyperT, Tachycardie réflexe</b>		<b>Tachycardie</b>	Vertiges, <b>Hypotension</b>
Troubles du comportement	Addictions (jeu, achat compulsif), hypersexualité	Modification du caractère, ↑ de l'anxiété	Excitation, tremblement, hyperactivité	Hyper-activité, irritabilité		
Dépression respiratoire			■ Bronchodilatation	■	■	
Autres	<b>Dyskinésies tardives, akathisie, hyperprolactinémie</b>	Prise de poids, tremblement, diabète, akathisie, convulsion, sueur, hypoNa, hyperprolactinémie	Nécroses cutanées, <b>Troubles sexuels</b>		<b>Sécheresse des muqueuses</b> ( <i>buccale, GAFA, ↑ T°, ↓ libido, constipation, rétention urinaire, hyposudation</i> )	<b>Prise de poids</b>



## 4.2. Validité de l'outil

Afin de justifier l'utilisation de ces outils, nous avons élaboré une méthode de validation de cet outil. Tout d'abord, nous avons proposé un questionnaire avec des questions simples. Dans ce questionnaire, différents personnels de l'Hôpital Edouard Herriot (Hospices Civils de Lyon) ont été inclus (internes en pharmacie, préparateurs en pharmacie, étudiants pharmaciens en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire).

Après avoir collecté ces questionnaires, nous en avons fait une correction et une présentation de ce travail, en réexpliquant les notions essentielles à la compréhension des ordonnances de psychiatrie. Puis nous avons de nouveau effectué le même questionnaire, de manière inattendue, pour être certain que les personnels n'apprennent pas les réponses par cœur lors du premier questionnaire, en vue du deuxième à suivre. Ce deuxième questionnaire a pour but de se rendre compte de la progression des réponses justes. Il permet donc de savoir si cette présentation est suffisamment pédagogique pour apprendre certaines notions à ceux qui la suivent.

Nous avons également effectué un questionnaire satisfaction proposant d'évaluer l'outil présenté.

### 4.2.1. Questionnaire proposé à différents membres du personnel, dans le cadre hospitalier

Voici donc le questionnaire qui a été proposé au personnel de l'Hôpital Edouard Herriot. Ce questionnaire est disponible en Annexe 1.

Précisons que les questionnaires ont été réalisés de façon anonyme, afin que chacun se sente en confiance et non jugé. Chaque personnel se voyait attribuer un numéro lors de son premier questionnaire. Il devait seulement reporter son numéro sur le deuxième questionnaire.

#### 4.2.2. Réponses obtenues à ce questionnaire

Voici maintenant les réponses obtenues à ce questionnaire de validation de formation.

Les réponses sont organisées :

- Selon le numéro de la question présentée (de 1 jusqu'à 7). Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre de réponses proposées par question.
  - o Pour les questions qui ne nécessitent qu'une seule réponse, on trouve donc « (1) ».
  - o Pour les questions à réponse multiple, chaque item correctement répondu apporte un point. Le nombre entre parenthèses correspond alors au nombre d'items de la question.
- Par professionnel (de 1 jusqu'à 31). Les chiffres qui suivent sur la même ligne et figurés en couleur, correspondent au nombre de réponses justes à la question, pour le personnel concerné.
- Par numéro de questionnaire (1 et 2 figurés respectivement par la lettre **a** et **b**).

Le code couleur expliqué ci-dessous sera celui qui sera utilisé pour l'ensemble du travail qui suit. A chaque catégorie de professionnel concernée, correspond une couleur. Voici donc la légende expliquant le code couleur utilisé dans les tableaux qui vont suivre :

	Etudiants en 5 <sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire à l'Hôpital Edouard Herriot
	Internes à l'Hôpital Edouard Herriot
	Préparatrices à l'Hôpital Edouard Herriot

*Tableau 20 : Tableau représentant les différents résultats des personnels hospitaliers aux deux questionnaires présentés, en fonction de la question*

	1 (5)	2 (1)	3 (1)	4 (8)	5 (8)	6 (8)	7 (5)	Total (36)
1 (a/b)	5/5	1/1	1/1	3/4	8/7	5/5	4/5	27/28
2 (a/b)	4/2	0/1	1/1	6/4	5/5	3/7	5/5	24/25
3 (a/b)	5/5	1/1	1/1	1/6	7/8	6/8	4/4	25/33
4 (a/b)	4/4	0/1	1/1	2/7	7/6	5/3	4/5	23/27
5 (a/b)	4/5	1/1	1/1	2/5	8/7	6/3	4/4	26/26
6 (a/b)	4/5	1/1	1/1	5/6	5/6	5/6	3/5	24/30
7 (a/b)	4/5	1/1	1/1	3/5	8/5	5/5	4/4	26/26
8 (a/b)	4/5	1/1	1/1	3/5	8/8	6/6	5/5	28/31
9 (a/b)	2/4	1/1	1/1	3/8	6/7	6/4	4/4	23/29
10 (a/b)	5/5	1/1	0/1	3/5	7/8	4/4	4/5	24/29
11 (a/b)	4/4	1/1	1/1	2/5	5/6	6/6	4/3	23/26
12 (a/b)	4/5	1/1	1/1	2/3	5/5	5/3	3/5	21/23
13 (a/b)	3/5	0/1	1/1	4/5	6/7	5/3	4/4	23/26
14 (a/b)	3/5	0/1	1/1	1/4	7/8	4/4	5/5	21/28
15 (a/b)	3/3	1/1	1/1	2/3	6/6	6/4	4/5	23/23
16 (a/b)	4/4	1/1	1/1	3/4	7/8	6/6	5/5	27/29
17 (a/b)	4/4	1/1	1/1	2/6	8/8	6/4	4/5	26/29
18 (a/b)	5/5	1/1	1/1	5/5	8/8	5/6	5/5	30/31
19 (a/b)	5/5	1/1	1/1	4/6	4/8	6/6	4/3	25/30
20 (a/b)	4/4	1/1	1/1	2/4	6/8	7/6	1/2	22/26
21 (a/b)	4/5	1/1	1/1	2/7	7/8	4/3	5/5	24/30
22 (a/b)	4/5	1/1	1/1	2/4	6/6	7/6	4/3	25/26
23 (a/b)	3/4	1/1	1/1	4/6	8/8	6/5	4/5	27/30
24 (a/b)	3/4	1/1	1/1	2/5	2/6	5/5	2/3	16/25
25 (a/b)	5/5	1/1	1/1	3/5	5/5	4/5	3/4	22/26
26 (a/b)	5/5	1/1	1/1	3/4	7/7	8/6	4/4	29/28
27 (a/b)	3/3	1/1	1/1	1/1	5/6	6/5	2/3	19/20
28 (a/b)	4/5	1/1	1/1	4/8	7/6	7/3	3/5	27/29
29 (a/b)	5/5	1/1	1/1	2/6	5/6	6/6	4/5	24/30
30 (a/b)	3/4	0/1	1/1	2/5	7/8	6/6	4/5	23/30
31 (a/b)	5/5	0/1	1/1	4/7	8/8	7/6	5/5	30/33
Total (a/b)	124/139	25/31	30/31	87/158	198/213	173/155	120/135	757/862

### 4.2.3. Analyse des résultats

A l'aide des résultats ci-dessus, nous proposons d'en faire une analyse. Tout d'abord, si l'on compare la note finale obtenue par chaque personne au premier, puis au second questionnaire, nous obtenons les différentiels présentés dans le tableau suivant. Le résultat calculé est obtenu en soustrayant le résultat du questionnaire 1 à celui du questionnaire 2.

*Tableau 21 : Tableau représentant le différentiel existant entre les résultats des questionnaires 1 et 2 remplis par le personnel hospitalier de l'Hôpital Edouard Herriot*

N° du professionnel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Différentiel de notes	+1	+1	+8	+4	0	+7	0	+3	+6	+5	+3	+2	+3	+7	0	+2
N° du professionnel	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Différentiel de notes	+3	+1	+2	+4	+6	+1	+3	+9	+4	-1	+1	+2	+6	+7	+3	

Si nous tentons de décrypter les résultats du tableau 21, nous nous apercevons que les différentiels obtenus entre les deux questionnaires sont pratiquement tous positifs. Ainsi, sur les 31 personnes interrogées, 28 ont pu améliorer leurs connaissances suite à l'exposé présenté. Deux personnes n'ont rien changé à leur résultat et une personne a vu régresser son score de 1 point.

Nous pouvons en déduire que cette façon d'exposer les connaissances en psychiatrie est bénéfique pour la majorité des personnes interrogées (90%), ce qui nous permet d'affirmer l'utilité de ce travail.

Si l'on fait maintenant une moyenne des notes obtenues au 1<sup>er</sup> puis au 2<sup>ème</sup> questionnaire (notes sur 36), nous obtenons le tableau suivant :

*Tableau 22 : Tableau représentant les moyennes obtenues aux deux questionnaires, en fonction de la catégorie professionnelle*

	Etudiants 5AHU	Internes en pharmacie	Préparateurs	Total des personnels hospitaliers
1 <sup>er</sup> questionnaire	24,65	25,80	22,83	24,48
2 <sup>nd</sup> questionnaire	27,80	29,60	26,33	27,81

Les conclusions que nous pouvons tirer de ce tableau sont les suivantes :

- Pour tous les personnels interrogés, il existe une amélioration des connaissances après exposition de ce travail en psychiatrie.
- Sans surprise, les meilleurs résultats obtenus sont détenus par les internes en pharmacie qui ont davantage de connaissances. Puis suivent les étudiants pharmaciens en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire. Enfin, les préparateurs en pharmacie obtiennent des scores plus faibles, ce qui s'explique par les différences qui existent entre les formations de pharmacien et de préparateur.

#### 4.2.4. Questionnaire de satisfaction et réponses obtenues

Le questionnaire de satisfaction présenté aux 31 professionnels hospitaliers à l'issue de la formation est présenté en Annexe 2. Voici maintenant, les notes qu'ils ont attribuées à ce questionnaire, les notes pouvant varier de 0 à 4.

*Tableau 23 : Tableau représentant les notes de satisfaction, données par les professionnels hospitalier de l'Hôpital Edouard Herriot, sur les critères de l'Annexe 2*

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	3	3	3	4	4	4	4	2
2	2	2	2	3	3	2	3	2
3	3	4	4	3	3	3	3	4
4	3	3	3	2	3	2	3	3
5	3	3	3	4	4	4	4	4
6	3	3	3	3	4	3	4	3
7	2	4	2	3	3	3	2	3
8	3	4	4	3	4	2	2	3
9	3	4	4	3	3	2	3	4
10	4	4	4	3	4	3	4	3
11	4	4	4	3	3	3	4	3
12	3	3	2	4	4	4	3	4
13	4	4	4	3	4	4	4	4
14	3	3	4	3	3	3	2	3
15	3	4	3	3	4	2	4	3
16	2	3	3	3	3	3	3	2
17	3	3	3	3	4	3	4	4
18	3	3	3	4	4	4	3	NR
19	3	3	3	2	4	3	4	3
20	3	4	3	3	4	3	4	4
21	4	4	4	3	4	3	4	4
22	4	4	3	4	4	3	4	4
23	3	4	4	3	4	4	3	4
24	3	2	3	2	2	4	3	2
25	3	4	3	3	3	4	3	NR
26	3	3	3	3	3	3	3	3
27	3	3	4	4	4	3	4	3
28	4	3	4	4	4	4	4	4
29	3	2	3	2	3	3	3	1
30	3	4	4	4	4	4	4	3
31	4	4	3	2	4	3	4	4
Moyenne	3,13	3,39	3,29	3,1	3,58	3,16	3,42	3,21

A la fin de ce questionnaire différents mots ont été employés par le personnel de l'Hôpital pour qualifier cette formation. Voici les différents termes qui en sont ressortis, précédés par le nombre d'occurrences pour chaque terme employé :

- 11 : utile
- 9 : intéressante
- 5 : claire

- 3 : attractive, enrichissante, formatrice, pédagogique, pratique, rapide
- 2 : bien, bonne synthèse, indispensable, innovante, instructive, pertinente, simple
- 1 : actualisation, agréable, bonne communication, complet, concise, dynamique, éducative, efficace, efficiente, essentielle, globale, mise au point, nécessaire, professionnelle, progrès, rafraichissante, rappels, remise à jour des connaissances, spécifique, structurée, travail, enfin de très bons outils pour la suite.

Nous constatons que ce travail semble être utile pour la majorité des personnes.

Enfin, voici différents commentaires qui ont été émis à l'issu de ce questionnaire de satisfaction :

- « Nécessite le diaporama pour se replonger dedans plus calmement ». Cette présentation a été très dense, ce qui explique l'idée qu'il faille le reprendre ultérieurement.
- « Plus d'échanges seraient peut-être plus agréable »
- « Cas pratiques ? »
- « Bonne façon de refixer les bases »
- « A développer sur d'autres thématiques »
- « Avoir plus d'informations sur les contre-indications ». Dans ce tableau, il n'est guère envisageable d'être plus précis, puisque le but de ce travail n'est pas de redonner toutes les informations, mais plutôt de faire une rapide vérification visuelle de ce qu'il faut absolument vérifier.

Enfin, le tableau général n'est pas intuitif pour tout le monde. En effet, un certain nombre d'explications sur son fonctionnement sont nécessaires pour pouvoir être utile.

## 5. Discussion

### 5.1. Outils réalisés

Afin de palier au manque d'outils pour effectuer l'analyse des ordonnances en psychiatrie, deux types d'outils ont été réalisés.

Tout d'abord, des arbres décisionnels qui permettent de se situer directement dans le contexte médical du patient. Ainsi, les différents professionnels de santé qui gravitent autour de ce patient, peuvent visualiser s'il s'agit ou non d'une première intention de traitement, mais aussi les médicaments qui seront à privilégier dans certains contextes d'effets indésirables, ou de comorbidités.

Un deuxième outil a ensuite été élaboré : un poster présentant différentes classes de médicaments en psychiatrie, en lien avec les neuromédiateurs impliqués, leurs effets indésirables, leurs contre-indications, et certains aspects réglementaires. Ce tableau est pratique et il est facile de s'y reporter afin d'avoir une vue d'ensemble, en ce qui concerne les ordonnances présentées par des patients souffrant de pathologies psychiatriques.

### 5.2. Comparaison avec les données de la littérature

De nos jours, il n'existe pas, à notre connaissance, d'outils d'aide à la dispensation, pour les médicaments de psychiatrie, sous la forme de tableaux ou d'arbres décisionnels. Les principales aides qui pourront être trouvées sont des guides de bonnes pratiques de dispensation. Par exemple, il existe le guide de « Bonnes Pratiques de Dispensation », publié le 25 janvier 2017 par l'Ordre National des Pharmaciens et issu de l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies (135). Mais ce guide ne fait que reprendre les différentes étapes du processus de dispensation, parler de la démarche qualité ou bien de sujets relatifs à l'officine. Il ne parle pas des médicaments de psychiatrie et ne présente pas d'outil, mais plutôt une démarche à suivre pour avoir une dispensation de qualité.



### 5.3. Limites de ce travail de synthèse

Tout d'abord, concernant les pathologies évoquées, tous les points ne sont pas abordés. Nous avons seulement abordé le sujet sous un angle différent de celui qui est habituellement utilisé. En effet, les différents arbres décisionnels proposés en fin de chaque partie, n'émanent pas directement d'une autorité médicale. Ce sont des recoupements d'informations, provenant parfois de différents pays. Il s'agit donc d'un document qui reste discutable vis-à-vis de la communauté scientifique. De plus, la diversité d'origines à propos des informations utilisées est également un inconvénient. Il a été particulièrement difficile de faire le tri des informations et de les synthétiser. Les ressources de l'APA ont été d'une aide précieuse, mais elles restent toutefois une référence aux Etats-Unis et non en France. Certaines des molécules présentées par l'APA sont des molécules qui ne sont actuellement pas commercialisées en France, comme la ziprasidone par exemple. D'autre part, les recommandations diffèrent parfois d'un pays à l'autre, car les habitudes de prescription sont différentes. Il est fort probable que la culture d'un pays soit un facteur de différence en termes de prescription.

Le poster élaboré présente également des inconvénients puisqu'il faut avoir compris de quelle façon l'employer. Il existe des nuances concernant les couleurs, qu'il est indispensable de maîtriser pour éviter les mésusages. En outre, ce tableau n'entend pas se poser comme une référence. Il n'exonère pas le pharmacien d'avoir un certain nombre de connaissances, qui ne peuvent être apportées par ce travail. Il suggère donc que le pharmacien a déjà des bases solides et qu'il ne doit en aucun cas se reporter au tableau sans avoir une démarche critique. Le pharmacien a acquis des connaissances durant ses études et sa pratique, et il doit s'en servir. Les outils proposés, ne sont que des aides pour lui permettre un rappel et un gain de temps. De plus, ce tableau n'est pas exhaustif et un grand nombre d'autres médicaments pourraient être intégrés à ce travail. En effet, nous pourrions envisager d'y ajouter les médicaments pour traiter l'épilepsie, la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer...

Il reste à évoquer les désavantages constatés lors de la présentation de ce travail aux professionnels de santé de l'Hôpital de Edouard Herriot. Des questionnaires de satisfaction avaient été distribués à son issue, afin de connaître le ressenti des participants. La moyenne des notes attribuées sur chacun des 8 points de satisfaction, dépasse 3/5. Les principaux

obstacles à une meilleure satisfaction à propos de cette formation, concernaient 3 des 8 points de questionnement :

- Atteinte de vos objectifs
- Style d'animation, pédagogie
- Niveau de communication dans le groupe

Selon les différents commentaires libres qui ont été ajoutés au bas de ces questionnaires de satisfaction, on retrouve l'idée qu'une présentation plus dynamique aurait été plus intéressante. En effet, une personne a trouvé que des cas cliniques auraient pu être intéressants pour expliquer l'utilisation des arbres décisionnels et du poster (ou différents tableaux du paragraphe « 4.1. Tableau »). Je pense effectivement qu'il s'agit d'un manque dans ma présentation qui aurait été mieux assimilée avec des exemples.

#### 5.4. Points forts de ce travail de synthèse

Premièrement, la diversité de provenance des informations nous apporte une certaine assurance. En effet, nous évitons ainsi de négliger des informations qui pourraient n'avoir pas été prises en compte dans notre pays. Par exemple, nous savons que différents pays connaissent les effets à long terme du benfluorex MEDIATOR<sup>®</sup>, ce qui ne nous a pas empêchés de l'utiliser de manière risquée en France. Un avantage de ce travail est aussi de synthétiser un grand nombre d'informations sur un même support. Nous conservons ainsi à l'esprit une idée de la hiérarchie des médicaments, en fonction des caractéristiques des patients.

Concernant le tableau au format poster, c'est un excellent moyen de garder à l'esprit les différentes cibles et les mécanismes d'action des médicaments. C'est en connaissant bien les médicaments que nous éviterons les oublis de conseils ou d'interactions possibles. Ce tableau permet d'avoir une vision synthétique d'un certain nombre de médicaments qui sont susceptibles d'être cumulés entre eux. Différentes informations d'importance, comme le délai d'action, les contre-indications ou les durées de prescription, nous permettent d'avoir une vue globale d'une ordonnance à délivrer. Ainsi, avant même d'aller chercher les médicaments en

rayons, nous avons la possibilité de nous poser les bonnes questions. Il s'agit de notions que nous sommes censés connaître, mais il est impossible de tout se rappeler.

D'autre part, nous savons qu'avec le stress d'une ordonnance complexe, d'une pharmacie pleine de patients ou d'une fin de journée, nous sommes susceptibles de passer à côté d'informations importantes. Nous gardons ainsi une certaine crédibilité vis-à-vis du patient et évitons ainsi de nous rendre compte de nos erreurs au moment de lui donner ses médicaments. Par expérience, cette situation est risquée : lorsque le patient voit qu'on lui apporte ses médicaments, il n'attend plus que de repartir avec. Si nous intervenons soudainement pour lui dire que l'un des médicaments ne peut lui être délivré, il peut nous mettre dans une situation inconfortable. Il est en effet en droit de penser que nous manquons de connaissances et que nous aurions pu négliger certains aspects thérapeutiques le concernant. Il arrive également qu'un patient réclame tout de même les médicaments, car il s'agit du « traitement habituel » et que c'est la première fois qu'on refuse de les lui donner. Ces outils ont donc l'avantage de permettre d'éviter des maladroites au contact du patient.

Concernant la partie sur les comorbidités, ce travail permet d'être plus attentif aux différents signaux d'appel qui peuvent se cumuler entre eux, lors de la présence de plusieurs médicaments ou facteurs apparemment sans lien. Il n'est pas systématique de penser qu'une personne peut présenter des facteurs qui aggravent une apnée du sommeil lorsqu'elle est traitée par des médicaments de psychiatrie. De même pour les liens entre diabète ou pathologies cardiovasculaires avec les médicaments de psychiatrie. Pour ce qui est de l'usage des drogues, il est plus difficile à appréhender par le pharmacien en officine ou par les autres professionnels de santé qui côtoient le patient, car il leur faut respecter la distance imposée par ce dernier. Il faut savoir le mettre en garde de certaines pratiques sans pour autant le braquer.

Enfin, il nous reste à aborder les questionnaires de connaissances et de satisfaction réalisés à l'issue de la formation mise en place à l'Hôpital Edouard Herriot. Les résultats du questionnaire de connaissances sont corrects puisqu'ils mettent en avant une amélioration de la quasi-totalité des connaissances des participants à l'issue du second questionnaire. De même, selon les termes employés par chacun dans le questionnaire de satisfaction, ce travail est utile, intéressant, clair et pédagogique. De nombreuses personnes m'ont demandé s'il était possible de diffuser ce travail dans les officines afin de permettre son utilisation.

Globalement, ce travail reste utile, et plus particulièrement le poster et les arbres décisionnels, pour l'ensemble des professionnels de santé au contact des patients. Il peut également s'agir d'outils de révision pour les étudiants qui souhaitent avoir une synthèse sur le sujet.

## 6. Conclusion

Cette thèse avait pour ambition d'apporter une valeur ajoutée dans la prise en charge des personnes traitées par des médicaments de la sphère neurologique et psychiatrique. Nous avons vu que de nombreux effets indésirables peuvent être évités et que 30% de l'iatrogénie médicamenteuse est due aux psychotropes.

Dans un premier temps, un rappel sur plusieurs pathologies de psychiatrie a été effectué, en abordant les différents médicaments qui peuvent être prescrits. Pour cela, nous avons utilisé un angle de vue inhabituel : chaque maladie a été détaillée selon les caractéristiques du patient (âge, effets indésirables associés, traitement de 1<sup>ère</sup> intention ou non...). Nous avons ensuite élaboré des arbres décisionnels afin de simplifier les recherches du pharmacien dans sa quête de l'histoire de la maladie d'un patient. Ces arbres lui permettent de se situer : s'agit-il d'une première intention ? Certains facteurs peuvent-ils être à l'origine d'une modification de prescription de la part du médecin ? Cet outil est un complément des réponses qui nous sont données par le patient. Avec ces rappels et ces arbres décisionnels, le pharmacien peut situer le patient dans son contexte médical.

Dans un second temps, nous sommes rentrés plus en détail dans les différentes comorbidités associées aux pathologies psychiatriques décrites. Il s'agit bien souvent des mêmes comorbidités, qui se mélangent les unes aux autres et augmentent mutuellement leurs risques. Ainsi, la pathologie psychiatrique est souvent associée avec des troubles cardiovasculaires, un diabète, des troubles du sommeil et une consommation de stupéfiants. Avec ces connaissances, le pharmacien peut porter un regard plus aguerri sur l'ensemble des ordonnances présentées par un patient, avec des notions concrètes d'iatrogénie. De cette manière, il peut voir le patient dans son ensemble, et non seulement dans le contexte d'une pathologie.

Nous avons ensuite réalisé un tableau sous forme de poster, répertoriant les neuromédiateurs qui sont impliqués dans le mécanisme d'action des médicaments de psychiatrie, les contre-indications, les effets indésirables, les informations réglementaires. Ce tableau permet une nouvelle approche de l'ordonnance de psychiatrie en officine et contribue à une aide majeure pour le pharmacien dans son exercice officinal.

Pour finir, nous avons apporté une preuve de l'efficacité et de l'intérêt de ce tableau pour l'ensemble des professionnels de santé (pharmaciens, préparateurs) grâce à la mise en oeuvre de questionnaires de connaissances et de satisfaction. Les résultats obtenus suggèrent que la formation à l'utilisation des différents outils développés (tableau de synthèse et arbres décisionnels) peut être effectuée auprès des pharmaciens d'officine, en vue de leur maniement au quotidien.

Ces outils semblent donc être bel et bien des atouts pour le pharmacien. De nombreux bénéfices sont attendus pour le pharmacien, dont :

- Un gain de temps,
- Une aide à la prise en charge du patient atteint de pathologie psychiatrique,
- Une bonne synthèse des connaissances sur les traitements médicamenteux.

Mais surtout, les bénéfices les plus importants sont ceux attendus par le patient. Un patient attend de son pharmacien :

- Des connaissances actualisées sur les traitements
- Des conseils éclairés
- Des informations sur la sécurité d'emploi de ses médicaments.

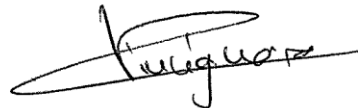
**Le Président de la thèse,**  
Nom :  
**Professeur Roselyne BOULIEU**

Signature :




Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **24 NOV. 2017**  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

# Annexe 1

 <p>Hospices Civils de Lyon Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon</p>	<h2>Que savez-vous des médicaments utilisés en psychiatrie ?</h2>	<p>Numéro du questionnaire :</p> <p><input type="checkbox"/> Etudiant <input type="checkbox"/> Interne <input type="checkbox"/> Pharmacien</p>
<p><b>Questionnaire élaboré par Marie BRIGUET (étudiante en pharmacie)</b></p>		
<p><b>Validé par Céline MOCH (pharmacien)</b></p>		

1°) Quels sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les médicaments utilisés en psychiatrie ?

- Troubles digestifs / prise de poids
- Surdité reversible à l'arrêt
- Insomnie / somnolence
- Rhabdomyolyse
- Hypotension

2°) Quel est le délai d'action d'un antidépresseur ?

- L'action est immédiate
- 3 jours
- 2 semaines
- 2 mois

3°) Qu'appelle-t-on l'effet rebond concernant un traitement antidépresseur ou antipsychotique ?

- L'amplification de la dépression ou de la psychose à l'arrêt brutal du traitement
- L'addition des effets indésirables du traitement à l'ajout d'un médicament
- Le fait que l'efficacité du traitement ne soit pas linéaire dans le temps

4°) Quels sont les neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, l'anxiété et la psychose ?

- Sérotonine
- Histamine
- Acétylcholine
- Adrénaline
- Noradrénaline
- Dopamine
- Glutamine
- GABA

5°) Quels sont les classes de médicaments qui sont indiquées dans le traitement de la dépression ?

- Les imipraminiques
- Les ISRS
- Les benzodiazépines
- Les IRSNa
- Les IMAO sélectifs ou non
- Les phénothiazines
- Les autres antidépresseurs (miansérine, mirtazapine, tianeptine)
- Les antiépileptiques


6°) Comment caractérise-t-on le syndrome de sevrage lors d'un traitement antidépresseur ?

- Troubles du rythme cardiaque
- Anxiété, irritabilité
- Syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, vomissement, diarrhée, frissons)
- Amnésie
- Cauchemars et insomnie récente
- Diminution de la libido
- Hypertension artérielle
- Nausées, sensations vertigineuses

7°) A propos du syndrome sérotoninergique :

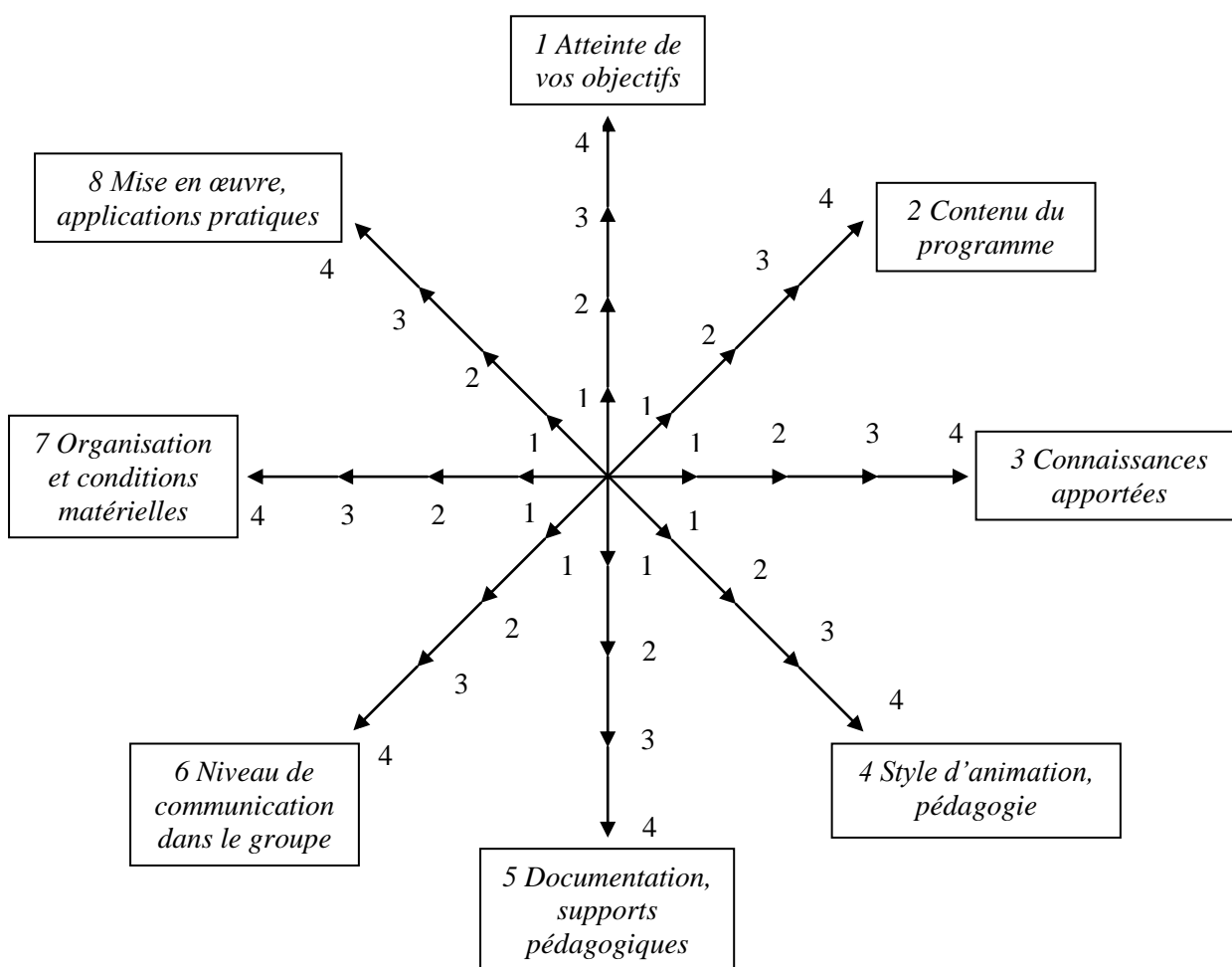
- Il peut être causé par les ISRS
- Il se caractérise par : tachycardie, tremblements, sudation, hypertonie musculaire, état de choc...
- Ses symptômes sont : myosis, hypothermie, hypotonie musculaire, diarrhées, hypotension...
- Il est en cause lors d'un traitement par IMAO
- Il est en cause dans les traitements par benzodiazépines.

## Annexe 2

 <p>Hospices Civils de Lyon Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon</p>	<h3>Qu'avez-vous pensé de la formation sur les médicaments utilisés en psychiatrie ?</h3>	<input type="checkbox"/> Etudiant <input type="checkbox"/> Interne <input type="checkbox"/> Pharmacien
<b>Rédigé par</b> Marie BRIGUET (étudiante en pharmacie)		
<b>Validé par</b> Céline MOCH (pharmacien)		

**Date :** 28 juin 2016

Ce bilan est destiné à faire le point sur la formation à laquelle vous venez de participer. Vos appréciations nous sont précieuses pour nous permettre d'améliorer le contenu et ainsi de mieux répondre aux besoins. Nous vous demandons de bien vouloir cocher le niveau correspondant à votre indice de satisfaction selon une échelle qui va de 1 à 4 (4 étant le niveau de satisfaction le plus élevé).



Citer 3 mots qui qualifient cette formation :

- .....
- .....
- .....

Commentaires libres : .....

.....

.....



## 7. Bibliographie

1. Clément J-P. Psychiatrie de la personne âgée. Paris : Médecine-sciences Flammarion; 2009. 1 p. (Collection Psychiatrie).
2. Guyomard-Bottreau M-D, Peuch-Lestrade J. La psychiatrie, une médecine à part: les dangers de sa remédicalisation actuelle et l'intérêt qu'elle garde son statut de discipline marginale sécante. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.
3. Le Lay A, Lamure M, Lançon C, Llorca P-M, Auray J-P, Toumi M. Troubles dépressifs majeurs: approche méthodologique pour la modélisation médico-économique des stratégies de prévention des récurrences par modèles de simulation à événements Discrets. 2009.
4. Zarifian É. Des paradis plein la tête. Paris : Ed. O. Jacob; 2000. 1 p. (Poches Odile Jacob).
5. Steinberg H, Kirkby KC, Himmerich H. The Historical Development of Immunoendocrine Concepts of Psychiatric Disorders and Their Therapy. Int J Mol Sci. 4 déc 2015;16(12):28841- 69.
6. Nature des troubles bipolaires Définition Histoire La dépression La manie [En ligne]. Troubles bipolaires. 2016 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: <http://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/nature-des-troubles-bipolaires/>
7. Maladies associées à la maladie bipolaire [En ligne]. Troubles bipolaires. 2016 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: <http://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/comorbidites-maladies-associees/>
8. ANSM. Traitement par antidépresseurs - Recommandations de bonnes pratiques : Bon usage des médicaments dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte - recommandations [En ligne]. 2006 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/3923/38830/version/5/file/reco\\_antide\\_presseur\\_adultes.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/3923/38830/version/5/file/reco_antide_presseur_adultes.pdf)
9. ANSM. Traitement par antidépresseurs - Recommandations de bonnes pratiques : Bon usage des médicaments dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte - argumentaire [En ligne]. 2006 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/3924/38838/version/5/file/argumen\\_taire\\_antide\\_presseurs\\_adultes.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/3924/38838/version/5/file/argumen_taire_antide_presseurs_adultes.pdf)
10. Launat-Mouiche S, Le Ferrec É. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient dépressif. Rennes 1; 2008.
11. Rigaud A-S, Bayle C, Latour F, Lenoir H, Seux M-L, Hanon O, et al. Troubles psychiques des personnes âgées. EMC - Psychiatr. 1 nov 2005;2(4):259- 81.
12. Grima M. Université de médecine de Strasbourg. Pharmacologie Clinique DCEM3. Chapitre 5 : les antidépresseurs [En ligne]. 2008 [cité le 24 avr 2017]. Disponible:

[http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap5-Antidepresseurs\\_2008.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap5-Antidepresseurs_2008.pdf)

13. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. Dans: The Cochrane Collaboration, rédacteur. Cochrane Database of Systematic Reviews [En ligne]. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité le 20 juill 2017]. Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006102.pub2>
14. EMA. Comité des médicaments à usage humain (CHMP) Avis suite à une saisine formée sur le fondement de l'article 6, paragraphe 12. Prozac et dénominations associées. [En ligne]. 2006 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/Referrals\\_document/Prozac\\_6\\_12/WC500013228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Prozac_6_12/WC500013228.pdf)
15. ANSM. Traitement par antidépresseurs - Mise au point : Bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent - actualisation [En ligne]. 2008 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/6199/60106/version/4/file/map\\_enfants\\_2008.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/6199/60106/version/4/file/map_enfants_2008.pdf)
16. ANSM. Traitement par antidépresseurs - Mise au point : Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent - compte-rendu de la réunion du 8 mars 2005 [En ligne]. 2005 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/content/download/14543/173045/version/4/file/cptrendu.pdf>
17. FDA. Don't Leave Childhood Depression Untreated [En ligne]. 2014 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: <https://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm413161.htm>
18. Courtney DB. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor and Venlafaxine Use in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Published Randomized Controlled Trials. Can J Psychiatry [En ligne]. 24 juin 2016 [cité le 24 juill 2017]; Disponible: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/070674370404900807>
19. CRAT. Antidépresseurs - Grossesse et allaitement [En ligne]. 2017 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: [https://lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=15](https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15)
20. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Major Depressive Disorder : practice guidelines [En ligne]. 2010 [cité le 24 avr 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf)
21. Meunier J. Prise en charge de la femme schizophrène pendant sa grossesse [Thèse d'exercice : Pharmacie, en ligne]. Angers : Université Angers; 2013 [cité le 25 juill 2017]. Disponible: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20060169/2013PPHA1657/fichier/1657F.pdf>
22. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. J Psychiatr Pract. nov 2001;7(6):361 - 76.

23. EVidal. Vidal Recommandations - Dépression - Dépression du sujet âgé. [En ligne]. 2017 [cité le 4 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/1567/depression/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/1567/depression/prise_en_charge)
24. ANSM. Traitement par antidépresseurs - Mise au point : Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte [En ligne]. 2005 [cité le 24 juill 2017]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/content/download/6201/60125/version/3/file/map.pdf>
25. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Major Depressive Disorder : Quick Reference Guide [En ligne]. 2010 [cité le 25 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd-guide.pdf)
26. EVidal. Vidal Recommandations. Troubles Anxieux Généralisés. [En ligne]. 2017 [cité le 1 août 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/2546/trouble\\_anxieux\\_generalise/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge)
27. HAS. Evaluation et recommandation. Bonne pratique professionnelle : Guides maladies chroniques et ALD. ALD n° 23 - Guide médecin sur les troubles anxieux graves [En ligne]. 2007 [cité le 27 juill 2017]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_556899/fr/ald-n-23-guide-medecin-sur-les-troubles-anxieux-graves](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_556899/fr/ald-n-23-guide-medecin-sur-les-troubles-anxieux-graves)
28. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder : Quick Reference Guide [En ligne]. 2007 [cité le 27 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-guide.pdf)
29. HAS. Evaluation et recommandation. Avis sur les médicaments. Troubles anxieux et névrotiques. Xanax : avis de la Commission de Transparence [En ligne]. 2015 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14176\\_XANAX\\_PIC\\_REEVAL\\_Avis2\\_CT14176.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14176_XANAX_PIC_REEVAL_Avis2_CT14176.pdf)
30. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder : Guideline Watch [En ligne]. 2009 [cité le 27 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-watch.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-watch.pdf)
31. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder : Practice Guideline [En ligne]. 2004 [cité le 27 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd.pdf)
32. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Obsessive-Compulsive Disorder : Quick Reference Guide [En ligne]. 2007 [cité le 1 août 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/ocd-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-guide.pdf)

33. E Vidal. Vidal Recommandations. Troubles Obsessionnels Compulsifs. [En ligne]. 2017 [cité le 1 août 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/2719/trouble\\_obsessionnel\\_compulsif\\_toc/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/2719/trouble_obsessionnel_compulsif_toc/prise_en_charge)
34. Dittich WH, Johansen T, Padhi AK, Smith IE, Chamberlain SR, Fineberg NA. Clinical and neurocognitive changes with modafinil in obsessive-compulsive disorder: a case report. *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2010;212(3):449- 51.
35. Boisvert W. Prescrire un antidépresseur. *Médecin Qué.* mai 2004;39(5):41- 7.
36. VIDAL. Médicaments : DEROXAT 20 mg cp pellic séc [En ligne]. 2017 [cité le 1 août 2017]. Disponible: <https://www.vidal.fr/Medicament/deroxat-4962-pharmacocinetique.htm>
37. Kavoussi RJ, Se graves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-Blind Comparison of Bupropion Sustained Release and Sertraline in Depressed Outpatients. *J Clin Psychiatry*. 15 déc 1997;58(12):532- 7.
38. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 mai 2013;(5):CD003382.
39. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. janv 2004;65(1):62- 7.
40. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Obsessive-Compulsive Disorder : Practice guideline [En ligne]. 2007 [cité le 1 août 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/ocd.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd.pdf)
41. Pizarro M, Fontenelle LF, Paravidino DC, Yücel M, Miguel EC, de Menezes GB. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. juill 2014;15(10):1391- 401.
42. E Vidal. Vidal Recommendations. Troubles paniques. [En ligne]. 2017 [cité le 3 août 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/3330/trouble\\_panique/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/3330/trouble_panique/prise_en_charge)
43. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Panic Disorder : Quick Reference Guide [En ligne]. 2009 [cité le 2 août 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/panicdisorder-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder-guide.pdf)
44. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Panic Disorder : Practice guideline [En ligne]. 2009 [cité le 2 août 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf)
45. HAS. Evaluation et recommandation. Bonne pratique professionnelle. Recommandation de bonne pratique. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Patient avec un trouble bipolaire - Rapport d'élaboration [En ligne]. 2015 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: <https://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche\_memo\_rapport\_elaboration\_trouble\_bipolaire\_mel.pdf

46. FDA. The Facts on Bipolar Disorder and FDA-Approved Treatments [En ligne]. 2017 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm530107.htm>
47. HAS. Evaluation et recommandation. Bonne pratique professionnelle. Recommandation de bonne pratique. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Patient avec un trouble bipolaire - Fiche mémo [En ligne]. 2015 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche\\_memo\\_trouble\\_bipolaire\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_trouble_bipolaire_vd.pdf)
48. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Bipolar Disorder. Quick Reference Guide [En ligne]. 2002 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/bipolar-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar-guide.pdf)
49. EVidal. Vidal Recommandations. Trouble Bipolaire. [En ligne]. 2017 [cité le 1 août 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/1568/trouble\\_bipolaire/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/1568/trouble_bipolaire/prise_en_charge)
50. Limosin F. Epidémiologie des prescriptions médicamenteuses dans les troubles bipolaires. L'Encéphale. juin 2006;32(3C2):S41-44.
51. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Bipolar Disorder. Guideline Watch [En ligne]. 2005 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/bipolar-watch.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar-watch.pdf)
52. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, Zarate CA, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry. janv 2002;59(1):62- 9.
53. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Bipolar Disorder. Practice Guideline [En ligne]. 2002 [cité le 28 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/bipolar.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf)
54. Thériaque. Thériaque. Monographie de la lamotrigine 100mg BGA [En ligne]. 2010 [cité le 31 juill 2017]. Disponible: [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21142&info=NON\\_INDIC](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21142&info=NON_INDIC)
55. HAS. ALD n°23 - Schizophrénies [En ligne]. 2016 [cité le 25 juill 2017]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf)
56. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Schizophrenia : Guideline Watch [En ligne]. 2009 [cité le 25 juill 2017]. Disponible:

[http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf)

57. E Vidal. Schizophrénie - Traitements - Médicaments cités dans les références [En ligne]. 2017 [cité le 26 juill 2017]. Disponible: <https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/recos/details/1620/schizophrenie/traitements#d1739e327>
58. HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence - Antipsychotiques de seconde génération : progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la schizophrénie [En ligne]. 2012 [cité le 26 juill 2017]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques\\_14032012\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/antipsychotiques_14032012_synthese.pdf)
59. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Schizophrenia : Quick Reference Guide [En ligne]. 2004 [cité le 25 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia-guide.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-guide.pdf)
60. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. avr 2003;28:69- 82.
61. ANSM. Publications - Recommandations de bonne pratique : médicaments. Psychiatrie : Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques - Mise au point [En ligne]. 2010 [cité le 25 juill 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)
62. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, Van Eyck D, Hanssens L, Šinko S, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: A retrospective chart review. *Schizophr Res*. avr 2008;101(1- 3):295- 303.
63. Shulman M, Miller A, Misher J, Tentler A. Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 31 oct 2014;7:489- 501.
64. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. sept 2009;24(6):412- 24.
65. McClellan J, Stock S. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. sept 2013;52(9):976- 90.
66. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Schizophrenia : Practice guideline [En ligne]. 2004 [cité le 25 juill 2017]. Disponible: [http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia.pdf)

67. Cianchetti C, Ledda MG. Effectiveness and safety of antipsychotics in early onset psychoses: A long-term comparison. *Psychiatry Res.* oct 2011;189(3):349- 56.
68. Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, Megna J, Freemont W, Shiplo M, et al. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* août 2005;2(8):36- 44.
69. Université Paul Sabatier Toulouse III. Ressources pédagogiques - DFASM3 - Module 11 : thérapeutique générale. Tome 3 [En ligne]. [cité le 6 sept 2017]. Disponible: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/chamontin/2013-14/tome%203.pdf>
70. Picot-Sanguard N. Le Patient dépressif et son traitement, prise en charge du malade et rôle du pharmacien: à propos d'une enquête réalisée à l'officine. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1; 1999.
71. Psycom. Guide d'information - Les médicaments psychotropes - Psychiatrie et Santé Mentale - Edition 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 11 sept 2017]. Disponible: [http://www.psycom.org/content/download/36977/688155/file/PSYCOM\\_GuideMedicament\\_CA00995\\_Web2.pdf](http://www.psycom.org/content/download/36977/688155/file/PSYCOM_GuideMedicament_CA00995_Web2.pdf)
72. Pharmabolix. Anesthésie - Réanimation » Anesthésie générale » Prémédication - Hypnotiques - Sédatifs » Hydroxyzine » ATARAX » [En ligne]. [cité le 6 sept 2017]. Disponible: <http://www.pharmabolix.com/atarax>
73. Juignet P. Psychisme - Thérapeutique - Les anxiolytiques [En ligne]. 2012 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: <https://www.psychisme.org/Therapeutique/Anxiolytiques.html>
74. Rieder A. Les benzodiazépines en médecine générale, où est le problème ? *Flash Addict.* sept 2004;(8):17.
75. E Vidal. Phénergan 25 mg cp enr - Monographie - Posologie et mode d'administration [En ligne]. 2017 [cité le 11 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/phenergan\\_25\\_mg\\_cp\\_enr-13078-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-posologie_et_mode_d_administration.html)
76. E Vidal. Doxylamine arrow conseil 15 mg cp pellic séc - Monographie - Posologie et mode d'administration [En ligne]. 2017 [cité le 11 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/doxylamine\\_arrow\\_conseil\\_15\\_mg\\_cp\\_pellic\\_sec-167095-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/doxylamine_arrow_conseil_15_mg_cp_pellic_sec-167095-posologie_et_mode_d_administration.html)
77. Baulac M. Quels sont les modes d'action des médicaments antiépileptiques qui sous-tendent leur usage dans d'autres domaines que celui des épilepsies ? *Epilepsies.* 2005;14(4):245- 8.
78. Medix. Cours de médecine - Psychiatrie - Lithium [En ligne]. 2017 [cité le 11 sept 2017]. Disponible: <http://www.medix.free.fr/sim/lithium.php#entry>
79. Thériaque. Thériaque. Monographie de l'Atarax 25mg - Posologie(s)/Administration [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=5658&info=POSO>

80. Thériaque. Thériaque. Monographie de la Buspirone - Renseignements Administratifs [En ligne]. 2006 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11672&info=ADMIN>
81. Collège National de Pharmacologie Médicale. Médicaments - Par classe - Hypnotiques - Les hypnotiques antihistaminiques [En ligne]. 2017 [cité le 11 sept 2017]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/les-hypnotiques-antihistaminiques>
82. Meddispar. Médicaments à dispensation particulière à l'officine - Clozapine [En ligne]. 2017 [cité le 5 sept 2017]. Disponible: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-BIOGARAN-25-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/C/\(cip\)/3400935770592](http://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-BIOGARAN-25-B-7/(type)/letter/(value)/C/(cip)/3400935770592)
83. EVidal. Médicament - Clozapine [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/clozapine\\_biogaran\\_100\\_mg\\_cp\\_sec-182755.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/clozapine_biogaran_100_mg_cp_sec-182755.html)
84. ANSM. Publications - Ordres du jour /comptes-rendus archivés des anciennes instances - Groupes de travail - Conditions de prescription et de délivrance des médicaments - 2015 - « GT Conditions de prescription et délivrance des médicaments du 14/04/2015 - Compte-rendu GT012015013 » [En ligne]. 2015 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/85b64def71343ac057e625e47bd10c90.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/85b64def71343ac057e625e47bd10c90.pdf)
85. ANSM. Accueil - S'informer - Informations de sécurité - Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels - Médicaments contenant du valproate et dérivés - Guide à destination des médecins prescripteurs [En ligne]. 2017 [cité le 5 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/77297/980487/version/3/file/DEPAKOTE\\_DEPAMIDE\\_GUIDE\\_PS-2017.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/77297/980487/version/3/file/DEPAKOTE_DEPAMIDE_GUIDE_PS-2017.pdf)
86. Meddispar. Médicaments à prescription restreinte - Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement - Dépamide [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-necessitant-une-surveillance-particuliere-pendant-le-traitement/DEPAMIDE-300-B-30/\(id\)/76](http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-necessitant-une-surveillance-particuliere-pendant-le-traitement/DEPAMIDE-300-B-30/(id)/76)
87. ANSM. Dossiers - Valproate et dérivés. Episode maniaque du trouble bipolaire - Formulaire d'accord de soins [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/77299/980501/version/2/file/DEPAKOTE\\_DEPAMIDE\\_FORMULAIRE\\_ACCORD\\_SOINS-2017.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/77299/980501/version/2/file/DEPAKOTE_DEPAMIDE_FORMULAIRE_ACCORD_SOINS-2017.pdf)
88. ANSM. Dossiers - Valproate et dérivés. Traitement par DEPAKOTE® (Divalproate de sodium) ou DEPAMIDE® (Valpromide) - Brochure d'information pour la patiente et / ou son représentant légal [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/77301/980515/version/7/file/BROCHURE\\_PATIENTE\\_DEPAKOTE\\_DEPAMIDE-2017.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/77301/980515/version/7/file/BROCHURE_PATIENTE_DEPAKOTE_DEPAMIDE-2017.pdf)



89. ANSM. Dossiers - Valproate et dérivés. Carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/101799/1290827/version/1/file/DHPC\\_Valproate\\_Carte-Patiente\\_13-02-2017.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/101799/1290827/version/1/file/DHPC_Valproate_Carte-Patiente_13-02-2017.pdf)
90. ANSM. Dossiers - Valproate et dérivés. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France - Rapport [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/content/download/108437/1373881/version/1/file/Valproate\\_Rapport\\_ANSM-CNAMTS+-juillet2017\\_1.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/108437/1373881/version/1/file/Valproate_Rapport_ANSM-CNAMTS+-juillet2017_1.pdf)
91. Autisme Montréal. Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) [En ligne]. 2014 [cité le 23 oct 2017]. Disponible: <https://autisme-montreal.com/quest-ce-que-le-trouble-du-spectre-de-lautisme/>
92. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments - Résumé des Caractéristiques du Produit - DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant - 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [En ligne]. 2017 [cité le 13 sept 2017]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63737879&typedoc=R>
93. ANSM. Dossiers - Médicaments génériques - Le répertoire des génériques - Les médicaments comportant une mise en garde dans le répertoire - Médicaments à marge thérapeutique étroite [En ligne]. 2016 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5)
94. EVidal. Médicament - Synthèse - Carbamazépine - Surveillances [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/carbamazepine\\_mylan\\_lp\\_200\\_mg\\_cp\\_sec\\_lp-3053.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/carbamazepine_mylan_lp_200_mg_cp_sec_lp-3053.html)
95. Daniel S, Marie N. Place des anticonvulsivants dans la prise en charge pharmacologique des troubles psychiatriques. Université de Rennes 1; 2014.
96. EVidal. Médicament - Synthèse - Théralithe - Surveillances [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/teralithe\\_250\\_mg\\_cp\\_sec-16101.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/teralithe_250_mg_cp_sec-16101.html)
97. EVidal. Médicament - Monographie - Théralithe - Posologie et mode d'administration [En ligne]. 2017 [cité le 6 sept 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/teralithe\\_250\\_mg\\_cp\\_sec-16101-posologie\\_et\\_mode\\_d\\_administration.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/teralithe_250_mg_cp_sec-16101-posologie_et_mode_d_administration.html)
98. Prescrire. Prescrire - Libre Accès - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.11 - Le syndrome sérotoninergique en bref [En ligne]. 2011 [cité le 12 sept 2017]. Disponible: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47369/0/PositionDetails.aspx>
99. Sculier J-P. Oncoréa - Syllabus - Urgences et soins intensifs médicaux appliqués à la cancérologie - Manuel pratique d'initiation - Fiches diagnostiques et thérapeutiques - Syndrome sérotoninergique [En ligne]. [cité le 12 sept 2017]. Disponible: <http://www.oncorea.com/syllabus.html>

100. HAS. Evaluation et recommandation. Bonne pratique professionnelle. Recommandations de Bonne Pratique. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Arrêt des BZD - Argumentaire [En ligne]. 2007 [cité le 12 sept 2017]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_601508/fr/arret-des-bzd-argumentaire](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601508/fr/arret-des-bzd-argumentaire)
101. Danel T. Formation Médicale Continue de Tourcoing - Etiquettes : Benzodiazépine. Les Benzodiazépines : savoir les utiliser et les arrêter [En ligne]. 2014 [cité le 12 sept 2017]. Disponible: <http://www.fmc-tourcoing.org/new/2014/03/les-benzodiazepines-savoir-les-utiliser-et-les-arreter/>
102. Morel A, Couteron J-P, Fouilland P, rédacteurs. Addictologie: aide-mémoire. 2e édition. Paris : Dunod; 2015. 583 p. (Aide-mémoire).
103. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. Br J Clin Pharmacol. avr 2016;81(4):773- 83.
104. Oteri A, Mazzaglia G, Pecchioli S, Molokhia M, Ulrichsen SP, Pedersen L, et al. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a population- based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs. Br J Clin Pharmacol. août 2016;82(2):487- 97.
105. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation. Pak J Med Sci. 2015;31(5):1269- 71.
106. Chamot E, Zimmer L. Prise en charge du patient schizophrène à l'officine. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1; 2008.
107. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. Expert Opin Drug Saf. mars 2008;7(2):181 - 94.
108. Raschi E, Poluzzi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Torsadogenic Risk of Antipsychotics: Combining Adverse Event Reports with Drug Utilization Data across Europe. PLoS ONE [En ligne]. 20 nov 2013 [cité le 25 sept 2017];8(11). Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3835678/>
109. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, et al. Antipsychotics and Torsadogenic Risk: Signals Emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System Database. Drug Saf. juin 2013;36(6):467 - 79.
110. ANSM. Accueil - S'informer - Points d'information - Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT] - Point d'Information [En ligne]. 2015 [cité le 13 sept 2017]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Hydroxyzine-Atarax-et-generiques-nouvelles-restrictions-d-utilisation-pour-minimiser-le-risque-d-allongement-QT-Point-d-Information>
111. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. Atarax 25 mg, comprimé pelliculé sécable. 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Associations

contre-indiquées [En ligne]. 2017 [cité le 13 sept 2017]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61519586&typedoc=R#RcpInteractionsMed>

112. Bardet J-D, Zimmer L. Prise en charge de l'épisode dépressif majeur à l'officine: conception d'un entretien pharmaceutique. 2009.
113. SAMBAMOORTHY U, Yunsheng, FINDLEY PA, RUST G. Antidepressant Use, Depression, and New Onset Diabetes among Elderly Medicare Beneficiaries. *J Diabetes*. sept 2013;5(3):327- 35.
114. Khoza S, Barner JC, Bohman TM, Rascati K, Lawson K, Wilson JP. Use of antidepressant agents and the risk of type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 sept 2012;68(9):1295- 302.
115. Morel Y, Goff DC, Tiihonen J, Fleury M-J. Santé mentale et nutrition: approche cardiométabolique et nutritionnelle. Paris : Éditions R. Atlani; 2014. 1 p.
116. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2231- 41.
117. Cermolacce M, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. [Affective disorders: endocrine and metabolic comorbidities]. *L'Encephale*. déc 2014;40 Suppl 3:S33-39.
118. Herdt C. Changing diabetes. Diabète de A à Z. Le diabète. L'hypoglycémie [En ligne]. 2014 [cité le 26 oct 2017]. Disponible: <http://diabete.fr/diabete-de-a-a-z/le-diabete/lhypoglycemie#.WfHhzWi0PIU>
119. Herdt C. Changing diabetes. Diabète de A à Z. Le diabète. L'hyperglycémie [En ligne]. 2014 [cité le 26 oct 2017]. Disponible: <http://diabete.fr/diabete-de-a-a-z/le-diabete/lhyperglycemie#.WfHiQWi0PIU>
120. Cai L, Xu L, Wei L, Sun Y, Chen W. Evaluation of the risk factors of depressive disorders comorbid with obstructive sleep apnea. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 16 janv 2017;13:155- 9.
121. Schröder CM, O'Hara R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry*. 27 juin 2005;4:13.
122. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. juin 2016;197:259- 67.
123. Ejaz SM, Khawaja IS, Bhatia S, Hurwitz TD. Obstructive Sleep Apnea and Depression. *Innov Clin Neurosci*. août 2011;8(8):17- 25.
124. Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, Palmer LJ, Almeida OP, Hillman DR. Depressive Symptoms before and after Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Men and Women. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 sept 2015;11(9):1029- 38.

125. Real C, Popa D, Seif I, Callebert J, Launay J-M, Adrien J, et al. Sleep Apneas are Increased in Mice Lacking Monoamine Oxidase A. *Sleep*. 1 oct 2007;30(10):1295- 302.
126. INSERM. Accueil > Physiopathologie, métabolisme, nutrition > Dossiers d'information > L'apnée du sommeil [En ligne]. 2015 [cité le 5 oct 2017]. Disponible: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/l-apnee-du-sommeil>
127. Duroux M, Buxeraud J. Pathologies mentales et neuroleptiques à l'officine. S.l. : Université de Limoges; 2012.
128. Verweij KJH, Abdellaoui A, Nivard MG, Sainz Cort A, Ligthart L, Draisma HHM, et al. Short communication: Genetic association between schizophrenia and cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2017;171(Supplement C):117- 21.
129. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*. sept 2016;42(5):1262- 9.
130. Pilard A, Burgot G. Le rôle du pharmacien d'officine dans l'observance de son traitement antipsychotique par le patient schizophrène [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Rennes 1; 2012.
131. Le Noac'h P, Corbel J-C. Rôles du pharmacien dans la prise en charge du stress, à l'officine [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Rennes 1; 2011.
132. CNPM. Médicaments. Phénothiazines. Résumé de la fiche. [En ligne]. 2007 [cité le 21 nov 2017]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/phenothiazines>
133. E Vidal. Médicament - Monographie - VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg cp pellic séc LP - Interactions [En ligne]. 2017 [cité le 21 nov 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/valproate\\_de\\_sodium\\_biogaran\\_lp\\_500\\_mg\\_cp\\_pellic\\_sec\\_lp-71104-interactions.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/valproate_de_sodium_biogaran_lp_500_mg_cp_pellic_sec_lp-71104-interactions.html)
134. E Vidal. Médicament - Monographie - CARBAMAZEPINE MYLAN LP 200 mg cp séc LP - Interactions [En ligne]. 2017 [cité le 21 nov 2017]. Disponible: [https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/valproate\\_de\\_sodium\\_biogaran\\_lp\\_500\\_mg\\_cp\\_pellic\\_sec\\_lp-71104-interactions.html](https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/valproate_de_sodium_biogaran_lp_500_mg_cp_pellic_sec_lp-71104-interactions.html)
135. Ordre National des Pharmaciens. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières [En ligne]. 2016 [cité le 23 nov 2017]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-bonnes-pratiques-de-dispensation-a-l-officine-deviennent-opposables-debut-fevrier>

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes.

**BRIGUET Marie**

OPTIMISATION DU CONSEIL PHARMACEUTIQUE POUR DES PATIENTS SOUFFRANT DE  
PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 108 p.

**RESUME**

De nos jours, le pharmacien d'officine est de plus en plus confronté à des ordonnances de psychiatrie. Il s'agit de pathologies particulièrement complexes, qui touchent les patients au plus profond d'eux-mêmes, et nous sommes parfois démunis face à leur détresse. Depuis son essor, la psychiatrie a connu des progrès considérables et tend à être de mieux en mieux connue. Cette avancée suggère une prise en charge exemplaire de la part du pharmacien, pour qui la volonté de bien faire passe avant tout par une connaissance précise des pathologies et de la bienveillance et de l'empathie. Aujourd'hui, peu d'outils sont proposés au pharmacien pour améliorer la prise en charge des patients en psychiatrie.

Dans un premier temps, nous avons défini les intentions de traitement pour les pathologies évoquées, et nous proposons des arbres décisionnels pour permettre au pharmacien de se situer dans la chronologie de la prise en charge du patient. Dans un second temps, nous avons expliqué les règles de prescription en vigueur, du point de vue de la réglementation, qu'il s'agisse de règles générales ou particulières. Nous avons défini certaines notions indispensables à une bonne prise en charge du patient, telles que le syndrome de sevrage et le syndrome sérotoninergique. La prise en charge de quatre comorbidités fréquemment rencontrées chez les patients en psychiatrie a été étudiée. Enfin, nous avons élaboré des outils en vue d'améliorer la prise en charge des patients en psychiatrie dans l'exercice officinal permettant une avancée majeure dans l'analyse d'ordonnance.

Les pharmaciens se doivent d'avoir une écoute active auprès des patients qui présentent une pathologie relevant de la psychiatrie. Pour permettre cette écoute, il faut aider le pharmacien à analyser les ordonnances complexes dans un contexte délicat. Dans le cadre de la mise en œuvre vivement recommandée d'entretiens pharmaceutiques, il peut être intéressant de se pencher davantage vers cette empathie qui devrait permettre au patient de se confier plus facilement au pharmacien.

**MOTS CLES**

Psychiatrie  
Prise en charge officinale  
Outils d'optimisation  
Conseils

**JURY**

Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Mme BREYSSE Céline, Praticien Hospitalier

Mme PAILLET Carole, Praticien Hospitalier

M. POULET Emmanuel, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

M. BIOUSSE Luc, Pharmacien d'officine

**DATE DE SOUTENANCE**

Mercredi 12 décembre 2017

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

547 Route de Strasbourg – 01700 Les Echets