

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse des interactions médicamenteuses dans les prescriptions  
des patients hospitalisés à l'EPSM de l'Agglomération lilloise, une  
évaluation des pratiques professionnelles**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2021 à 17H30  
au Pôle Formation  
par **Jessica ROTH**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Maxime BUBROVSZKY**

**Madame le Docteur Elisabeth ZAWADZKI**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Alexandra CZYRKA**

---

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Table des matières

Liste des abréviations .....	1
RESUME .....	2
INTRODUCTION .....	3
I. Généralités .....	3
A. Principaux médicaments prescrits en psychiatrie.....	3
1. Antidépresseurs (ATD).....	3
a. Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).....	3
b. Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA).....	3
c. Antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques (ATC).....	4
d. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	4
e. Autres antidépresseurs.....	5
2. Antipsychotiques (AP).....	5
3. Anxiolytiques.....	6
a. Benzodiazépines (BZD).....	6
b. Antidépresseurs.....	6
c. Antipsychotiques.....	6
d. Autres anxiolytiques.....	7
4. Thymorégulateurs .....	7
5. Hypnotiques et régulateurs du sommeil.....	7
6. Anticholinergiques et autres correcteurs.....	8
B. Principaux effets secondaires des médicaments prescrits en psychiatrie ....	8
II. Contexte de l'étude .....	10
A. Epidémiologie des prescriptions de psychotropes.....	10
B. Evolution des recommandations .....	10
C. Interactions médicamenteuses en psychiatrie.....	11
1. Définition des interactions médicamenteuses .....	11
2. Données de la littérature .....	11
D. Développement d'outils d'aide à la prescription .....	12
1. Outils numériques .....	12
2. Pharmacie clinique.....	13
III. Objectifs de l'étude et hypothèses.....	13
MATERIELS ET METHODES.....	15
I. Population étudiée .....	15

II.	Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion .....	16
III.	Données recueillies et méthodes de recueil .....	16
IV.	Type d'étude et critères de jugement.....	17
V.	Ethique et réglementation de l'étude.....	17
VI.	Analyses statistiques .....	18
RESULTATS .....		19
I.	Données générales sur les ordonnances étudiées .....	19
A.	Nombre d'ordonnances analysées .....	19
B.	Nombre moyen de médicaments par ordonnance.....	20
C.	Nombre d'interactions médicamenteuses détectées .....	20
II.	Contre-indications détectées .....	21
A.	Détail des contre-indications .....	21
B.	Contre-indications par classes médicamenteuses associées .....	21
C.	Contre-indications par type de séjour.....	22
III.	Associations déconseillées détectées .....	22
A.	Risque de sédation.....	23
1.	AD à risque de sédation par classes médicamenteuses associées .....	23
2.	AD à risque de sédation par type de séjour .....	24
B.	Risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire .....	24
1.	Détail des AD concernant l'allongement du QT.....	25
2.	AD à risque d'allongement du QT par classes médicamenteuses associées.....	25
3.	AD à risque d'allongement du QT par type de séjour .....	26
C.	Autres types d'AD identifiées.....	26
IV.	Précautions d'emploi (PE) et Associations à prendre en compte (APEC) ..	26
DISCUSSION .....		28
I.	Résultats principaux.....	28
II.	Analyse des risques principaux identifiés et pistes pour les limiter .....	29
A.	Risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire .....	29
B.	Risque de sédation.....	31
C.	Autres risques à surveiller .....	31
III.	Formulation d'hypothèses à partir des résultats .....	33
A.	En lien avec les prescripteurs.....	33
B.	En lien avec les situations .....	33
C.	En lien avec le type d'unité.....	33
D.	En lien avec les outils d'aide à la prescription .....	33

IV.	Limites de l'étude .....	34
A.	Population étudiée.....	34
B.	Méthodologie.....	34
C.	Pertinence de l'étude.....	35
V.	Difficultés rencontrées .....	36
VI.	Perspectives de l'étude .....	36
A.	Amélioration des pratiques en hôpital spécialisé psychiatrique.....	36
B.	Amélioration des bases de données des médicaments .....	37
C.	Etudes complémentaires .....	37
	CONCLUSION.....	39
	Bibliographie.....	40
	Annexes.....	45

## Liste des abréviations

<b>AD</b>	Association Déconseillée
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>Anti-H1</b>	Antihistaminique
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>AP</b>	Antipsychotique
<b>APEC</b>	Association A Prendre En Compte
<b>ATD</b>	Antidépresseur
<b>CESREES</b>	Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>ECG</b>	Électrocardiogramme
<b>EPP</b>	Evaluation des Pratiques Professionnelles
<b>EPSM</b>	Établissement Public de Santé Mentale
<b>EPSM-AL</b>	Établissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>CI</b>	Contre-Indication
<b>CME</b>	Commission Médicale d'Établissement
<b>IAM</b>	Interaction Médicamenteuse
<b>IM</b>	Intramusculaire
<b>ISRS</b>	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>MAS</b>	Maison d'Accueil Spécialisée
<b>MTD</b>	Méthadone
<b>PE</b>	Précaution d'Emploi

# RESUME

**Introduction :** Les associations médicamenteuses augmentent en milieu psychiatrique hospitalier, celles-ci ayant montré une meilleure efficacité dans plusieurs situations cliniques. Cela conduit à une majoration des interactions médicamenteuses et une potentialisation des effets secondaires des psychotropes. Des outils, notamment numériques, se développent pour détecter ces interactions. On retrouve peu d'études sur l'évolution des prescriptions et l'impact de ces outils. Il est donc intéressant d'évaluer les prescriptions actuelles. Le but de cette étude est de déterminer la prévalence des contre-indications et des associations déconseillées un jour donné chez des sujets hospitalisés à l'Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise.

**Matériels et méthodes :** Chaque patient hospitalisé possède une prescription médicale hospitalière renseignée dans le logiciel PHARMA. Toutes les prescriptions du 26 mai 2020 sont analysées via les logiciels Base Claude Bernard et eVidal. Les contre-indications et les associations déconseillées sont recueillies et comptabilisées. Cela permet de déterminer leur prévalence selon les classes de médicaments utilisées et selon les types de services dans lesquels les patients sont hospitalisés.

**Résultats :** Sur un total de 282 ordonnances hospitalières le 26 mai 2020, on retrouve 27 contre-indications et 795 associations déconseillées. Les 27 contre-indications concernent l'association de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de trouble du rythme ventriculaire. Elles sont principalement retrouvées dans les unités de longs séjours. Parmi les 795 associations déconseillées, la majorité concerne l'association de médicaments à risque de sédation. Elles sont principalement retrouvées dans les unités de psychiatrie générale.

**Conclusion :** Cette étude révèle l'existence de multiples interactions médicamenteuses en milieu psychiatrique hospitalier et les risques principaux qui y sont associés. Une des perspectives d'amélioration est de réaliser des formations auprès des prescripteurs, afin de réduire en priorité les risques les plus importants. Une évaluation de l'efficacité des actions mises en place serait nécessaire à distance. Cela permettrait éventuellement d'étendre ce type de mesures à d'autres établissements.



# INTRODUCTION

## ***I. Généralités***

### **A. Principaux médicaments prescrits en psychiatrie**

Les principaux médicaments prescrits en psychiatrie sont les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antipsychotiques, les correcteurs anticholinergiques, et les antiépileptiques (1).

#### **1. Antidépresseurs (ATD)**

Ils sont utilisés dans le **traitement de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) et des troubles anxieux** dont :

- Trouble anxieux généralisé (TAG)
- Trouble panique (TP)
- Trouble anxiété sociale (TAS)
- Trouble obsessionnel compulsif (TOC)
- Trouble stress post-traumatique (TSPT)
- Trouble phobique spécifique

Il existe plusieurs classes d'ATD, classés selon leur mécanisme d'action (2).

#### **a. Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)**

Leur mécanisme d'action réside dans l'augmentation du taux de Sérotonine intracérébral en inhibant sa recapture.

#### **Tableau 1 : ISRS référencés en France**

- Citalopram (SEROPRAM)
- Escitalopram (SEROPLEX)
- Fluoxétine (PROZAC)
- Fluvoxamine (FLOXYFRAL)
- Paroxétine (DEROXAT)
- Sertraline (ZOLOFT)
- Vortioxétine (BRINTELLIX)

#### **b. Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA)**

Ils augmentent le taux intracérébral de Sérotonine et Noradrénaline en inhibant la recapture de ces deux neurotransmetteurs.

### **Tableau 2 : IRSNA référencés en France**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Duloxétine (CYMBALTA)</li><li>- Milnacipran (IXEL)</li><li>- Venlafaxine (EFFEXOR)</li></ul> |
|--|

#### **c. Antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques (ATC)**

Ils inhibent la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline et ont une affinité variable avec les récepteurs adrénergiques, muscariniques, dopaminergiques et histaminiques.

### **Tableau 3 : Antidépresseurs tricycliques référencés en France**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Amitriptyline (LAROXYL)</li><li>- Amoxapine (DEFANYL)</li><li>- Clomipramine (ANAFRANIL)</li><li>- Dosulépine (PROTHIADEN)</li><li>- Doxépine (QUITAXON)</li><li>- Imipramine (TOFRANIL)</li><li>- Maprotiline (LUDIOMIL)</li><li>- Trimipramine (SURMONTIL)</li></ul> |
|--|

#### **d. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

Ces antidépresseurs inhibent la monoamine oxydase. Ils augmentent ainsi la quantité intracérébrale de sérotonine, de noradrénaline et de façon moindre de dopamine, en diminuant leur dégradation.

### **Tableau 4 : IMAO référencés en France**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Iproniazide (MARSILID)</li><li>- Moclobémide (MOCLAMINE)</li></ul> |
|--|

Les antidépresseurs tricycliques et IMAO sont préférentiellement utilisés en cas d'échec des autres antidépresseurs en raison de leurs effets indésirables plus graves et plus fréquents et leur risque d'interaction médicamenteuse plus élevé.

- Le Moclobémide inhibe la monoamine oxydase de type A, il est sélectif et réversible.
- L'Iproniazide a une action non spécifique et irréversible donc comporte davantage de risques.

## e. Autres antidépresseurs

**Tableau 5 : Autres antidépresseurs référencés en France**

- Miansérine (ATHYMIL)
- Mirtazapine (NORSET)
- Agomélatine (VALDOXAN)
- Tianeptine (STABLON)
- Eskétamine (SPRAVATO)
- Millepertuis (MILDAC)

Les mécanismes d'action de chaque médicament sont expliqués dans l'annexe 1.

## 2. Antipsychotiques (AP)

Ils sont utilisés à visée antipsychotique dans les **troubles psychotiques dont la schizophrénie** ; ou à visée anxiolytique ou sédative, notamment dans le traitement de l'agitation. Il s'agit d'**anti dopaminergiques**. Leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques est variable selon les AP. Ils ont aussi des **propriétés anticholinergiques, adrénalytiques alpha, sérotoninergiques, antihistaminiques**, variables selon les AP.

On distingue actuellement les **AP de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération**. Ces derniers développés plus récemment (dans les années 1980) auraient la particularité d'entraîner moins d'effets secondaires métaboliques ou de dyskinésies tardives. Néanmoins les études sur le sujet sont assez divisées. Il semblerait que ce soit surtout le cas pour la Clozapine et l'Aripiprazole (3–6).

**Tableau 6 : Antipsychotiques référencés en France**

Antipsychotiques de 1 <sup>ère</sup> génération, dits « typiques »	Antipsychotiques de 2 <sup>ème</sup> génération, dits « atypiques »
Chlorpromazine (LARGACTIL)	Amisulpride (SOLIAN)
Cyamémazine (TERCIAN)	Aripiprazole (ABILIFY)
Flupentixol (FLUANXOL)	Clozapine (LEPONEX)
Halopéridol (HALDOL)	Olanzapine (ZYPREXA, ZYPADHERA)
Lévomépromazine (NOZINAN)	Palipéridone (XEPLION, TREVICTA)
Loxapine (LOXAPAC)	Quétiapine (XEROQUEL)
Penfluridol (SEMAP)	Rispéridone (RISPERDAL)
Pimozide (ORAP)	
Pipampérone (DIPIPERON)	
Propériciazine (NEULEPTIL)	
Sulpiride (DOGMATIL)	
Tiapride (TIAPRIDAL)	
Zuclopenthixol (CLOPIXOL)	

### 3. Anxiolytiques

Plusieurs types de psychotropes sont utilisés à visée anxiolytique. Il s'agit principalement des benzodiazépines (7).

#### a. Benzodiazépines (BZD)

Elles sont utilisées dans le **traitement de l'anxiété, de l'insomnie et de l'agitation**. En exerçant une action agoniste spécifique sur le récepteur GABA-A modulant l'ouverture du canal chlore (8).

#### **Tableau 7 : Benzodiazépines utilisées dans le traitement de l'anxiété ou de l'agitation en France**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Alprazolam (XANAX)</li><li>- Bromazépam (LEXOMIL)</li><li>- Chlordiazépoxyde (LIBRAX)</li><li>- Clobazam (URBANYL)</li><li>- Clonazépam (RIVOTRIL), utilisation hors AMM</li><li>- Clorazépate (TRANXENE)</li><li>- Clotiazépam (VERATRAN)</li><li>- Diazépam (VALIUM)</li><li>- Loflazépate (VICTAN)</li><li>- Lorazépam (TEMESTA)</li><li>- Nordazépam (NORDAZ)</li><li>- Oxazépam (SERESTA)</li><li>- Prazépam (LYSANXIA)</li></ul> |
|--|

#### b. Antidépresseurs

Certains antidépresseurs ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les troubles anxieux (9). Leur délai d'efficacité est de 2 à 4 semaines minimum, soit beaucoup plus long que pour les autres anxiolytiques qui ont une efficacité quasi immédiate.

#### c. Antipsychotiques

Certains antipsychotiques sont utilisés comme anxiolytiques, parmi lesquels la **Cyamémazine (TERCIAN)** et le **Sulpiride (DOGMATIL)** qui disposent de l'AMM dans le **traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété**, en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Ils sont aussi utilisés comme les BZD dans le traitement de l'agitation en raison de leur **court délai d'action**.

#### d. Autres anxiolytiques

**Tableau 8 : Autres anxiolytiques référencés en France**

Anxiolytique	Mécanisme d'action
<b>Buspirone (BUSPAR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Agoniste des récepteurs 5HT1A.</li><li>▪ Plus efficace sur les manifestations psychiques que physiques de l'anxiété.</li></ul>
<b>Etifoxine (STRESAM)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Classe des benzoxazines, active le récepteur GABA-A en se liant à d'autres sous-unités que les BZD.</li><li>▪ Indiqué dans les manifs psychosomatiques de l'anxiété.</li></ul>
<b>Hydroxyzine (ATARAX)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Antihistaminique H1 de 1<sup>ère</sup> génération ayant des propriétés sédatives.</li><li>▪ Indiqué sur les symptômes mineurs de l'anxiété.</li></ul>
<b>Prégabaline (LYRICA)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Antiépileptique qui possède l'AMM dans le traitement du trouble anxieux généralisé.</li></ul>

#### 4. Thymorégulateurs

Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention de la dépression et de la manie ou de l'hypomanie dans le trouble bipolaire (10).

**Tableau 9 : Thymorégulateurs référencés en France**

Sels de lithium	Lithium (TERALITHE)
Antipsychotiques	Aripiprazole (ABILIFY) Olanzapine (ZYPREXA) Quétiapine (XEROQUEL) Risperidone (RISPERDAL)
Antiépileptiques	Carbamazépine (TEGRETOL) Lamotrigine (LAMICTAL) Valproate (DEPAKOTE, DEPAKINE) Valpromide (DEPAMIDE)

#### 5. Hypnotiques et régulateurs du sommeil

Ils sont utilisés dans le **traitement de l'insomnie**. Il s'agit principalement des **benzodiazépines et des médicaments apparentés aux benzodiazépines**. Certains **ATD** sédatifs sont utilisés dans cette indication, hors AMM. On retrouve aussi les **antihistaminiques** et la **Mélatonine** (11).

**Tableau 10 : Hypnotiques et régulateurs du sommeil utilisés en France**

Benzodiazépines et apparentés à visée hypnotique	Estazolam (NUCTALON) Loprazolam (HAVLANE) Lormétazépam (NOCTAMIDE) Nitrazépam (MOGADON) Témazépam (NORMISON) Zolpidem (STILNOX) Zopiclone (IMOVANE)
Antidépresseurs sédatifs, utilisation hors AMM	Miansérine (ATHYMIL) Mirtazapine (NORSET)
Antihistaminiques	Alimémazine (THERALENE) Hydroxyzine (ATARAX), hors AMM
Autres	Mélatonine (CIRCADIN)

### 6. Anticholinergiques et autres correcteurs

Ils sont utilisés pour diminuer les effets secondaires liés aux antipsychotiques. Les anticholinergiques aident à lutter contre les dyskinésies. Certains médicaments sont indiqués dans l'hyposialie, et d'autres dans l'hypersialie engendrée notamment par la Clozapine.

**Tableau 11 : Anticholinergiques et autres correcteurs utilisés en France**

Médicaments contre les dyskinésies	
<b>Tropatépine (LEPTICUR)</b>	Anticholinergique central
<b>Trihexyphénydyle (PARKINANE, ARTANE)</b>	Anticholinergique central et périphérique
<b>Bipéridène (AKINETON)</b>	Anticholinergique central et périphérique
Médicaments contre l'hyposialie et la xérostomie	
<b>AEQUASYAL</b>	Spray buccal lubrifiant et favorisant protection en créant film lipidique, pour xérostomie
<b>ARTISIAL</b>	Spray buccal, substitut salivaire
<b>Anétholtrithione (SULFARLEM)</b>	Stimulant de la fonction biliaire
Médicaments contre l'hypersialie, utilisés hors AMM	
<b>Scopolamine (SCOPODERM)</b>	Patch anticholinergique
<b>Teinture de Belladone (Atropine)</b>	Anticholinergique en solution buvable

### B. Principaux effets secondaires des médicaments prescrits en psychiatrie

Il s'agit de psychotropes qui induisent fréquemment des effets secondaires pouvant être invalidants tels que : sédation voire somnolence, syndrome extrapyramidal, constipation, troubles de l'accommodation visuelle, hypotension orthostatique, etc. Beaucoup d'effets secondaires sont communs à la majorité des psychotropes et certains sont spécifiques à une classe médicamenteuse.

**Certains effets secondaires sont plus rares mais potentiellement mortels :**

- Arythmies cardiaques dont allongement de l'intervalle QT avec un risque de trouble du rythme ventriculaire et d'arrêt cardiorespiratoire
- Majoration des idées suicidaires et majoration du risque de tentative de suicide
- Chutes, fractures, accidents (complications d'une somnolence, diminution du temps de réaction, hypotension orthostatique, flou visuel, troubles de l'équilibre)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Occlusion (complication d'une constipation)
- Agranulocytose voire aplasie médullaire
- Hépatite

**Effets indésirables communs à la majorité des psychotropes :**

- Nausées, vomissements
- Douleurs abdominales
- Constipation
- Céphalées
- Hypotension orthostatique
- Troubles de la libido ou de l'érection
- Troubles de l'accommodation (entraînant un flou visuel)
- Troubles de l'équilibre
- Sédation
- Prise de poids, syndrome métabolique
- Sécheresse buccale
- Syndrome confusionnel
- Dysurie

Les effets indésirables spécifiques à chaque classe médicamenteuse sont renseignés dans l'annexe 2 (12–19).

Les psychotropes sont fréquemment associés ou associés à des traitements non psychotropes avec un risque de potentialisation de leurs effets indésirables. Ainsi il existe un risque important d'**iatrogénie médicamenteuse** en psychiatrie.

## II. Contexte de l'étude

### A. Epidémiologie des prescriptions de psychotropes

Plusieurs études montrent que les co-prescriptions de psychotropes augmentent, particulièrement dans le traitement de la schizophrénie et de la dépression (20,21). On retrouve peu d'études récentes sur les prescriptions en milieu hospitalier.

- Une étude prospective réalisée en 2002 évalue la prescription des antipsychotiques dans 5 établissements psychiatriques en Italie. Il s'agit d'une étude déjà réalisée en 1998. Elle montre que les traitements psychotropes les plus prescrits en hôpital psychiatrique en Italie sont les antipsychotiques. Le plus prescrit est la Cyamémazine (TERCIAN), le plus souvent en association, probablement en lien avec son puissant effet anxiolytique (22). Après on trouve l'Olanzapine et la Risperidone, avant l'Halopéridol. L'Halopéridol était le 2<sup>ème</sup> AP le plus prescrit en 98. La prescription d'antipsychotique en monothérapie représente la moitié des cas. Parmi les patients traités avec antipsychotiques, ils reçoivent aussi un anxiolytique (46 %), un hypnotique (40 %), un antiparkinsonien (30 %), un antidépresseur (29 %), un normothymique (24 %), un sialogogue (7,5 %), un antihypotenseur (4 %).
- Une étude parue dans l'Encéphale réalisée en 2004 dans 13 centres hospitaliers en Italie trouve des résultats similaires (23).
- Une étude réalisée entre 2007 et 2009 au centre hospitalier universitaire de Ferrare en Italie trouve que 63% des patients hospitalisés en psychiatrie reçoivent un AP dont 92% un AP de 2<sup>ème</sup> génération. 40% un ATD dont un ISRS dans 55% des cas (24).

### B. Evolution des recommandations

Des recommandations en termes de prescription de psychotropes émergent régulièrement avec le développement de la psychiatrie et l'enrichissement de la pharmacopée et des données de pharmacovigilance. Par exemple, la **liste des médicaments psychotropes ou non allongeant l'intervalle QT** a nettement augmenté. Ils sont référencés dans le **Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** actualisé le 20 octobre 2020 (rubrique « Substances susceptibles de donner des torsades de pointes ») (25).

Les dernières données en termes d'effets indésirables et de risques d'interactions tendent à faire **décroître les prescriptions d'anciennes molécules comme l'Halopéridol, les ATD tricycliques, le Citalopram et l'Escitalopram**. La posologie maximale journalière de l'Hydroxyzine est passée à 100mg par jour depuis 2014 et les spécialités dosées à 100mg sont retirées du marché en raison d'un risque d'arythmies cardiaques. Les associations avec l'Hydroxyzine tendent aussi à diminuer puisque depuis il est contre-indiqué avec les médicaments connus pour allonger



l'intervalle QT (26).

## C. Interactions médicamenteuses en psychiatrie

### 1. Définition des interactions médicamenteuses

Selon l'ANSM, une interaction médicamenteuse intervient lorsque la prise d'un médicament ou d'une classe de médicaments influe sur l'effet d'autres médicaments présents en même temps dans l'organisme. Pour être reconnue, elle doit avoir un **impact clinique significatif**, c'est-à-dire visible ou potentiellement grave. Il peut s'agir de créer ou aggraver des effets indésirables ou de réduire l'efficacité des traitements (25).

#### L'ANSM définit 4 niveaux d'interactions médicamenteuses :

- **Contre-indication (CI)** : elle est absolue et ne doit jamais être prescrite
- **Association déconseillée (AD)** : elle doit être évitée au maximum, elle peut être prescrite en cas d'absence d'alternative après examen approfondi du rapport bénéfices/risques, elle nécessite une surveillance étroite du patient
- **Précaution d'emploi (PE)** : il existe des recommandations simples visant à éviter l'interaction comme une adaptation de posologie ou une surveillance particulière
- **Association à prendre en compte (APEC)** : il s'agit souvent d'additions d'effets indésirables, dont la prescription est laissée à l'appréciation du médecin, il n'existe pas de recommandations particulières

### 2. Données de la littérature

De nombreuses études dans la littérature s'intéressent aux **interactions médicamenteuses allongeant l'intervalle QT** en psychiatrie (27). Beaucoup s'intéressent aux effets indésirables liés aux **associations d'antipsychotiques**. On en trouve peu sur le reste des psychotropes ni sur les interactions entre psychotropes et non psychotropes.

- *Quelques études s'intéressent aux **interactions avec les antibiotiques, les antiépileptiques, les contraceptifs**. Cela concerne principalement les interactions en lien avec la modification du métabolisme des médicaments. Les AP et les ATD sont principalement métabolisés par les **cytochromes P450 hépatiques dont surtout le CYP 3A4 et CYP 2D6**. L'interaction avec un médicament inducteur enzymatique du cytochrome P450 peut avoir un impact important sur l'efficacité et la toxicité des AP et des ATD (28,29).*
- *Quelques études référencent les interactions médicamenteuses existantes entre psychotropes et entre **psychotropes et médicaments à visée cardiologique**. Mais pour autant ces études n'expliquent pas l'impact clinique des interactions (30,31).*

- Des études citent le **risque de sédation**, de modification du métabolisme et d'addition d'effets indésirables quant aux associations de psychotropes utilisées dans le traitement des troubles anxieux (32). Une revue anglaise de 2018 sur les bénéfices et risques des benzodiazépines retrouve que le **risque principal d'interactions pour les BZD concerne le risque de dépression respiratoire, d'hypotension artérielle, de sédation profonde et de mort. Les interactions les plus à risque concernent les barbituriques, les cannabinoïdes, l'éthanol, la Mélatonine, les agonistes opioïdes (Tramadol, Méthadone, Buprénorphine), les AP. Le risque est moindre en cas d'association avec d'autres BZD (33).**
- Une étude réalisée en Finlande en 1998 montre que le **taux de mortalité prématurée chez des sujets schizophrènes est d'autant plus important plus le nombre d'AP est élevé, en ajustant sur les facteurs communs de décès chez les sujets schizophrènes (34).** Une étude rétrospective réalisée sur des patients hospitalisés en Virginie en 1998 montre que l'association d'AP augmente le risque de syndrome extrapyramidal par rapport à la monothérapie et est associée à davantage d'associations avec des correcteurs anticholinergiques (35). Une revue scandinave de 2002 expose que l'association de Clozapine et Risperidone augmente le risque d'agranulocytose davantage que la Clozapine seule (36).

Enfin, toutes les études trouvent une majoration des effets indésirables des psychotropes s'ils sont utilisés en association. Néanmoins, on n'a peu de données épidémiologiques sur la survenue des effets indésirables. Ces derniers étant fréquents et communs à plusieurs traitements, il semble difficile d'apprécier et de quantifier l'impact des interactions médicamenteuses.

## D. Développement d'outils d'aide à la prescription

### 1. Outils numériques

Des outils d'aide à la prescription se sont développés au cours des dernières années et continuent de se développer, parallèlement au numérique dans le milieu médical. Tous les logiciels de prescription hospitaliers sont couplés à une **base de données sur les médicaments** validée par la HAS. La plupart de ces bases de données possèdent un système d'analyse des ordonnances en temps réel permettant d'alerter en cas d'association à risque, voire d'empêcher la prescription d'une contre-indication. Certaines de ces bases sont accessibles en ligne ou via une application mobile. Les bases de données sur les médicaments validées par la HAS sont **Vidal, Base Claude Bernard (BCB), Thesorimed, Thériaque (37)**. Des **applications mobiles** d'aide à la prescription se développent également. Il s'agit de dispositifs médicaux qui doivent être validés par un organisme certificateur accrédité (38).

On retrouve peu d'études évaluant l'impact de ces outils numériques d'aide à la prescription en termes d'amélioration des pratiques professionnelles.

## 2. Pharmacie clinique

Les pharmaciens cliniciens sont aussi des **garants de prescriptions adéquates** (bonnes posologies, traitement habituel respecté avec réalisation de conciliation médicamenteuse, interactions médicamenteuses). En général, il y a au moins un pharmacien clinicien par établissement hospitalier qui se charge de contrôler chaque nouvelle prescription en plus de l'analyse éventuelle du logiciel de prescription. Ils sont facilement **en contact avec les prescripteurs**, permettant une collaboration au profit du patient en apportant des connaissances supplémentaires et pouvant permettre de trouver des alternatives limitant les risques d'effets secondaires aux traitements.

*Une étude rétrospective réalisée en Slovénie en 2021 évalue l'impact des recommandations de la pharmacie clinique sur les prescriptions de patients hospitalisés dans l'hôpital psychiatrique d'Ormoz (Slovénie) entre 2019 et 2020. Dans cette étude, le pharmacien participe à des tours médicaux. 315 recommandations sont réalisées dont 94% acceptées et 70% maintenues 3 mois après. Une nette régression des effets indésirables exprimés et potentiels est constatée. Les recommandations concernent principalement un manque d'efficacité, des effets indésirables et l'absence d'indication. Le pharmacien préconise des ajustements de posologies, l'introduction ou l'arrêt de médicaments. La majorité des recommandations concernent les AP puis les ATD. Il s'agit par exemple de l'arrêt de l'HALDOL en cas d'antécédents d'infarctus du myocarde, de la diminution du nombre d'AP par patient en privilégiant une monothérapie (arrêt de l'HALDOL en association avec la Quétiapine), ou encore du switch d'antibiotiques notamment les Quinolones qui interagissent avec les psychotropes (39).*

## III. Objectifs de l'étude et hypothèses

**Cette étude a pour objectif principal de décrire la prévalence des prescriptions inappropriées (associations contre-indiquées et déconseillées), en relevant exhaustivement toutes les interactions médicamenteuses par ordonnance hospitalière pour chaque patient dans un EPSM un jour donné.**

**Les interactions médicamenteuses étudiées sont les associations de deux médicaments dont au moins un est un psychotrope.**

En se référant à la définition des types d'interactions médicamenteuses, on ne devrait normalement pas retrouver de contre-indication, leur prescription étant interdite, et cela étant normalement limité par les outils d'aide cités plus hauts. **La prescription d'une CI constitue une erreur médicamenteuse**, définie par un « événement iatrogène évitable » par l'Organisation Mondiale de la Santé (40). Le but de cette étude est de vérifier cette hypothèse en réalisant une évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

**Une EPP consiste à évaluer la qualité de soins en mesurant l'écart par rapport à des références de soins admises ; à entreprendre des actions visant à améliorer les soins en ciblant les écarts identifiés ; et de mesurer les impacts éventuels de ces actions en faisant une réévaluation, généralement à 1 an.**

Plusieurs guides sont disponibles sur le site de la HAS (41).

L'**objectif secondaire** de cette étude est ainsi de lister toutes les interactions médicamenteuses retrouvées en vue de pouvoir présenter les résultats lors de commissions d'EPP des médecins de l'établissement ainsi qu'aux internes de psychiatrie et de médecine générale exerçant en cours de leur stage dans l'établissement.

# MATERIELS ET METHODES

## I. Population étudiée

**Les sujets inclus sont tous les patients hospitalisés le mardi 26 mai 2020 à l'EPSM de l'Agglomération Lilloise (EPSM-AL).**

L'EPSM-AL comprend les secteurs de Lille, Roubaix, Villeneuve d'Ascq et les communes limitrophes (42).

### Site de Saint-André

Les secteurs de Lille et Villeneuve d'Ascq se trouvent au niveau du site à Saint-André. Cette antenne se constitue des services hospitaliers suivants :

- **4 unités de psychiatrie générale (UPG)** correspondant aux 4 secteurs lillois :
  - o Le **59G11** (Villeneuve d'Ascq) : service d'hospitalisation complète *Baudelaire*
  - o Le **59G22** (Lille Nord) : service d'hospitalisation complète *Apollinaire*
  - o Le **59G23** (Lille Sud) : service d'hospitalisation complète *Plein Sud*
  - o Le **59G24** (Lille Est) : service d'hospitalisation complète *Pussin*
- La **clinique Jean Varlet**, spécialisée dans le traitement des troubles anxieux et dépressifs, affiliée au 59G11
- L'**hôpital de jour Les 4 Chemins**, affilié au 59G23
- Le **CPAA (Centre Psychiatrique d'Accueil et d'Admission)**, unité intersectorielle affiliée au 59G24
- **3 unités d'addictologie** :
  - o Unité d'hospitalisation complète *Lewis Carroll*
  - o Unité d'hospitalisation complète *La Croisée*
  - o Hôpital de jour
- **3 unités de réhabilitation psycho-sociale (Pôle d'Accueil Thérapeutique Intersectoriel et d'Orientation, PATIO)** :
  - o Unité *Oasis*
  - o Unité *Maison bleue*
  - o Unité *Tosquelles*
- La **Maison d'Accueil Spécialisée (MAS)**
- La **clinique de l'adolescent**

### Site de Roubaix (hôpital Lucien Bonnafé)

- **4 unités de psychiatrie générale** :
  - o **59G12** (Roubaix centre)
  - o **59G13** (Roubaix Est)
  - o **59G14** (Roubaix Ouest, Croix, Wasquehal)
  - o **59G15** (Wattrelos, Leers)
- La **clinique du Nouveau Monde**, affiliée au 59G13
- L'**hôpital de jour L'Escale**, affilié au 59G15
- Le **CAPi (Centre d'Accueil Psychiatrique Intersectoriel)**, affilié au 59G12
- La **maison thérapeutique Fregoli**, affiliée au 59G13

## ***II. Critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion***

Les sujets inclus sont donc **des hommes et des femmes âgés de plus de 16 ans ; hospitalisés à temps complet ou en journée à l'EPSM de l'agglomération lilloise ; dont la prescription est renseignée sur le logiciel PHARMA.**

Sont exclus les patients de pédopsychiatrie, pour lesquels nous avons moins de données en termes d'interactions médicamenteuses et effets indésirables potentiels et en raison de la prescription fréquente de médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le service d'addictologie La Croisée n'est pas inclus dans l'étude en raison de sa fermeture pour être transformé en unité Covid.

## ***III. Données recueillies et méthodes de recueil***

### Recueil des ordonnances

Chaque patient hospitalisé a une prescription renseignée dans le **logiciel de prescription PHARMA**. L'**ordonnance hospitalière médicale** (uniquement les médicaments) de tous les patients hospitalisés sur l'EPSM un jour donné est imprimée et anonymisée en enlevant son en-tête. La date retenue est le **mardi 26/05/2020**, date prise au hasard à la fin de mon semestre à l'ESPM-AL. Cela est censé représenter un jour de prescription courant, représentatif des prescriptions habituelles sur l'année. Une ordonnance correspond donc à un patient hospitalisé. Il s'agit bien de l'ordonnance de l'hospitalisation en cours le 26/05/2020 et non de l'ordonnance à l'entrée ni à la sortie.

### Analyse des ordonnances

Chaque ordonnance est ensuite rentrée manuellement dans le **logiciel BCB (Base Claude Bernard) Dexther utilisé par l'EPSM-AL et le logiciel eVIDAL**.

BCB est relié au logiciel de prescription PHARMA, ce qui permet d'avoir une analyse en temps réel qui s'affiche à l'écran pour les prescripteurs.

Ces deux bases de données sur les médicaments agréées par la HAS ont une **fonction d'analyse des ordonnances** qui permet de détecter les 4 niveaux d'interactions médicamenteuses : contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi, association à prendre en compte.

On a retenu ici uniquement les **contre-indications (CI) et associations déconseillées (AD)**, celles-ci présentant le plus grand risque d'événements iatrogènes et ayant un impact significatif sur la morbi-mortalité.

**Seules les associations contenant au moins 1 psychotrope ont été retenues, les psychotropes étant l'intérêt de l'étude.**

## Regroupement des données

Les résultats (CI et AD) sont classés en sous-groupes selon les services qui accueillent une patientèle similaire (sur le plan diagnostique) et sont ainsi susceptibles d'avoir le même type de prescriptions.

- **Unités d'urgences et de courts séjours** : CPAA, CAPI (unités d'hospitalisations de courte durée accueillant des patients en soins libres et en soins sans consentement)
- **Addictologie** : unité d'hospitalisation Lewis Carroll, hôpital de jour
- **Unités de psychiatrie générale** : G11, G22, G23, G24, G12, G13, G14, G15 (accueillant des patients en soins libres et en soins sans consentement)
- **Hôpitaux de jour de psychiatrie générale** : HDJ 4 chemins (St-André), HDJ Escale (Roubaix)
- **Cliniques pour troubles anxieux et troubles de l'humeur** : Jean-Varlet (St-André), Nouveau Monde (Roubaix)
- **Unités de longs séjours (psycho-réhabilitation)** : Oasis, Maison bleue, Tosquelles, MAS, Maison thérapeutique Fregoli

## **IV. Type d'étude et critères de jugement**

Il s'agit d'une étude de type **observationnelle, descriptive, transversale, monocentrique**.

Le critère de jugement principal est la **prévalence observée** (effectifs et pourcentages) des CI et AD contenant au moins 1 psychotrope.

Les critères de jugement secondaires sont les prévalences observées des CI et AD contenant au moins 1 psychotrope par type de risque, par classes médicamenteuses associées et par type de séjour.

## **V. Ethique et réglementation de l'étude**

Le projet de l'étude a été discuté avec les docteurs PARADIS et OUREIB, médecins DIM à l'EPSM-AL, ainsi qu'avec M. Olivier BOYAVAL, chargé de DPO (Délégation de Protection des données) à l'EPSM-AL.

Une demande d'autorisation de recherche en santé a été réalisée via la plateforme des données de santé Health Data Hub (HDH) à l'Institut National des données de santé (INDS) pour avis du CESREES. Une déclaration à la CNIL a également été réalisée.

Ces organismes ont confirmé qu'il s'agissait d'une étude n'impliquant pas la personne humaine, conforme à la **méthodologie de référence MR-004** selon la réglementation en vigueur.

Ainsi l'étude a été inscrite au registre de la méthodologie de référence MR-004 de l'EPSM-AL.

## ***VI. Analyses statistiques***

Des **analyses descriptives univariées** sont réalisées afin de décrire l'ensemble des variables quantitatives au moyen de moyennes et l'ensemble des variables qualitatives au moyen d'effectifs et de pourcentages.

Les analyses et leurs représentations graphiques sont effectuées avec le logiciel Excel (version 2107).



# RESULTATS

## I. Données générales sur les ordonnances étudiées

### A. Nombre d'ordonnances analysées

**Tableau 12 : Nombre d'ordonnances analysées par service chez les patients hospitalisés le 26 mai 2020 à l'EPSM-AL**

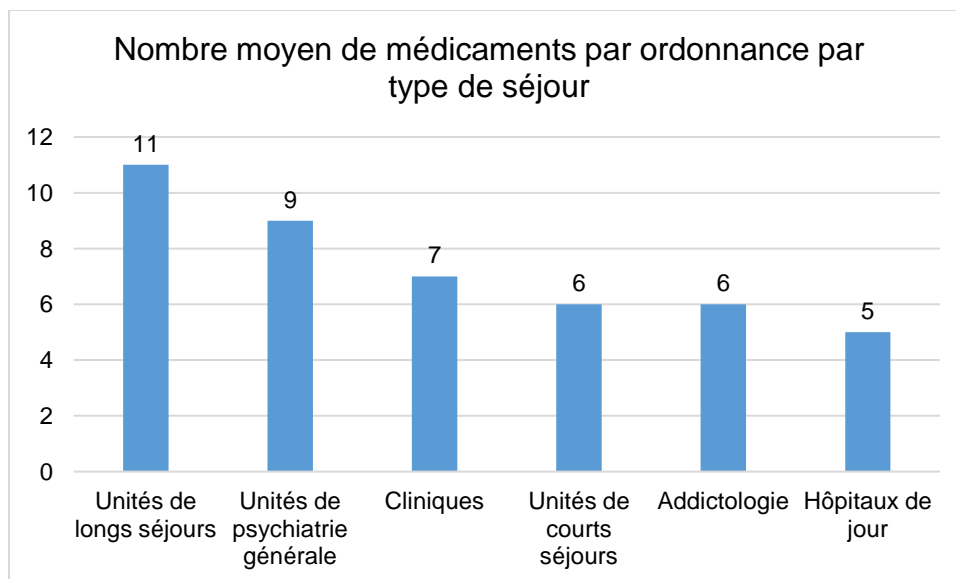
Unités fonctionnelles (UF)	Nombre d'ordonnances	Nombre de lits (capacité totale d'accueil)
<b>Unités de psychiatrie générale</b>	<b>130</b>	<b>160</b>
G11	16	20
G22	16	20
G23	13	20
G24	17	20
G12	20	20
G13	13	20
G14	22	20
G15	13	20
<b>Unités de courts séjours</b>	<b>20</b>	<b>43</b>
CPAA	9	23
CAPI	11	20
<b>Addictologie</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
T01 Lewis Carroll	8	10
T01 HDJ	7	10
<b>Hôpitaux de jour</b>	<b>14</b>	<b>48</b>
HDJ 4 Chemins	11	28
HDJ Escale	3	20
<b>Cliniques</b>	<b>16</b>	<b>49</b>
Jean Varlet	6	24
Nouveau Monde	10	25
<b>Unités de longs séjours</b>	<b>87</b>	<b>90</b>
PATIO Oasis	8	10
PATIO Maison bleue	20	18
PATIO Tosquelles	17	16
Maison thérapeutique Fregoli	4	6
MAS	38	40
<b>TOTAL</b>	<b>282</b>	<b>410</b>

- On a un **total de 282 ordonnances analysées** pour une capacité d'accueil total de 410 patients le 26 mai 2020.

- Dans certains services on a plus d'ordonnances que de lits : G14, Maison bleue et Tosquelles. En effet, des patients sont hébergés dans d'autres services en hors secteur par manque de place. Leur secteur d'origine est l'UF de rattachement. Le secteur où ils sont hébergés est l'UF d'hébergement. Ici les ordonnances sont rangées par UF de rattachement. Certains patients sont également présents uniquement une demi-journée pour la réalisation et la surveillance hospitalière d'une injection de ZYPADHERA. Ils se surajoutent alors qu'ils n'occupent pas de chambre.

## B. Nombre moyen de médicaments par ordonnance

**Figure 1 : Nombre moyen de médicaments par ordonnance par type de séjour**



- Le logiciel PHARMA inscrit en bas des ordonnances le nombre de médicaments.
- Le nombre moyen de médicaments par ordonnance semble plus élevé dans les services qui relèvent de longs séjours ou d'unités de psychiatrie générale, où les prises en charge sont souvent plus complexes.

## C. Nombre d'interactions médicamenteuses détectées

Sur 282 patients on retrouve au total 27 CI et 795 AD.

On peut retrouver plusieurs CI ou plusieurs AD dans une seule ordonnance.

## II. Contre-indications détectées

Sur 282 patients on retrouve 27 CI prescrites. Près d'un patient sur 10 se voit prescrire une association médicamenteuse contre-indiquée.

**Il s'agit uniquement de l'association de deux médicaments allongeant l'intervalle QT avec un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.**

### A. Détail des contre-indications

**Tableau 13 : Détail des 27 contre-indications identifiées**

Associations	Effectifs
<b>HALDOL + NONIZAN</b>	7 (25%)
<b>HALDOL + TERCIAN</b>	4 (15%)
<b>Hydroxyzine + TERCIAN</b>	4 (15%)
<b>Hydroxyzine + NOZINAN</b>	3 (11%)
<b>Hydroxyzine + HALDOL</b>	2 (7%)
<b>Escitalopram + NOZINAN</b>	2 (7%)
<b>Escitalopram + HALDOL</b>	1 (4%)
<b>Citalopram + TERCIAN</b>	1 (4%)
<b>Hydroxyzine + CLOPIXOL</b>	1 (4%)
<b>Hydroxyzine + DIPIPERON</b>	1 (4%)
<b>Hydroxyzine + Méquitazine (PRIMALAN)</b>	1 (4%)

- Les deux médicaments les plus impliqués qu'on retrouve dans davantage d'associations sont l'**Halopéridol (HALDOL)** et l'**Hydroxyzine (ATARAX)**.
- L'association HALDOL + NOZINAN est retrouvée majoritairement et représente à elle seule 1/4 des CI retrouvées.

### B. Contre-indications par classes médicamenteuses associées

**Tableau 14 : Nombre de CI selon les classes médicamenteuses associées**

Classes médicamenteuses associées	Effectifs
<b>AP + AP</b>	11 (41%)
<b>Anti-H1 + AP</b>	11 (41%)
<b>ATD + AP</b>	4 (15%)
<b>Anti-H1 + Anti-H1</b>	1 (3%)

- Dans 96% des cas il s'agit d'une association comportant au moins un AP.
- L'association d'un AP avec un AP (HALDOL avec NOZINAN ou TERCIAN) et l'association d'un AP avec l'Hydroxyzine représentent chacune 40% des CI totales.
- Dans 15% des cas il s'agit de l'association d'un AP avec un ATD (Citalopram ou Escitalopram).

### C. Contre-indications par type de séjour

**Tableau 15 : Nombre de contre-indications selon le type de séjour**

Type de séjour	Effectifs
<b>Unités de longs séjours</b>	16 (59%)
<b>UPG</b>	10 (37%)
<b>Unités de courts séjours</b>	1 (4%)

- La majorité des CI sont retrouvées dans les unités de longs séjours (presque 60%), puis dans les UPG (presque 40%).
- On ne retrouve aucune CI en addictologie ni dans les cliniques ni dans les hôpitaux de jour.

### III. Associations déconseillées détectées

**Tableau 16 : Description des types d'AD identifiées**

Type d'AD	Effectifs
<b>Risque de sédation</b>	740 (93%)
<b>Risque d'allongement de l'intervalle QT</b>	36 (5%)
<b>Risque d'acidose lactique</b>	7 (0,8%)
<b>Antagonisme d'action</b>	4 (0,5%)
<b>Augmentation du risque d'hypoglycémie</b>	2 (0,2%)
<b>Association de benzodiazépines et Mélatonine à éviter</b>	2 (0,2%)
<b>Risque d'inefficacité</b>	2 (0,2%)
<b>Risque de réactions cutanées graves</b>	1 (0,1%)
<b>Augmentation de la concentration de Mélatonine</b>	1 (0,1%)
<b>TOTAL</b>	795

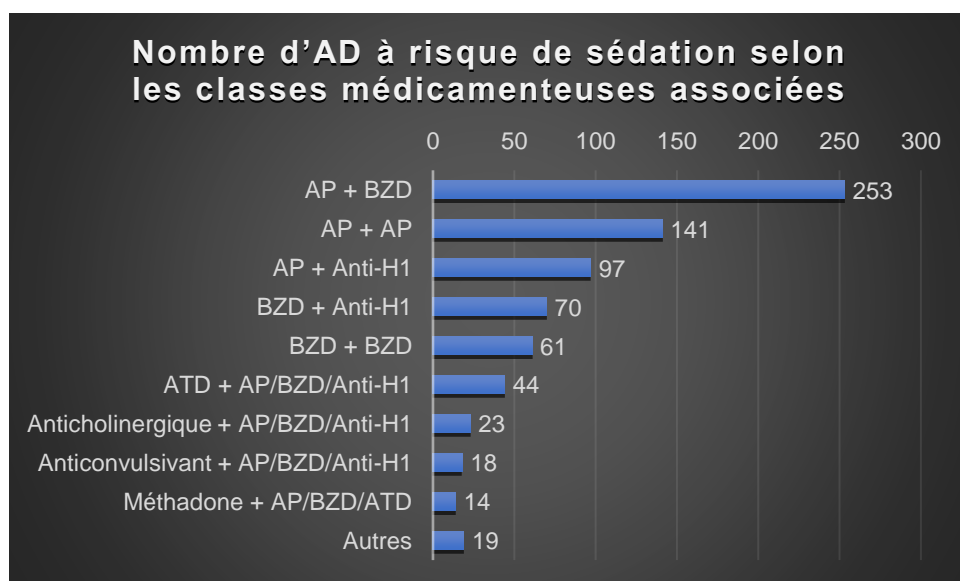
- Sur 282 ordonnances, 795 AD sont relevées. Ce qui représente quasiment 3 AD par patient. Parmi celles-ci, on identifie 9 types différents d'AD.
- **La majorité des AD, 93%, concernent un risque de sédation.**
- Le risque d'allongement de l'intervalle QT concerne quasiment 5%.
- L'ensemble des autres AD ne concernent que 2% du total des AD

## A. Risque de sédation

740 AD sur 795 soit 93% concernent l'association de médicaments sédatifs. Les associations identifiées ainsi que leurs effectifs sont détaillées dans le tableau de l'annexe 3. Elles sont triées selon les classes médicamenteuses associées.

### 1. AD à risque de sédation par classes médicamenteuses associées

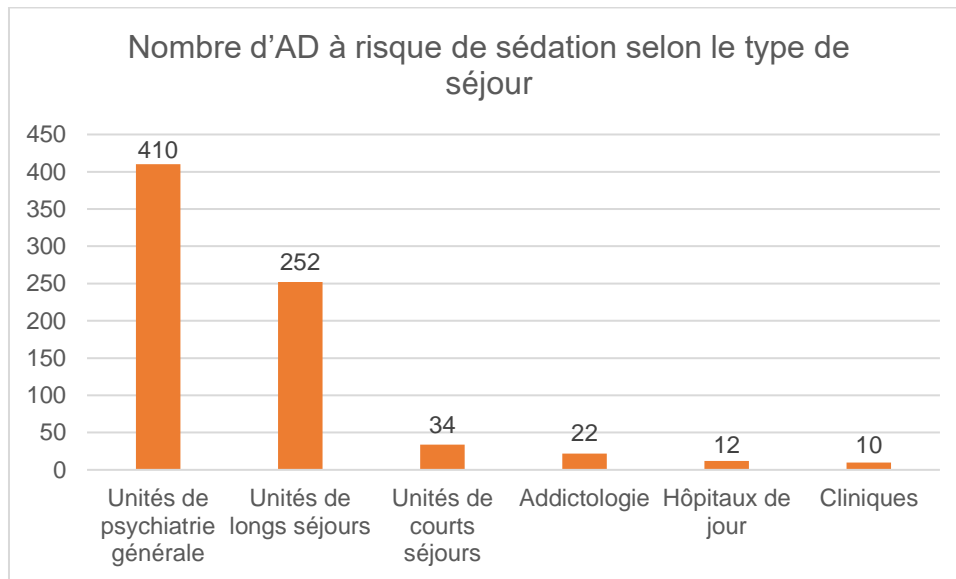
**Figure 2 : Nombre d'AD à risque de sédation selon les classes médicamenteuses associées**



- Les AD majoritairement retrouvées à risque de sédation concernent l'association d'un AP avec une BZD (34%), un AP avec un AP (19%), un AP avec un Anti-H1 (13%), une BZD avec un anti-H1 (10%) et une BZD avec une BZD (8%).
- Les AP sont les molécules les plus retrouvées dans les associations, viennent ensuite les BZD puis les anti-H1.

## 2. AD à risque de sédation par type de séjour

**Figure 3 : Nombre d'AD à risque de sédation selon le type de séjour**



- La majorité des AD à risque de sédation sont retrouvées dans les UPG (55%), puis dans les unités de longs séjours (35%).
- L'ensemble des autres services représentent 10% des AD.

## B. Risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire

Sur 795 AD, 36 AD soit presque 5 % concernent l'association de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

## 1. Détail des AD concernant l'allongement du QT

**Tableau 17 : Détail des 36 AD à risque d'allongement du QT**

Associations	Effectifs
<b>CLOPIXOL + TERCIAN</b>	8 (22%)
<b>NOZINAN + TERCIAN</b>	7 (19%)
<b>CLOPIXOL + NOZINAN</b>	3 (8%)
<b>SOLIAN + NOZINAN</b>	3 (8%)
<b>SOLIAN + TERCIAN</b>	3 (8%)
<b>HALDOL + Clozapine</b>	3 (8%)
<b>DIPIPERON + NOZINAN</b>	1 (3%)
<b>Méthadone + TERCIAN</b>	1 (3%)
<b>HALDOL + CLOPIXOL</b>	1 (3%)
<b>HALDOL + Fluoxétine</b>	1 (3%)
<b>HALDOL + Olanzapine</b>	1 (3%)
<b>HALDOL + Quétiapine</b>	1 (3%)
<b>HALDOL + Risperidone</b>	1 (3%)
<b>HALDOL + Lithium</b>	1 (3%)
<b>Haldol + Alfuzosine (XATRAL)</b>	1 (3%)
TOTAL	36

- L'HALDOL est le médicament qu'on retrouve dans le plus d'associations, dans 8 associations sur 15.

## 2. AD à risque d'allongement du QT par classes médicamenteuses associées

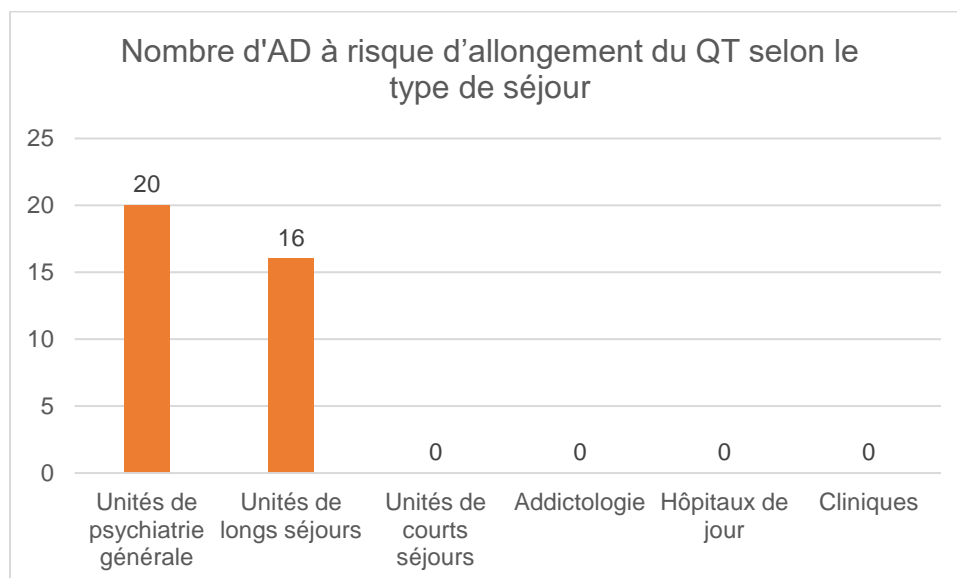
**Tableau 18 : Nombre d'AD à risque d'allongement du QT selon les classes médicamenteuses associées**

Classes médicamenteuses associées	Effectifs
<b>AP + AP</b>	32 (88%)
<b>AP + ATD</b>	1 (3%)
<b>AP + Lithium</b>	1 (3%)
<b>AP + MTD</b>	1 (3%)
<b>ATD + alpha-bloquant</b>	1 (3%)

- Il s'agit principalement de l'association de 2 antipsychotiques, dans 88% des cas.

### 3. AD à risque d'allongement du QT par type de séjour

**Figure 4 : Nombre d'AD à risque d'allongement du QT selon le type de séjour**



- On retrouve davantage d'AD dans les UPG (55%), puis dans les unités de longs séjours (45%).
- On n'en retrouve aucune dans les autres types de service.

### C. Autres types d'AD identifiées

Les autres AD retrouvées semblent négligeables étant donnée leur proportion assez faible. Elles concernent 2% du total des AD.

Le détail des autres AD ainsi que leurs proportions sont renseignées dans l'annexe 4.

## IV. Précautions d'emploi (PE) et Associations à prendre en compte (APEC)

On retrouve ces deux types d'interactions médicamenteuses dans quasiment toutes les ordonnances, avec souvent plus d'une dizaine par ordonnance. Il est ainsi difficile de les comptabiliser et cela n'aurait pas grand intérêt puisqu'on les retrouve partout.



Les types de PE et d'APEC retrouvées sont listées ici. Le détail des associations identifiées est renseigné en annexe 5.

Précautions d'emploi :

- Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
- Risque de diminution de l'absorption des médicaments (notamment en association avec le GAVISCON)
- Risque d'augmentation ou de diminution des concentrations des médicaments par modification de la pharmacocinétique (inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques)

Associations à prendre en compte :

- Risque de majoration de la dépression centrale et de sédation
- Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique
- Risque d'effets atropiniques additionnels
- Risque accru de convulsions
- Risque de majoration du risque hémorragique
- Risque d'akinésie colique avec constipation sévère
- Risque de diminution d'efficacité avec les laxatifs

**Les interactions les plus retrouvées concernent le risque de majoration de la dépression centrale, le risque d'hypotension artérielle et le risque d'effets atropiniques additionnels.**

# DISCUSSION

## I. Résultats principaux

Sur 282 ordonnances hospitalières on retrouve 27 contre-indications (CI) et 795 associations déconseillées (AD). On retrouve parfois plusieurs CI dans la même ordonnance. C'est souvent le cas pour les AD, ce qui explique leur nombre élevé.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer les prescriptions actuelles en termes d'interactions médicamenteuses en hôpital psychiatrique, afin d'étudier si les recommandations sont bien appliquées, et si dans le cas contraire il est possible de mettre des mesures en place.

On a pu montrer qu'il y a un nombre élevé d'interactions médicamenteuses, dont certaines peuvent avoir des conséquences graves, notamment les contre-indications qui sont censées ne pas être prescrites du fait d'un risque important.

- **Les 27 CI concernent l'association de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.**
  - Il s'agit majoritairement (96%) d'une association contenant au moins un antipsychotique (AP). Les médicaments les plus impliqués sont l'**Halopéridol** et l'**Hydroxyzine**. On retrouve de façon minoritaire certains antidépresseurs : le Citalopram et l'Escitalopram.
  - On retrouve la majorité de ces CI dans les unités de longs séjours et de façon moindre dans les unités de psychiatrie générale. Ce sont les services où les prises en charge sont probablement plus complexes et où le nombre de médicaments par ordonnance y est ainsi plus élevé. On sait que plus le nombre de médicaments prescrits est élevé, plus le risque d'interaction médicamenteuse est important (43).
- **Parmi les 795 AD identifiées, la majorité (93%) concernent l'association de médicaments à risque de sédation.**
  - Les molécules les plus retrouvées dans les associations sont les AP puis les benzodiazépines puis les antihistaminiques.
  - Presque 5% des AD identifiées concernent l'association de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Il s'agit principalement de l'association d'un AP avec un autre AP dans 88% des cas, et surtout de l'HALDOL en association.
  - On retrouve de façon mineure d'autres AD. L'ensemble de ces autres types d'AD représente seulement 2%.
  - Les AD sont majoritairement retrouvées dans les unités de psychiatrie générale et de façon moins marquée dans les unités de longs séjours. Cela peut s'expliquer par le fait qu'en UPG les prises en charge sont plus aiguës et les patients sont

moins stables. Ils nécessitent donc davantage de traitements sédatifs.

- **Les PE et APEC, censées avoir moins d'impact, sont les interactions médicamenteuses les plus retrouvées. Il s'agit surtout du risque de sédation, d'hypotension artérielle et d'addition d'effets atropiniques, retrouvés dans quasiment toutes les ordonnances.**
  - Leurs risques sont beaucoup plus faibles que les contre-indications et les associations déconseillées. Leur fréquence fait qu'on ne peut pas les empêcher. Ces risques existent avec quasiment toutes les molécules prescrites en psychiatrie. De multiples PE et APEC du même type sont retrouvées par ordonnance. L'effet multiplicateur est difficile à évaluer. Ainsi il reste important de les connaître et d'être vigilant quant à leurs risques pour chaque patient hospitalisé en psychiatrie.
- **Les antipsychotiques sont les médicaments les plus retrouvés dans les interactions médicamenteuses, en particulier l'HALDOL.**
  - On retrouve beaucoup d'associations de deux antipsychotiques entraînant des interactions médicamenteuses. Bien que la littérature soit mitigée dans les recommandations, on préconise idéalement dans les troubles psychotiques la prescription d'un seul AP de 2<sup>ème</sup> génération en 1<sup>ère</sup> intention. En cas d'inefficacité de 2 AP différents en monothérapie, la Clozapine est indiquée en monothérapie. En cas de symptômes réfractaires ou d'agitation, l'association d'AP est alors indiquée. L'association d'AP induit souvent d'ajouter des correcteurs anticholinergiques, ce qui augmente davantage le risque d'interactions (44–46).
  - Toutefois, on utilise parfois des AP en association à visée anxiolytique ou sédatrice dans l'agitation, à visée hypnotique ou thymorégulatrice. Il arrive qu'il n'y ait pas d'autres alternatives.
  - Il faut également différencier les prises en charge ambulatoires et hospitalières. Ces dernières sont souvent plus complexes, notamment lors de soins sans consentement. Ainsi dans ces situations les recommandations habituelles ne sont pas toujours applicables.

## ***II. Analyse des risques principaux identifiés et pistes pour les limiter***

### **A. Risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire**

On retrouve **27 contre-indications et 36 associations déconseillées** de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT. Cela représente un chiffre élevé, surtout pour les CI censées être interdites. Et ce malgré les alertes du logiciel de prescription et la présence de pharmaciens cliniciens.

Dans le détail, les CI concernent surtout l'association d'un AP avec un autre AP (HALDOL + NOZINAN et HALDOL + TERCIAN) et l'association d'un AP avec l'Hydroxyzine (ATARAX). De façon minoritaire on retrouve l'association d'un AP avec un antidépresseur ISRS, le Citalopram et l'Escitalopram. Ces deux ISRS sont ceux les plus connus pour leur risque d'allongement du QT. L'association d'HALDOL avec le Citalopram ou Escitalopram est une CI alors qu'il s'agit d'une AD pour tous les autres ISRS. Pour les AD il s'agit presque uniquement de l'association de deux AP. Toutes les associations d'AP sont concernées à l'exception de l'association de l'HALDOL avec le NOZINAN ou le TERCIAN. Cela peut s'expliquer par le fait que l'HALDOL est le médicament le plus connu pour allonger le QT et que le TERCIAN et NOZINAN sont les antipsychotiques les plus prescrits en association, à visée anxiolytique ou sédatrice (22). De ce fait, il semble logique d'avoir davantage de données sur ces interactions.

*Dans la littérature on retrouve que les traitements les plus à risque d'allongement de l'intervalle QT et de survenue de torsades de pointes sont surtout les AP et les ATD tricycliques, puis les ISRS, la Méthadone, l'Hydroxyzine.*

*D'autres facteurs de risque sont identifiés et peuvent se surajouter :*

- *Les AP de 1<sup>ère</sup> génération, en particulier le Thioridazine, le Dropéridol et l'HALDOL (surtout lors d'une utilisation en intraveineux),*
- *De fortes doses orales d'AP,*
- *Une hypokaliémie,*
- *Un sujet âgé de plus de 65 ans,*
- *Le sexe féminin,*
- *Une pathologie cardiaque sous-jacente ou un QT long congénital,*
- *L'association de plusieurs AP ou d'un AP avec un médicament à visée cardiaque notamment hypokaliémiant antiarythmique,*
- *L'association de Lithium avec un AP (47–50).*

Ici on ne retrouve pas d'association avec un ATD tricyclique. Cela peut s'expliquer par le fait qu'ils soient peu prescrits en raison de leur tolérance moindre.

Les recommandations actuelles afin de limiter le risque d'allongement du QT sont :

- Un **ECG pré thérapeutique** et une **surveillance régulière** ensuite, accrue en présence de facteur de risque,
- Une **surveillance de la kaliémie**,
- Une **surveillance des symptômes cardiologiques** (palpitations, malaise, syncope) et de toute situation qui pourrait entraîner un trouble hydroélectrolytique (diarrhées, vomissements, prise de diurétiques, dénutrition),
- **L'arrêt du médicament causal si QT corrigé supérieur à 500ms** et surveillance accrue si le QT est allongé (47,51).

Plusieurs protocoles mis en place par l'EPSM de Caen depuis 2002 ont été validés (51). Le CHU vaudois en Suisse a créé en 2021 une fiche intéressante récapitulative et pour le suivi (52).

## B. Risque de sédation

L'interaction médicamenteuse la plus retrouvée concerne le risque de sédation. Il peut toutefois s'agir de l'effet recherché, selon le profil du patient. La quasi-totalité des médicaments prescrits en psychiatrie sont à risque de sédation. Cependant, l'association de deux médicaments sédatifs peut amplifier cet effet. Il s'agit dans ce cas d'**associations à prendre en compte**. Elles représentent la majorité des interactions identifiées et n'ont pas été comptabilisées dans l'étude, leur nombre étant trop élevé. **Le risque de sédation est cependant accru lorsque de l'alcool est présent dans les excipients de l'un des deux médicaments.** Dans ce cas il s'agit d'**associations déconseillées**. On en retrouve 740 dans cette étude. En effet, l'alcool a un effet sédatif puissant. Bien que la proportion d'alcool par médicament soit faible, cela peut devenir conséquent en fonction des posologies et des associations de plusieurs médicaments contenant de l'alcool.

**Nous avons peu de moyens disponibles quant à l'évaluation et la surveillance de la sédation induite par les médicaments.** Il existe plusieurs échelles de surveillance de l'agitation et de la sédation validées en réanimation. La plus utilisée est la RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) (53). Une échelle de surveillance de sédation et de dépression respiratoire est utilisée pour le suivi du traitement opioïde en post-opératoire (54). Ces échelles sont difficilement applicables en psychiatrie. Elles ne sont pas faites pour une évaluation fine notamment en cas de sédation plus légère qu'en réanimation ou soins palliatifs. Cela est assez étonnant alors qu'il s'agit du risque le plus fréquent en psychiatrie. Avec des conséquences qui peuvent être graves (conséquences sur la marche avec le risque de chute voire de fracture, le risque sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines). Il serait souhaitable de développer des outils de surveillance sur lesquels on pourrait s'appuyer en cas de besoin.

## C. Autres risques à surveiller

Il s'agit des risques mineurs identifiés dans les PE et APEC :

- Risque de diminution de l'absorption des médicaments
- Risque de modification de la pharmacocinétique (inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques)
- Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique
- Risque d'effets atropiniques additionnels
- Risque accru de convulsions
- Risque de majoration du risque hémorragique
- Risque d'akinésie colique avec constipation sévère
- Risque de diminution d'efficacité avec les laxatifs

**Les plus retrouvés sont le risque d'hypotension artérielle et d'addition des effets atropiniques.** Pour certains de ces risques il existe des moyens de les limiter.

### **Hypotension artérielle, notamment orthostatique**

- Il s'agit surtout de l'association de 2 AP et de l'association d'un AP avec un antihypertenseur.
- Une **surveillance tensionnelle** permet d'évaluer ce risque et de mettre des mesures en place en cas d'hypotension afin d'éviter les complications d'une hypotension (malaise, chute).
- Plusieurs mesures existent en cas d'hypotension :
  - **Mesures non pharmacologiques** en 1<sup>ère</sup> intention : se lever lentement, éviter la station debout prolongée, augmenter l'apport en eau et en sel, éviter la prise d'alcool, activité physique, surélever la tête du lit de 10 degrés, contention des membres inférieurs,
  - En cas de résistance : **traitement par Midodrine (GUTRON) et/ou Fludrocortisone (FLUCORTAC) (55)**.

### **Effets atropiniques additionnels**

- Il s'agit de l'association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, principalement l'association de 2 AP ou l'association d'un AP avec un correcteur anticholinergique.
- Il est possible notamment de traiter la sécheresse buccale et la constipation.

### **Risque d'akinésie colique avec constipation sévère**

- Il s'agit surtout de l'association de 2 AP ou de l'association d'un AP avec un opioïde.
- Plusieurs solutions existent pour prévenir et traiter une constipation :
  - Eau minérale enrichie en Magnésium,
  - Régime riche en fibres, légumes verts et fruits (pruneaux) et pauvre en glucides,
  - Éviter l'immobilisation,
  - Prise de laxatifs (56,57).

### **Risque de diminution de l'absorption des médicaments**

- Il s'agit de l'association des psychotropes avec le GAVISCON.
- Le GAVISCON doit être **pris à distance** des autres médicaments pour réduire ce risque.

### **Risque de majoration du risque hémorragique**

- Il s'agit de l'association d'un antidépresseur avec un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant.
- Comme pour ces derniers, il faut être **vigilant à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens avec les antidépresseurs**.

### **III. Formulation d'hypothèses à partir des résultats**

#### **A. En lien avec les prescripteurs**

La présence de contre-indications pourrait s'expliquer par des **habitudes de prescription**, notamment chez des prescripteurs plus âgés. Comme on l'a vu, de nouvelles recommandations et données émergent concernant l'association de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT. Il pourrait s'agir d'un **manque d'informations ou d'accès à la formation continue**.

Un autre facteur explicatif pourrait être la présence **de multiples prescripteurs pour un même patient**. Il peut s'agir de plusieurs psychiatres, de médecins généralistes, d'internes de psychiatrie ou de médecine générale. Il est alors plus difficile de connaître les interactions médicamenteuses, surtout s'il s'agit de médicaments auxquels le praticien n'est pas habitué.

#### **B. En lien avec les situations**

Il est possible qu'il y ait des situations où il n'y a **pas d'alternative**. Notamment soit pour des patients agités, soit avec une pathologie sévère ou résistante, pour qui l'association de psychotropes est souvent nécessaire. Le manque de données sur les caractéristiques des patients ne permet pas d'avoir ce genre d'informations.

Parfois **les effets des interactions médicamenteuses sont recherchés**, comme une sédation importante chez un patient hétéroagressif par exemple. L'Aripiprazole peut être associé à un autre antipsychotique afin de limiter les effets indésirables de ce dernier. On peut associer la Fluvoxamine, un antidépresseur inhibiteur enzymatique, pour majorer l'efficacité de la Clozapine, notamment si le patient est métaboliseur rapide et qu'il a une indication de traitement antidépresseur.

#### **C. En lien avec le type d'unité**

Les patients des unités de longs séjours de l'EPSM-AL (MAS et PATIO) sont surveillés régulièrement par des médecins généralistes et bénéficient d'un ECG mensuellement. Cela pourrait expliquer que les prescripteurs se permettent de laisser des contre-indications dans leur traitement. Cela comporte nettement moins de risque que les CI prescrites chez des patients dans d'autres types de services, qui risquent de sortir d'hospitalisation sans surveillance.

#### **D. En lien avec les outils d'aide à la prescription**

Concernant le logiciel PHARMA utilisé à l'EPSM-AL pour les prescriptions, il existe un manque de visibilité concernant les CI et AD. Celles-ci sont communiquées par de petits pictogrammes, une fois que l'ordonnance a été validée par le prescripteur.

Il est possible aussi que les prescripteurs et les pharmaciens cliniciens ne se concertent pas suffisamment.

## **IV. Limites de l'étude**

### **A. Population étudiée**

#### Nombre partiel de patients

282 ordonnances sont analysées sur une capacité totale d'accueil de 410 patients. Il existe déjà d'ordinaire une **variation de l'occupation des lits**. Néanmoins au moment de l'étude plusieurs services avaient réduit leur capacité en raison de la première épidémie de Covid-19. Cela signifie que le nombre de données disponibles peut varier d'une journée choisie à une autre et que pour le 26 mai 2020 on ne dispose pas du maximum de données possibles. On pourrait possiblement avec un plus grand nombre de données trouver davantage de contre-indications ou d'associations déconseillées. Cela signifie aussi que l'importance des interactions médicamenteuses retrouvées dans les présents résultats est en faveur de la nécessité de trouver des moyens de limiter les risques de ces IAM.

#### Etude monocentrique

Un seul établissement est inclus dans cette thèse. Ainsi l'extrapolation des résultats, soit la validité externe, est limitée.

#### Données manquantes

Les données sur les caractéristiques des patients n'ont pas été recueillies en raison d'une faisabilité compliquée dans le cadre d'une thèse. Il aurait été intéressant d'avoir certaines caractéristiques socio-démographiques (l'âge, le sexe) et données cliniques (pathologie et sa sévérité, comorbidités psychiatriques, addictologiques et somatiques, etc).

### **B. Méthodologie**

#### Etude transversale

L'étude est réalisée sur un **seul jour**. Il s'agit d'un mardi, les week-ends et lundi sont évités car les prescriptions peuvent avoir été réalisées par des internes lors de gardes et ne pas être réévaluées avec un éventuel risque d'interaction plus élevé et très temporaire. Il aurait pu être intéressant de répéter l'étude sur un autre jour afin d'évaluer s'il y a des différences significatives et valider le fait que réaliser l'étude sur une journée est représentatif de tous les jours de l'année.

#### Manque d'analyses statistiques

Plusieurs analyses statistiques n'ont pas été réalisées par manque de temps. Il s'agit par exemple de comparer si le nombre d'interactions médicamenteuses est significativement différent d'un type de service à l'autre, en raison du nombre variable



de patients par unité. Il aurait été possible de **comptabiliser le nombre d'interactions par ordonnance**, le nombre d'antipsychotiques ou de benzodiazépines par ordonnance. On s'intéresse dans cette thèse aux interactions médicamenteuses liées à l'association de deux médicaments. Or il est très fréquent que plus de deux médicaments qui ont le même type d'interaction soient prescrits.

## C. Pertinence de l'étude

### Impact clinique des interactions médicamenteuses

La question de la pertinence de l'étude se pose par rapport à la **difficulté à évaluer le réel impact des IAM**, notamment par rapport à d'**autres facteurs** qui pourraient expliquer davantage les manifestations cliniques, comme ceux modifiant la **pharmacocinétique** (l'âge, le poids, grossesse, etc). Un autre exemple est la prise de **cocaïne qui est susceptible d'allonger l'intervalle QT**.

Bien que des études évaluent la survenue d'effets indésirables en psychiatrie, il est difficile de déterminer la part liée aux interactions médicamenteuses ou non. Un traitement seul peut induire des effets indésirables et la présence d'une potentielle interaction ne signifie pas que le patient va exprimer les effets de celle-ci. Ceci est d'autant plus difficile à déterminer en psychiatrie du fait de l'association fréquente de médicaments de la même classe ou induisant les mêmes effets secondaires, ce qui complique la détermination de **l'imputabilité de tel médicament ou de telle interaction dans tel effet secondaire**.

### Prescriptions temporaires ou variables

- Il peut arriver que des **switchs de médicaments** soient en cours, ce qui peut expliquer certaines co-prescriptions et interactions médicamenteuses, temporaires et difficilement évitables.
- Certains médicaments peuvent être prescrits en **solution buvable de façon ponctuelle**. Dans ce cas, la présence d'alcool dans ce type de forme galénique peut expliquer des interactions plus à risque de sédation. Les interactions médicamenteuses ont été renseignées par leur niveau d'interaction maximal, afin de ne pas passer à côté de risques. C'est-à-dire que quand il existait une interaction à risque de sédation avec un médicament qui avait une forme pouvant contenir de l'alcool, c'est cette forme qui était analysée même si une autre forme était prescrite.
- Plusieurs médicaments responsables d'interactions sont **prescrits en cas de besoin (si anxiété, si agitation, si insomnie, etc)**. Ces médicaments ont été inclus au même titre que ceux administrés de façon systématique étant donné qu'il n'est pas possible de savoir s'ils sont administrés ou non sur les ordonnances. Ainsi il est possible qu'il y ait une surestimation des interactions.

## V. Difficultés rencontrées

Il s'agit surtout de difficultés en lien avec l'utilisation des logiciels.

La **qualité du réseau pour le logiciel Base Claude Bernard** utilisé par l'EPSM-AL est assez médiocre. Le logiciel pouvait ne pas se lancer pendant plusieurs heures. Ainsi, en cours d'analyse des ordonnances, le logiciel a dû être changé pour eVidal. C'est en effectuant ce changement que des **différences de niveau d'interaction pour une même association selon le logiciel** utilisé ont été constatées. Toutes les ordonnances ont été réanalysées avec eVidal et le niveau d'interaction le plus élevé a été gardé pour l'analyse, de façon à ne pas omettre des risques.

Les différences trouvées entre les logiciels BCB et eVidal sont renseignées dans l'annexe 6.

## VI. Perspectives de l'étude

### A. Amélioration des pratiques en hôpital spécialisé psychiatrique

Les perspectives principales de cette thèse sont de mettre en place des mesures afin de limiter les risques principaux liés aux interactions médicamenteuses, issus des résultats. Pour cela plusieurs possibilités existent.

- **Proposition de formations auprès des prescripteurs**

Il peut s'agir d'une intervention en CME ou d'une autre forme de cours, d'une information par mail ou d'une fiche dans l'Intranet de l'EPSM.

Ce travail de thèse va être enregistré dans les **commissions d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) des médecins de l'EPSM**. Une demi-journée par an est dédiée à la présentation de ces EPP aux professionnels de l'EPSM. Cela pourrait également être réutilisé pour une présentation aux internes de psychiatrie et de médecine générale effectuant un stage à l'EPSM.

- **Mise en place de tours médicaux avec les pharmaciens cliniciens**

Cela permettrait de pouvoir pointer les erreurs de prescriptions et leurs risques, et de réfléchir à la possibilité d'alternatives thérapeutiques. Néanmoins cela nécessite de l'organisation et du temps de la part des intervenants.

- **Amélioration des outils numériques d'aide à la prescription**

Les alertes des logiciels de prescription gagneraient à être plus visibles. Des outils d'interactions ou d'alternatives médicamenteuses pourraient ainsi être développés, dans l'application **Psychopharma.fr** par exemple. Il s'agirait d'une liste de médicaments indiqués dans le traitement de l'anxiété ou de l'agitation et les interactions médicamenteuses existantes. Une information davantage globale pourrait être plus facilement utilisable que chercher l'information pour chaque médicament ou association.

- **Développement d'une échelle d'évaluation et de suivi de la sédation**

Cela permettrait de mieux avoir conscience du niveau de sédation du patient et de mieux adapter le traitement médicamenteux.

- **Mise en place de protocoles de suivi des risques principaux**

Les risques principaux issus des interactions médicamenteuses en hôpital psychiatrique ont été identifiés dans ce travail. Il serait possible de créer des **fiches récapitulatives avec des protocoles de suivi** qui figureraient dans les services ou l'Intranet des établissements.

- **Déréférencer certains médicaments**

- La question de **déréférencer l'Hydroxyzine (ATARAX)** se pose en raison de sa faible efficacité et de son implication importante dans les interactions médicamenteuses, notamment les CI en raison de son risque d'allongement de l'intervalle QT. Une alternative serait de **restreindre ses indications** chez l'enfant et dans le trouble stress post traumatique où les benzodiazépines sont à éviter. Ou alors uniquement dans le traitement de l'insomnie, comme le THERALENE.

L'ATARAX obtient son AMM en 1955. En 2005 de nouvelles recommandations émergent sur les médicaments allongeant l'intervalle QT depuis une majoration de cas rapportés (49). L'ATARAX est déjà visée avec une diminution de ses posologies maximales et la création de contre-indications. Néanmoins dans cette thèse on voit qu'il est toujours impliqué de façon importante.

- La question se pose également pour le **Citalopram** et l'**Escitalopram** qui sont les ISRS les plus retrouvés dans les interactions du fait de leur risque d'allongement de l'intervalle QT. Des alternatives existent puisqu'il y a plusieurs autres ISRS référencés. Néanmoins il est aussi possible que nous ne disposions pas encore assez de données sur les autres ISRS qui sont plus récents.

## **B. Amélioration des bases de données des médicaments**

Plusieurs différences de niveau d'interactions sont constatées entre les logiciels BCB et eVidal. Il est difficile d'expliquer ces différences, leurs sources étant censées être validées et identiques. Une information avec les résultats de ce travail va être réalisée auprès de la société BCB qui est en lien avec l'EPSM. Ce sera l'occasion de questionner sur les raisons de ces différences.

## **C. Etudes complémentaires**

Plusieurs études pourraient être réalisées afin d'approfondir et de compléter ce travail.

- Il pourrait être intéressant d'interroger les médecins prescripteurs afin de comprendre les raisons qui expliqueraient les prescriptions de CI.
- L'étude de l'impact des interactions médicamenteuses en recherchant les manifestations cliniques pourrait éclairer sur la pertinence de réaliser des mesures spécifiques à ce sujet.

- Ce type de travail pourrait être réalisé dans divers établissements afin de comparer les pratiques et voir si elles peuvent être améliorées spécifiquement à chaque établissement.
- Une évaluation du respect des recommandations en termes de surveillance clinique (ECG, biologie, examen clinique, prise de constantes) semble intéressante. Si ce n'est pas le cas, des protocoles pourraient être mis en place.
- Afin de réaliser une EPP complète, il serait nécessaire après ce type de travail de mettre en place des actions (intervention en CME à visée de formation, information par mail, fiche mémo dans l'Intranet) et de réévaluer à 3 mois ou plus le nombre d'interactions médicamenteuses pour mesurer l'impact de ces actions.

# CONCLUSION

Cette thèse révèle la prescription de nombreuses interactions médicamenteuses en hôpital psychiatrique, avec des risques pouvant être graves. On retrouve un certain nombre de contre-indications dont la prescription est censée être interdite. D'autres études semblent nécessaires afin d'en connaître les raisons. Les résultats de ce travail suggèrent qu'il serait bénéfique de réaliser des actions visant à améliorer les prescriptions de psychotropes. Il s'agirait par exemple de formations aux prescripteurs, de l'instauration de tours médicaux en présence d'un pharmacien ou encore de modifications des logiciels permettant de mieux détecter les interactions médicamenteuses. Le but serait de réduire le nombre de CI prescrites, et donc une moindre exposition des patients à des risques potentiellement graves. Par ailleurs, des mesures pourraient également être menées afin de mieux évaluer et surveiller les risques d'allongement de l'intervalle QT et de sédation. Ces derniers devant être les cibles principales de l'iatrogénie médicamenteuse en milieu psychiatrique hospitalier. Ces actions doivent en priorité cibler les unités de longs séjours et les unités de psychiatrie générale, où on retrouve la majorité des interactions médicamenteuses.

## Bibliographie

1. Réseau PIC : Psychiatrie Information Communication [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <http://www.reseau-pic.info/?dest=medicaments/Guide/guide.php>
2. Les médicaments antidépresseurs [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
3. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):79-104. doi: 10.1038/sj.mp.4001556. PMID: 15289815.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. doi: 10.1056/NEJMoa051688. Epub 2005 Sep 19. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 9;363(11):1092-3. PMID: 16172203.
5. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19058842.
6. Jeon SW, Kim Y-K. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 18 oct 2017;18(10):2174.
7. Les médicaments de l'anxiété [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/medicaments.html>
8. Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. *J Psychiatry Neurosci JPN*. janv 1994;19(1):24-9.
9. [guide\\_medecin\\_troubles\\_anxieux.pdf](#) [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_medecin\\_troubles\\_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf)
10. Les médicaments des troubles bipolaires [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire/medicaments.html>
11. Les médicaments de l'insomnie [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/medicaments.html>
12. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en

charge des principaux effets indésirables. *Encéphale* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>

13. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* sept 2016;61(9):540-60.
14. TERALITHE 250 mg cp séc - effets\_indesirables - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/teralithe\\_250\\_mg\\_cp\\_sec-16101-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/teralithe_250_mg_cp_sec-16101-effets_indesirables.html)
15. VALPROATE DE SODIUM ARROW 200 mg/ml sol buv - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/valproate\\_de\\_sodium\\_arrow\\_200\\_mg\\_ml\\_sol\\_buv-105554-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/valproate_de_sodium_arrow_200_mg_ml_sol_buv-105554-effets_indesirables.html)
16. TEGRETOL 200 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tegreto1\\_200\\_mg\\_cp\\_sec-16046-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/tegreto1_200_mg_cp_sec-16046-effets_indesirables.html)
17. LAMICTAL 100 mg cp à croquer/dispers - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/lamictal\\_100\\_mg\\_cp\\_a\\_croquer\\_dispers-9863-fertilite\\_grossesse\\_allaitement.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/lamictal_100_mg_cp_a_croquer_dispers-9863-fertilite_grossesse_allaitement.html)
18. bzd\_insomnie\_v2.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd\\_insomnie\\_v2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf)
19. synthese\_anticholinergiques\_pdf\_131003\_2013-10-09\_10-22-14\_543.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese\\_anticholinergiques\\_pdf\\_131003\\_2013-10-09\\_10-22-14\\_543.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/synthese_anticholinergiques_pdf_131003_2013-10-09_10-22-14_543.pdf)
20. Möller H-J, Seemüller F, Schennach-Wolff R, Stübner S, Rüter E, Grohmann R. History, background, concepts and current use of comedication and polypharmacy in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 juill 2014;17(7):983-96.
21. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* juin 2012;138(1):18-28.
22. Gury C, Fabre C, Hameg A, Simo E, Surugue J, Garay R, et al. Prescription d'antipsychotiques en milieu hospitalier spécialisé. *Inf Psychiatr.* 2006;Volume 82(6):503-9.
23. Bret P, Bret M-C, Queuille E. Enquête de pratiques de prescription des

antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale*. 1 avr 2009;35(2):129-38.

24. Bianchi S, Bianchini E, Scanavacca P. Use of antipsychotic and antidepressant within the Psychiatric Disease Centre, Regional Health Service of Ferrara. *BMC Clin Pharmacol*. 20 déc 2011;11(1):21.
25. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
26. CT-15857\_ATARAX\_PIS\_RI\_Avis2\_CT11057&15857.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15857\\_ATARAX\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT11057&15857.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15857_ATARAX_PIS_RI_Avis2_CT11057&15857.pdf)
27. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics*. 1 janv 2013;54(1):1-13.
28. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2003 Mar;28(2):99-112. PMID: 12670127; PMCID: PMC161731.
29. Davies SJ, Lennard MS, Ghahramani P, Pratt P, Robertson A, Potokar J. PRN prescribing in psychiatric inpatients: potential for pharmacokinetic drug interactions. *J Psychopharmacol*. 2007 Mar;21(2):153-60. doi: 10.1177/0269881107067242. Erratum in: *J Psychopharmacol*. 2008 Aug;22(6):698. PMID: 17329294.
30. A S. Drug Interactions of Chronic Neuropsychiatric Drugs in Neuro-critical Care. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. juin 2019;23(Suppl 2):S157-61.
31. Strain JJ, Caliendo G, Alexis JD, Lowe RS, Karim A, Loigman M. Part II: Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations. *Gen Hosp Psychiatry*. 1 nov 1999;21(6):408-29.
32. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. juin 2017;19(2):93-107.
33. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med*. 2018 Jan 30;7(2):17. doi: 10.3390/jcm7020017. PMID: 29385731; PMCID: PMC5852433.
34. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006 Feb;188:122-7. doi: 10.1192/bjp.188.2.122. PMID: 16449697.
35. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry*. 2004



Apr;161(4):700-6. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.700. PMID: 15056517.

36. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;106(5):323-30.
37. Les logiciels d'aide à la prescription (LAP) hospitaliers certifiés [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1751516/fr/les-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap-hospitaliers-certifies](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751516/fr/les-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap-hospitaliers-certifies)
38. Logiciels et applications mobiles en santé - ANSM [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/logiciels-et-applications-mobiles-en-sante>
39. Stuhec M, Tement V. Positive evidence for clinical pharmacist interventions during interdisciplinary rounding at a psychiatric hospital. *Sci Rep.* 2021 Jul 1;11(1):13641. doi: 10.1038/s41598-021-92909-2. PMID: 34211019; PMCID: PMC8249606.
40. [guide\\_pedagogique\\_pour\\_la\\_securite\\_des\\_patients\\_-\\_guide\\_complet.pdf](#) [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/guide\\_pedagogique\\_pour\\_la\\_securite\\_des\\_patients\\_-\\_guide\\_complet.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/guide_pedagogique_pour_la_securite_des_patients_-_guide_complet.pdf)
41. Audit clinique : bases méthodologiques de l'EPP [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_271904/fr/audit-clinique-bases-methodologiques-de-l-epp](https://www.has-sante.fr/jcms/c_271904/fr/audit-clinique-bases-methodologiques-de-l-epp)
42. [presentation-EPSMal-A3.pdf](#) [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.epsm-al.fr/sites/default/files/2020-09/presentation-EPSMal-A3.pdf>
43. Interactions entre les médicaments [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/effets-secondaires-et-interactions-lies-aux-medicaments/interactions-medicamenteuses>
44. Stahl SM. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psychiatr Salud Ment.* 2013 Jul-Sep;6(3):97-100. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2013.01.001. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485567.
45. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry.* 2005 May 27;5:26. doi: 10.1186/1471-244X-5-26. PMID: 15921508; PMCID: PMC1156914.
46. [guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](#) [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_ald23\\_schizophr\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf)
47. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Oct;108(41):687-93. doi: 10.3238/arztebl.2011.0687. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22114630; PMCID:

PMC3221427.

48. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Mar 17;34(2):401-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.008. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20079791.
49. Schlit AF, Delaunois A, Colomar A, Claudio B, Cariolato L, Boev R, Valentin JP, Peters C, Sloan VS, Bentz JWG. Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacol Res Perspect*. 2017 Apr 21;5(3):e00309. doi: 10.1002/prp2.309. PMID: 28480041; PMCID: PMC5415947.
50. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1048-52. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02035-3. PMID: 10744090.
51. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier JM. Surveillance cardiologique des patients traités par neuroleptiques : évaluation et évolution d'un protocole hospitalier [Cardiological monitoring of antipsychotic-treated patients: evaluation and evolution of a hospital protocol]. *Encephale*. 2008 Oct;34(5):467-76. French. doi: 10.1016/j.encep.2007.06.009. Epub 2007 Dec 26. PMID: 19068335.
52. dp-uppc-suiviecg.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-suiviecg.pdf>
53. Quels sont les outils d'évaluation de la sédation et de l'analgésie ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. juill 2008;27(7-8):581-95.
54. Fiche-A4-35\_effets-secondaires-morphiniques-sedation-depression-respiratoire\_7\_09.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/10/Fiche-A4-35\\_effets-secondaires-morphiniques-sedation-depression-respiratoire\\_7\\_09.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/10/Fiche-A4-35_effets-secondaires-morphiniques-sedation-depression-respiratoire_7_09.pdf)
55. Recommandations Hypotension orthostatique [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hypotension-orthostatique-4054.html>
56. Recommandations Constipation de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/constipation-de-l-adulte-2484.html>
57. Les traitements de la constipation chez l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/traitements.html>

## Annexes

### Annexe 1 : Mécanismes d'action des autres types d'antidépresseurs

Antidépresseur	Mécanisme d'action
<b>Miansérine (ATHYMIL)</b>	Augmente la libération de la Noradrénaline centrale par un effet alpha 2 antagoniste présynaptique. Inhibe plus faiblement la recapture de la Noradrénaline. De plus, des interactions avec les récepteurs sérotoninergiques et antihistaminiques centraux ont été décrites.
<b>Mirtazapine (NORSET)</b>	Antagoniste alpha 2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale.
<b>Agomélatine (VALDOXAN)</b>	Agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs 5HT2c ; resynchronise les rythmes circadiens et augmente la libération de Noradrénaline et Dopamine dans le cortex frontal.
<b>Tianeptine (STABLON)</b>	Augmente l'activité des cellules pyramidales de l'hippocampe et la recapture de la Sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe chez l'animal.
<b>Eskétamine (SPRAVATO)</b>	Antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs NMDA.
<b>Millepertuis (MILDAC)</b>	Inhibe la recapture de Sérotonine, Noradrénaline et Dopamine.

## **Annexe 2. Effets indésirables spécifiques à chaque classe de psychotrope**

### **Antipsychotiques :**

- Sédation,
- Syndrome extrapyramidal (dystonies, dyskinésies, tremblements), akathisie,
- Syndrome métabolique : prise de poids, hyperglycémie, anomalies du bilan lipidique, hyperprolactinémie,
- Allongement de l'intervalle QT,
- Syndrome malin des neuroleptiques,
- Constipation,
- Rétention aiguë d'urines,
- Hypotension orthostatique,
- Troubles de l'accommodation,
- Troubles de la libido ou de l'érection,
- Effets anticholinergiques dont xérostomie sauf pour la Clozapine qui est pro cholinergique (donc hypersalivation),
- Agranulocytose, particulièrement avec la Clozapine.

### **Antidépresseurs :**

- Allongement de l'intervalle QT surtout pour les ATD tricycliques, le Citalopram et l'Escitalopram,
- Effets anticholinergiques surtout pour les tricycliques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, prise de poids, rétention urinaire, constipation,
- IMAO : hypotension orthostatique, hypertension artérielle sévère si association avec des aliments contenant de la Tyramine (comme les fromages fermentés),
- ISRS et IRSNA : troubles de la libido ou de l'érection, prise de poids,
- ISRS : syndrome sérotoninergique rare mais risque plus important si association avec un médicament sérotoninergique,
- Agomélatine : anomalies du bilan hépatique voire hépatite fulminante
- Troubles de l'équilibre,
- Hyponatrémie pour les ISRS,
- Hémorragie gastrointestinale surtout en association avec les AINS,
- Baisse du seuil épileptogène,
- Anxiété, majoration des idées suicidaires (12,13).

### **Thymorégulateurs :**

- Sels de Lithium : cardiotoxique, néphrotoxique (insuffisance rénale), malformations congénitales, arythmies cardiaques dont allongement de l'intervalle QT, prise de poids, dysthyroïdie, hypercalcémie, syndrome sérotoninergique en cas d'association avec un médicament sérotoninergique, sédation, syndrome cérébelleux avec risque de chute, baisse du seuil épileptogène (14).
- Valproate : hépatopathies, anémie, thrombopénie avec risque hémorragique, malformations congénitales, prise de poids, sédation, baisse du seuil épileptogène, syndrome extrapyramidal, perte d'audition, diplopie, syndrome cérébelleux ou vestibulaire, confusion, encéphalopathie, pancréatite, incontinence urinaire, insuffisance rénale, hyponatrémie, syndrome de Lyell (15).
- Effets indésirables similaires pour la Carbamazépine et la Lamotrigine. La

Lamotrigine ne présente pas de risque de malformations congénitales (16,17).

**Anxiolytiques et hypnotiques :**

- Principalement dépression respiratoire et sédation voire somnolence (chutes, fractures, accidents de la voie publique)
- Troubles de l'accommodation
- Hypotension orthostatique
- Troubles de l'équilibre
- Syndrome confusionnel
- Constipation, dysurie (18).

**Correcteurs anticholinergiques :**

Utilisés pour améliorer le syndrome parkinsonien des AP, ils majorent les effets anticholinergiques des AP :

- Sécheresse buccale,
- Troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées, dyspepsie, douleurs abdominales),
- Troubles de l'accommodation,
- Mydriase,
- Troubles cognitifs,
- Syndrome confusionnel, en particulier chez les personnes âgées,
- Plus rarement allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (19).

### Annexe 3. Détail et nombre des associations déconseillées à risque de sédation

#### Associations déconseillées de médicaments sédatifs les plus retrouvées (plus de 10)

Associations	Effectifs
TERCIAN + Diazépam	22
THERALENE + Lorazépam	20
THERALENE + TERCIAN	19
NOZINAN + Lorazépam	19
TERCIAN + Zopiclone	17
TERCIAN + Rispéridone	16
THERALENE + NOZINAN	15
THERALENE + Zopiclone	14
THERALENE + Loxapine	12
Loxapine + RIVOTRIL	12
RIVOTRIL + Lorazépam	12
TERCIAN + Aripiprazole	11
Loxapine + Diazépam	11
THERALENE + Diazépam	11
RIVOTRIL + Diazépam	10

#### **AP + BZD**

Associations	Effectifs
CLOPIXOL + Alprazolam	1
CLOPIXOL + Diazépam	2
CLOPIXOL + Lormétazépam	1
CLOPIXOL + LYSANXIA	3
CLOPIXOL + SEREST	1
CLOPIXOL + TEMESTA	7
CLOPIXOL + Zolpidem	2
CLOPIXOL + Zopiclone	4
LARGACTIL + TEMESTA	1
LARGACTIL + RIVOTRIL	1
LARGACTIL + Zopiclone	1
NEULEPTIL + TEMESTA	1
NOZINAN + Alprazolam	1
NOZINAN + Diazépam	5
NOZINAN + Lormétazépam	4
NOZINAN + SERESTA	6
<b>NOZINAN + TEMESTA</b>	<b>19</b>
NOZINAN + TRANXENE	2
NOZINAN + Zolpidem	1
NOZINAN + Zopiclone	5
RIVOTRIL + Aripiprazole	5

RIVOTRIL + Clozapine	4
RIVOTRIL + HALDOL	4
RIVOTRIL + Loxapine	12
RIVOTRIL + NOZINAN	4
RIVOTRIL + Olanzapine	4
RIVOTRIL + Palipéridone	2
RIVOTRIL + Quétiapine	1
RIVOTRIL + Rispéridone	5
RIVOTRIL + SOLIAN	1
RIVOTRIL + TERCIAN	9
SOLIAN + Alprazolam	1
SOLIAN + SERESTA	1
SOLIAN + TEMESTA	2
SOLIAN + Zopiclone	1
TERCIAN + Alprazolam	1
TERCIAN + Diazépam	22
TERCIAN + Lormétazépam	5
TERCIAN + LYSANXIA	3
TERCIAN + SERESTA	3
TERCIAN + TRANXENE	1
TERCIAN + URBANYL	1
TERCIAN + Zolpidem	2
TERCIAN + Zopiclone	17
VALIUM + Aripiprazole	6
VALIUM + Clozapine	4
VALIUM + HALDOL	2
VALIUM + Loxapine	11
VALIUM + Olanzapine	6
VALIUM + Palipéridone	1
VALIUM + Quétiapine	3
VALIUM + Rispéridone	5
VALIUM + SOLIAN	2
TOTAL	253

### **AP + AP**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
CLOPIXOL + Clozapine	2
CLOPIXOL + Haldol	1
CLOPIXOL + Loxapine	4
CLOPIXOL + Olanzapine	1
CLOPIXOL + Quétiapine	1
HALDOL + NOZINAN	7
HALDOL + TERCIAN	4
LARGACTIL + Aripiprazole	1
LARGACTIL + Clozapine	1
NEULEPTIL + TERCIAN	1
NOZINAN + Aripiprazole	1
NOZINAN + Clozapine	7

NOZINAN + CLOPIXOL	3
NOZINAN + DIPIPERON	1
NOZINAN + Loxapine	7
NOZINAN + Olanzapine	6
NOZINAN + Quétiapine	6
NOZINAN + Rispéridone	1
NOZINAN + SOLIAN	3
NOZINAN + TERCIAN	7
NOZINAN + Palipéridone	1
SOLIAN + Loxapine	3
SOLIAN + Olanzapine	2
<b>TERCIAN + Aripiprazole</b>	<b>11</b>
TERCIAN + CLOPIXOL	8
TERCIAN + Clozapine	7
TERCIAN + Loxapine	7
TERCIAN + NEULEPTIL	1
TERCIAN + Olanzapine	8
TERCIAN + Palipéridone	5
TERCIAN + Quétiapine	4
<b>TERCIAN + Rispéridone</b>	<b>16</b>
TERCIAN + SOLIAN	3
TOTAL	141

### **AP + Anti-H1**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
Hydroxyzine + DIPIPERON	1
Hydroxyzine + HALDOL	2
Hydroxyzine + Loxapine	1
Hydroxyzine + NOZINAN	3
Hydroxyzine + Rispéridone	1
Hydroxyzine + TERCIAN	4
<b>THERALENE + NOZINAN</b>	<b>15</b>
<b>THERALENE + TERCIAN</b>	<b>19</b>
THERALENE + Aripiprazole	4
THERALENE + CLOPIXOL	6
THERALENE + Clozapine	4
THERALENE + DIPIPERON	1
THERALENE + HALDOL	4
<b>THERALENE + Loxapine</b>	<b>12</b>
THERALENE + NEULEPTIL	1
THERALENE + Olanzapine	8
THERALENE + Quétiapine	5
THERALENE + Rispéridone	3
THERALENE + SOLIAN	2
THERALENE + TIAPRIDAL	1
TOTAL	97



**BZD + Anti-H1**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
Hydroxyzine + Diazépam	2
Hydroxyzine + Lorazépam	1
Hydroxyzine + URBANYL	1
Hydroxyzine + RIVOTRIL	1
THERALENE + Alprazolam	1
THERALENE + Clobazam	1
<b>THERALENE + Diazépam</b>	<b>11</b>
THERALENE + Lormétazépam	4
THERALENE + RIVOTRIL	8
THERALENE + SERESTA	4
<b>THERALENE + TEMESTA</b>	<b>20</b>
THERALENE + Zolpidem	2
<b>THERALENE + Zopiclone</b>	<b>14</b>
TOTAL	70

**BZD + BZD**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
RIVOTRIL + Lormétazépam	2
RIVOTRIL + SERESTA	2
<b>RIVOTRIL + TEMESTA</b>	<b>12</b>
RIVOTRIL + URBANYL	1
<b>RIVOTRIL + VALIUM</b>	<b>10</b>
RIVOTRIL + Zopiclone	6
VALIUM + Lormétazépam	5
VALIUM + SERESTA	2
VALIUM + TEMESTA	5
VALIUM + Zolpidem	8
VALIUM + Zopiclone	8
TOTAL	61

**ATD + AP/BZD/Anti-H1**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
Amitriptyline + Aripiprazole	1
Amitriptyline + HALDOL	1
Amitriptyline + Loxapine	1
Amitriptyline + NOZINAN	1
Amitriptyline + SERESTA	1
Amitriptyline + TEMESTA	1
Amitriptyline + TERCIAN	2
Amitriptyline + THERALENE	1
Amitriptyline + VALIUM	1
Miansérine + NOZINAN	4
Miansérine + SOLIAN	1
Miansérine + TERCIAN	3
Miansérine + THERALENE	6

Mirtazapine + VALIUM	3
Mirtazapine + CLOPIXOL	1
Mirtazapine + NOZINAN	2
Mirtazapine + RIVOTRIL	3
Mirtazapine + TERCIAN	4
Mirtazapine + THERALENE	4
Mirtazapine + DIAZEPAM	3
TOTAL	44

### **Anticholinergique + AP/BZD/Anti-H1**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
ARTANE + Alprazolam	1
ARTANE + DIPIPERON	1
ARTANE + Hydroxyzine	5
ARTANE + Loxapine	3
ARTANE + NEULEPTIL	1
ARTANE + NOZINAN	1
ARTANE + Rispéridone	1
ARTANE + RIVOTRIL	1
ARTANE + SOLIAN	1
ARTANE + TEMESTA	1
ARTANE + TERCIAN	2
ARTANE + THERALENE	3
ARTANE + URBANYL	2
TOTAL	23

### **Anticonvulsivant + AP/BZD/Anti-H1**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
Gabapentine + NOZINAN	2
Gabapentine + TERCIAN	1
Gabapentine + THERALENE	2
Gabapentine + VALIUM	1
GARDENAL + ARTANE	1
GARDENAL + Hydroxyzine	1
GARDENAL + RIVOTRIL	1
GARDENAL + TERCIAN	1
GARDENAL + THERALENE	1
GARDENAL + VALIUM	1
Prégabaline + NOZINAN	1
Prégabaline + TERCIAN	1
Prégabaline + THERALENE	2
TRILEPTAL + RIVOTRIL	1
TRILEPTAL + URBANYL	1
TOTAL	18

### **Méthadone + AP/BZD/Anti-H1**

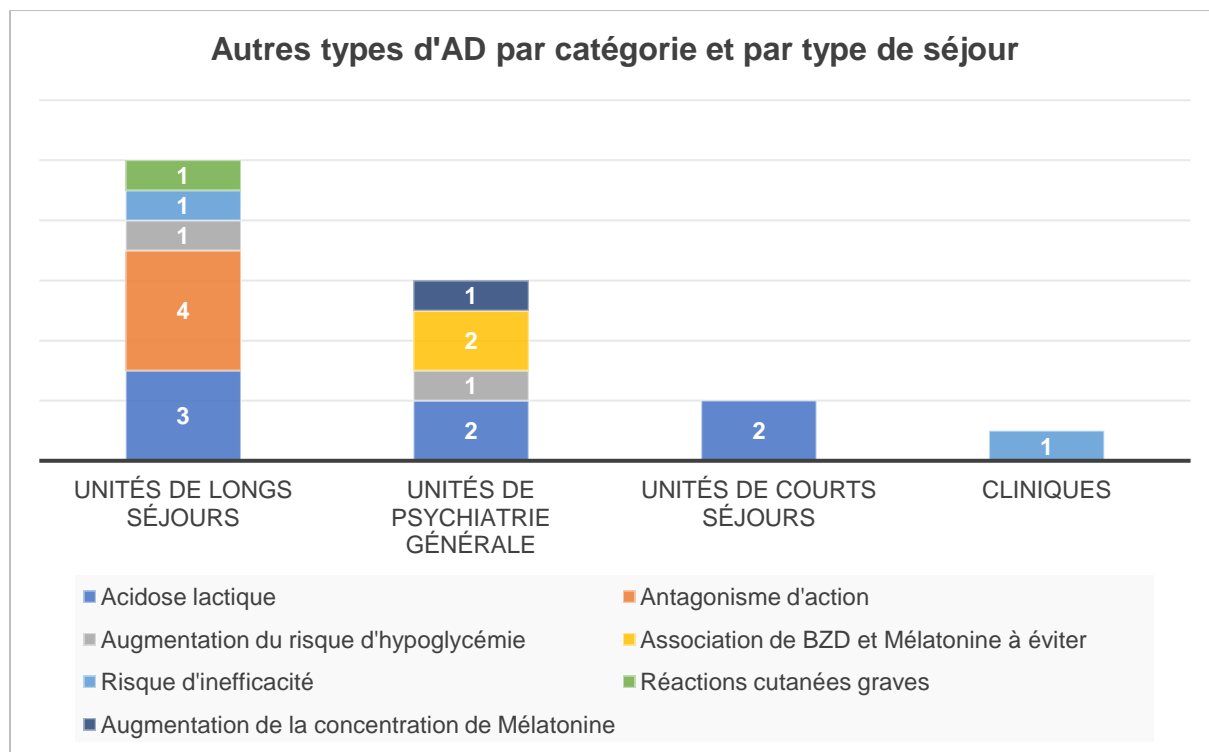
<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
Méthadone + Aripiprazole	1
Méthadone + Diazépam	1
Méthadone + Lormétazépam	1
Méthadone + Loxapine	2
Méthadone + Miansérine	2
Méthadone + Olanzapine	1
Méthadone + Rispéridone	1
Méthadone + SERESTA	2
Méthadone + TEMESTA	1
Méthadone + TERCIAN	1
Méthadone + Zopiclone	1
TOTAL	14

### **Autres**

<b>Associations</b>	<b>Effectifs</b>
Baclofène + TERCIAN	1
Baclofène + THERALENE	1
Baclofène + VALIUM	2
Buprénorphine + TERCIAN	1
Fungizone + SERESTA	1
Fungizone + SOLIAN	1
Hydroxyzine + Baclofène	1
LAROXYL + Miansérine	2
Lévothyroxine + Alprazolam	1
Lévothyroxine + Loxapine	1
Lévothyroxine + SOLIAN	1
Naltrexone + TERCIAN	1
Natispray + Zolpidem	1
Ropinirole + NOZINAN	1
Ropinirole + THERALENE	1
Tramadol + Fluoxétine	1
Tramadol + TERCIAN	1
TOTAL	19

## Annexe 4. Autres types d'associations déconseillées retrouvées lors de l'analyse en dehors du risque de sédation et d'allongement de l'intervalle QT

### Autres types d'AD par catégorie et par type de séjour



### 1. *Risque d'acidose lactique*

Parmi 795 AD, 7 concernent un risque d'acidose lactique, représentées dans le tableau suivant :

Associations	Effectifs
Metformine + Théralène	3
Metformine + Nozinan	2
Metformine + Tercian	2
TOTAL	7

Mécanisme : L'alcool (excipient) potentialise l'effet de la Metformine chlorydrate, il existe un risque majoré d'acidose lactique lors d'une intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de jeûne ou de dénutrition ou bien d'insuffisance hépatocellulaire

## 2. Antagonisme d'action

Parmi 795 AD, 4 AD concernent un antagonisme d'action :

Associations	Effectifs
Lévodopa MODOPAR + Clopixol	1
Lévodopa MODOPAR + Nozinan	1
Ropinirole + Nozinan	1
Ropinirole + Quétiapine	1
TOTAL	4

### **Lévodopa = antiparkinsonien dopaminergique**

Mécanisme : Antagonisme réciproque de la Lévodopa et des antipsychotiques (sauf Clozapine).

Conduite à tenir : Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

### **Ropinirole = agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum (utilisé dans le syndrome des jambes dans repos)**

Mécanisme : Antagonisme réciproque du dopaminergique et des antipsychotiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques.

Conduite à tenir : En cas de nécessité d'un traitement antipsychotique chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques).

## 3. Augmentation du risque d'hypoglycémie

Parmi 795 AD, 2 AD concernent une augmentation du risque d'hypoglycémie :

Associations	Effectifs
Insuline + TERCIAN	1
Gliclazide (DIAMICRON) + THERALENE	1

Mécanisme : L'interaction entre l'alcool (excipient) et les hypoglycémifiants (Insuline/Sulfamides hypoglycémifiants) augmentent la réaction hypoglycémique (par inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique). Il existe par ailleurs un risque d'effet Antabuse entre l'alcool et les sulfamides hypoglycémifiants.

#### **4. Association BZD et Mélatonine à éviter**

Parmi 795 AD, 2 concernent l'association de BZD et de Mélatonine :

Associations	Effectifs
Mélatonine (CIRCADIN) + SERESTA	1
Mélatonine (CIRCADIN) + TEMESTA	1

Mécanisme : L'association des benzodiazépines et de la Mélatonine est à éviter en raison d'une potentialisation des effets des benzodiazépines par la Mélatonine.

#### **5. Risque d'inefficacité**

2 AD concernent un risque d'inefficacité des médicaments :

Associations	Effectifs
Carbamazépine (TEGRETOL) + Miansérine	1
Tramadol (CONTRAMAL) + Fluoxétine	1

Carbamazépine (TEGRETOL) + Miansérine :

Les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques entraînent un risque d'inefficacité de la Miansérine.

Tramadol (CONTRAMAL) + Fluoxétine :

La Fluoxétine diminue l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme.

#### **6. Réactions cutanées graves**

1 AD concerne un risque de réaction cutanée grave :

Association	Effectif
Valproate de sodium (DEPAKINE) + Lamotrigine (LAMICTAL)	1

Mécanisme : Ces deux médicaments sont à risque de réaction cutanée grave, dont de syndrome de Lyell. Par ailleurs, le Valproate entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de Lamotrigine par diminution de son métabolisme hépatique.

Conduite à tenir : Surveillance clinique étroite si association nécessaire.

## **7. Augmentation de la concentration de Mélatonine**

1 AD concerne le risque d'augmentation de la concentration de Mélatonine :

Association	Effectif
Mélatonine (CIRCADIN) + Fluvoxamine	1

Mécanisme : Augmentation des concentrations de Mélatonine par inhibition de son métabolisme hépatique.

## Annexe 5. Liste des Précautions d'emploi et Associations à prendre en compte retrouvées

### I. Précautions d'emploi

#### A. Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes

Interaction	Associations	Conduite à tenir
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes avec Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque et avec bradycardisants	Bisoprolol + Citalopram/TERCIAN/CLOPIXOL/SOLIAN/NOZINAN	Surveillance clinique et ECG
	Propranolol + Escitalopram/HALDOL/Hydroxyzine/NOZINAN	
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes avec Hypokaliémants	Furosémide + Citalopram/TERCIAN	Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique
	ESIDREX + SOLIAN	
	Hydrocortisone + NOZINAN	
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes avec Midodrine (GUTRON)	GUTRON + CLOPIXOL/NOZINAN/TERCIAN	Surveillance clinique et ECG
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes avec Macrolides	Azithromycine + Hydroxyzine	Surveillance clinique et ECG
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes avec inhibiteurs enzymatiques	Fluvoxamine + HALDOL	Surveillance clinique et ECG
Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes avec Pyridostigmine (MESTINON)	MESTINON + HALDOL	Surveillance clinique et ECG

#### B. Risque de diminution de l'absorption des médicaments

Il s'agit des médicaments administrés par voie orale avec les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants. Avec un risque d'inefficacité des médicaments administrés.

Cela concerne le **GAVISCON** dans l'analyse des ordonnances.



La conduite à tenir est de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures si possible).

### C. Variation des concentrations des médicaments par modification de la pharmacocinétique

Il s'agit de l'augmentation ou la diminution des concentrations des médicaments par modification de leur métabolisme hépatique ou par modification de leur élimination par le foie ou par le rein.

Interaction	Associations	Conduite à tenir
AP avec Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : diminution des concentrations plasmatiques de l'AP avec risque d'inefficacité	TRILEPTAL + Aripiprazole	Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'AP pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur
	TEGRETOL + Olanzapine/HALDOL	
Médicament avec TEGRETOL, anticonvulsivant inducteur enzymatique : augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif du TEGRETOL et diminution de la concentration du médicament avec risque d'inefficacité	TEGRETOL + RIVOTRIL/Valproate de sodium	Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies
Médicament avec Antidépresseurs inhibiteurs du CYP2D6 du cytochrome P450 : augmentation de la fraction active du médicament avec risque de majoration des effets indésirables	Fluvoxamine + Clozapine/HALDOL/Propranolol	Surveillance clinique et si besoin adaptation posologique du médicament
	Paroxétine + Risperidone	

## D. Autres précautions d'emploi

Interaction	Conduite à tenir
Lithium avec AP : risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium	Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association
Lithium avec ISRS : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique	Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association
Lithium + Fluvoxamine	
Antidépresseurs imipraminiques avec ISRS : augmentation des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur imipraminique avec risque de convulsions et augmentation des effets indésirables	Surveillance clinique accrue et adaptation posologique si nécessaire
Amitriptyline + Vortioxétine (BRINTELLIX)	
Lithium + Artisial : risque de baisse de l'efficacité du Lithium par augmentation de son élimination rénale par les sels de sodium	Eviter les surcharges sodées et tenir compte de la présence de sodium dans certains médicaments comme les antiacides
Phénobarbital + Valproate de sodium : augmentation de l'hyperammoniémie, avec risque accru d'encéphalopathie	Surveillance clinique et biologique régulière

## II. Associations à prendre en compte

### A. Majoration de la dépression centrale

Il s'agit de l'association de médicaments sédatifs, dont le risque est une majoration de la dépression centrale et une altération de la vigilance. Il convient d'être vigilant à la consommation d'alcool, la conduite automobile et l'utilisation de machines.

La liste des médicaments retrouvés engendrant ce risque s'ils sont associés sont listés par classe médicamenteuse dans le tableau suivant :

BZD et apparentés	Alprazolam Bromazépam Diazépam Lorazépam	Lormétazépam Oxazépam Prazépam RIVOTRIL	TRANXENE URBANYL Zolpidem Zopiclone
AP	Amisulpride	HALDOL	Olanzapine

	Aripiprazole CLOPIXOL Clozapine DIPIPERON	LARGACTIL Loxapine NEULEPTIL NOZINAN	Quétiapine Rispéridone TERCIAN TIAPRIDAL
Anticholinergiques	ARTANE		
ATD	Amitriptyline Miansérine Mirtazapine		
Anti-H1	Hydroxyzine Méquitazine THERALENE		
Anticonvulsivants	Gabapentine (NEURONTIN) Phénobarbital (GARDENAL) Prégabaline (LYRICA)		
Autres	Baclofène (BACLOCUR) Buprénorphine (SUBUTEX) Fungizone Lévothyroxine	Méthadone Nalméfène (SELINCRO) Naltrexone (REVIA) Pérampanel (FYCOMPA)	Ropinirole Tramadol VOGALENE

## B. Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique

La liste des médicaments retrouvés engendrant ce risque s'ils sont associés sont listés par classe médicamenteuse dans le tableau suivant :

AP	Amisulpride Aripiprazole CLOPIXOL Clozapine DIPIPERON	HALDOL LARGACTIL Loxapine NEULEPTIL NOZINAN	Olanzapine Quétiapine Rispéridone TERCIAN TIAPRIDAL
Antihypertenseurs	ALPRESS Amlodipine Bisoprolol Captopril Dorzolamide/Timolol	Hydrochlorothiazide Irbésartan Lercanidipine Néбиволol Nicardipine (LOXEN)	Périndopril Propranolol Ramipril Spironolactone Urapidil (EUPRESSYL)
ATD	BRINTELLIX		
Anti-H1	THERALENE		
Autres	Baclofène Lévodopa (MODOPAR) Trinitrine UROREC XATRAL		

Il s'agit surtout de l'association de 2 AP et d'un AP avec un antihypertenseur.

### C. Effets atropiniques additionnels

Il s'agit de l'association de médicaments ayant des effets atropiniques type rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, etc. La liste des médicaments retrouvés engendrant ce risque s'ils sont associés sont listés par classe médicamenteuse dans le tableau suivant :

AP	Amisulpride Aripiprazole CLOPIXOL Clozapine DIPIPERON	HALDOL LARGACTIL Loxapine NEULEPTIL NOZINAN	Olanzapine Quétiapine Rispéridone TERCIAN TIAPRIDAL
Correcteurs anticholinergiques	AKINETON ARTANE LEPTICUR PARKINANE SCOPODERM		
Anti-H1	Hydroxyzine Méquitazine		
Autres	CERIS Oxybutinine SPIRIVA TOVIAZ		

### D. Risque accru de convulsions

Il s'agit de l'association de médicaments à risque d'abaissement du seuil épileptogène, surtout AP avec ATD ISRS.

AP	Amisulpride Aripiprazole CLOPIXOL Clozapine DIPIPERON	HALDOL LARGACTIL Loxapine NEULEPTIL NOZINAN	Olanzapine Quétiapine Rispéridone TERCIAN TIAPRIDAL
ATD ISRS	BRINTELLIX Citalopram	Escitalopram Fluoxétine	Paroxétine Sertraline
Anti-H1	THERALENE		
Autres	Tramadol		

### E. Majoration du risque hémorragique

Il s'agit de l'association des anti-agrégants plaquettaires et des anticoagulants avec les antidépresseurs.

Anti-agrégants plaquettaires	Clopidogrel KARDEGIC
------------------------------	-------------------------

Anticoagulants	COUMADINE XARELTO		
ATD	Amitryptiline BRINTELLIX Citalopram	Escitalopram Fluoxétine Paroxétine	Sertraline Venlafaxine

## F. Risque d'akinésie colique avec constipation sévère

Il s'agit surtout de l'association des AP avec les médicaments influant sur le système opioïde : Buprénorphine, Tramadol, Méthadone, Nalméfène, Naltrexone.

## G. Risque de diminution d'efficacité avec les laxatifs

Il existe un risque de diminution de l'efficacité du médicament administré avec les laxatifs comme le MOVICOL, FORLAX ou ceux utilisés en vue d'explorations endoscopiques.

La conduite à tenir est d'éviter la prise d'autres médicaments pendant et après l'ingestion dans un délai d'au moins 2 h après la prise du laxatif, voire jusqu'à la réalisation de l'examen.

## H. Autres

Interaction	Associations
Aripiprazole avec AP sauf Clozapine : risque de moindre efficacité, notamment de l'Aripiprazole, suite à l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques	Aripiprazole + AP
Majoration du risque d'hyponatrémie (association de 2 hyponatrémiantes, notamment ISRS et antihypertenseurs hyponatrémiantes)	Sertraline + Périndopril Sertraline + Hydrochlorothiazide Citalopram + Furosémide Escitalopram + Spironolactone Fluvoxamine + Desmopressine
Risque d'apparition ou de majoration d'un syndrome sérotoninergique (association de médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique)	Lithium + Venlafaxine
Traitement de substitution nicotinique avec Médicaments à risque lors du sevrage tabagique : risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif (par arrêt de l'effet inducteur enzymatique du tabac)	Substitut nicotinique + Clozapine Substitut nicotinique + Méthadone Substitut nicotinique + Ropinirole

<p>NICOBION avec médicaments contenant de l'alcool : risque de prurit, rougeur et chaleur par potentialisation de l'effet vasodilatateur du NICOBION</p>	<p>NICOBION + TERCIAN NICOBION + LAROXYL</p>
<p>Anticholinestérasiques avec anticholinergiques : risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine</p>	<p>MESTINON + Clozapine</p>

**Annexe 6. Différences de niveau d'interaction entre les bases de données de médicaments BCB et Vidal**

Association	Niveau dans BCB	Niveau dans Vidal
ATARAX + TEMESTA	APEC	AD
VALIUM + Aripiprazole/Olanzapine/Loxapine/Quétiapine/ ZOPICLONE	APEC	AD
SOLIAN + TEMESTA	APEC	AD
THERALENE avec BZD/AP	APEC	AD
HALDOL + TERCIAN/NOZINAN	CI	AD
HALDOL + Lithium/XATRAL	AD (pour QT)	Rien
Mélatonine avec BZD	AD	Rien

**AUTEUR : Nom : ROTH**

**Prénom : Jessica**

**Date de soutenance :** Lundi 27 septembre 2021

**Titre de la thèse : Analyse des interactions médicamenteuses dans les prescriptions des patients hospitalisés à l'EPSM de l'Agglomération lilloise, une évaluation des pratiques professionnelles**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** *Psychiatrie*

**DES + spécialité :** *Psychiatrie*

**Mots-clés :** interactions médicamenteuses, psychotropes, outils d'aide à la prescription, EPSM-AL, évaluation des pratiques professionnelles, allongement de l'intervalle QT, sédation

**Résumé :**

**Introduction :** Les associations médicamenteuses augmentent en milieu psychiatrique hospitalier, celles-ci ayant montré une meilleure efficacité dans plusieurs situations cliniques. Cela conduit à une majoration des interactions médicamenteuses et une potentialisation des effets secondaires des psychotropes. Des outils, notamment numériques, se développent pour détecter ces interactions. On retrouve peu d'études sur l'évolution des prescriptions et l'impact de ces outils. Il est donc intéressant d'évaluer les prescriptions actuelles. Le but de cette étude est de déterminer la prévalence des contre-indications et des associations déconseillées un jour donné chez des sujets hospitalisés à l'Etablissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise.

**Matériels et méthodes :** Chaque patient hospitalisé possède une prescription médicale hospitalière renseignée dans le logiciel PHARMA. Toutes les prescriptions du 26 mai 2020 sont analysées via les logiciels Base Claude Bernard et eVidal. Les contre-indications et les associations déconseillées sont recueillies et comptabilisées. Cela permet de déterminer leur prévalence selon les classes de médicaments utilisées et selon les types de services dans lesquels les patients sont hospitalisés.

**Résultats :** Sur un total de 282 ordonnances hospitalières le 26 mai 2020, on retrouve 27 contre-indications et 795 associations déconseillées. Les 27 contre-indications concernent l'association de médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QT et de trouble du rythme ventriculaire. Elles sont principalement retrouvées dans les unités de longs séjours. Parmi les 795 associations déconseillées, la majorité concerne l'association de médicaments à risque de sédation. Elles sont principalement retrouvées dans les unités de psychiatrie générale.

**Conclusion :** Cette étude révèle l'existence de multiples interactions médicamenteuses en milieu psychiatrique hospitalier et les risques principaux qui y sont associés. Une des perspectives d'amélioration est de réaliser des formations auprès des prescripteurs, afin de réduire en priorité les risques les plus importants. Une évaluation de l'efficacité des actions mises en place serait nécessaire à distance. Cela permettrait éventuellement d'étendre ce type de mesures à d'autres établissements.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Olivier COTTENCIN

**Assesseurs :** Dr Maxime BUBROVSZKY, Dr Elisabeth ZAWADZKI

**Directrice de thèse :** Dr Alexandra CZYRKA