

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28/04/2026
Par M. Berrabah Belal**

Thèse réalisée en commun avec Adjabi Zohra

**Prévenir et éviter les interactions médicamenteuses liées à l'usage
des psychotropes :
Antipsychotiques et Thymorégulateurs**

Membres du jury :

Président : Pr. Karrout Youness

Membres extérieurs : Dr. Ramla Suleyman ; Dr. Varlet Céline

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vincent DERAMECOURT Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle
et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY Vice-Doyen
Formation tout au long de la vie
Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA

Thomas

Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Pascal ODOU

Anne GARAT Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS

Héloïse HENRY Chargé de mission Accompagnement et Formation
à la Recherche

Nicolas WILLAND Chargé de mission Relations Internationales

Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

MAÎTRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistant Hospitalo-universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M.	HASYEOUI	Mohamed	Chimie organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Science végétale et fongiques	
M.	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	SÉBASTIEN	Biomathématiques

LRU/MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ;
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Au Professeur Karrouit Youness, mon directeur de thèse, pour la confiance qu'il m'a témoignée dès le début de ce projet. Je le remercie pour la qualité de son encadrement, sa grande disponibilité et la rigueur scientifique qu'il a su m'insuffler. Ses conseils avisés et sa bienveillance ont été des repères essentiels dans l'aboutissement de ce travail. Ce fut un honneur et un privilège d'évoluer sous sa direction. J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury qui me font l'honneur de juger ce travail. Je les remercie pour le temps précieux qu'ils ont consacré à l'examen de mes recherches, ainsi que pour l'intérêt qu'ils portent à l'aboutissement de mon parcours doctoral. Leurs regards experts et leurs observations constituent pour moi une étape d'apprentissage fondamentale.

À ma mère, dont le dévouement et la bonté ont été le socle sur lequel s'est bâti ce travail. Tu as su nous éduquer, mon frère, mes sœurs et moi, de la plus belle des façons, en nous transmettant des valeurs de droiture et de générosité qui nous guident chaque jour. Je tiens à rendre hommage à ton esprit de service inépuisable et à cette attention de chaque instant que tu portes à tes enfants, nous plaçant toujours au cœur de tes préoccupations. Tes prières silencieuses et ferventes ont été ma force dans les moments de doute, agissant comme un rempart invisible et une source de lumière tout au long de ce parcours doctoral. Ce titre est avant tout le fruit de l'amour inconditionnel que tu nous as donné et des sacrifices que tu as consentis pour notre réussite. Que ces lignes soient le témoignage de ma reconnaissance infinie et l'expression de tout le respect et de l'admiration que je te porte.

Il m'est impossible d'évoquer ma mère sans lui associer immédiatement mon père, tant leurs soutiens forment un tout indissociable. À mon père, pour la noblesse de ton parcours et ce chemin tracé depuis l'Algérie avec pour seul horizon notre réussite et notre épanouissement. Je te remercie pour la dignité de ton labeur, accompli avec une abnégation exemplaire afin que nous ne manquions de rien, ainsi

que pour tes prières précieuses qui ont accompagné chaque étape de ce travail. Tu es aujourd'hui la force tranquille de notre foyer, ce pilier de sagesse dont l'exemple et le soutien silencieux me guident. Que cette thèse soit le témoignage de mon immense gratitude et du profond respect que je te porte.

À mes frères et sœurs, merci de m'avoir rappelé, par nos éternelles chamailleries, que je resterai toujours à vos yeux l'enfant avec qui l'on se dispute avant d'être le Pharmacien que j'aspire à devenir. Derrière l'agitation de notre enfance et nos échanges parfois vifs se cache une complicité indéfectible qui m'a porté plus que vous ne l'imaginez. Merci d'être ce refuge où je peux simplement être moi-même.

À Mustapha et Ahmed, pour avoir si consciencieusement saboté nos travaux de groupe et transformé nos séances de TP en véritables épreuves de patience — une mention spéciale à la dextérité toute relative des gros doigts d'Ahmed. Merci d'avoir rendu le chemin plus ardu par vos maladresses, mais infiniment plus léger par votre présence. Derrière ces moments de chaos se cachent les épaules solides sur lesquelles j'ai pu m'appuyer dans les instants de doute.

Comme l'écrivait Romain Gary : « L'humour est une déclaration de dignité, une affirmation de la supériorité de l'homme sur ce qui lui arrive. » Merci d'avoir été, par vos rires et votre amitié, mon plus grand soutien durant ces années.

À mes amis d'enfance, ceux qui m'ont connu bien avant les bancs de la faculté et les rigueurs de cette thèse. Merci de n'avoir jamais changé votre regard sur moi et d'être restés ce lien précieux avec la réalité. Votre amitié, qui traverse les années sans s'altérer, est un rappel constant que l'essentiel ne se trouve pas dans les diplômes, mais dans la sincérité de ceux qui nous entourent depuis toujours. Merci d'être là, tout simplement.

À mes familles, les Berrabah et les Lasla. Bien que vous soyez trop nombreux pour que je puisse vous nommer individuellement, je tiens à vous exprimer ma gratitude

pour votre bienveillance et votre soutien constant. Ce travail est aussi le vôtre, car il s'appuie sur les racines et les valeurs que nous partageons. Merci d'être ce cercle chaleureux où l'affection et la sincérité n'ont pas besoin de longs discours pour exister.

À mes collègues de la pharmacie Porte des postes, pour m'avoir accueilli au sein de ce qui est devenu, au fil du temps, une véritable famille d'adoption. Évoluer à vos côtés a été une chance et une source d'apprentissage constante. Une reconnaissance toute particulière s'adresse au Docteur Ramla Suleyman ; ami très cher avant d'être aujourd'hui membre de mon jury. Je te remercie du fond du cœur pour ta bienveillance inaltérable et pour tes précieux conseils de grand frère qui m'ont guidé tout au long de ce cheminement. Ta présence à mes côtés pour cette étape ultime est pour moi un immense honneur.

À ma belle-famille, et plus particulièrement à ma belle-mère, pour son accueil et sa présence bienveillante dès les premiers pas de notre vie commune. Je n'oublie pas l'aide précieuse que tu nous as apportée notre premier appartement, où ta générosité a su alléger nos tâches quotidiennes et nous offrir la sérénité nécessaire pour avancer. Merci d'avoir toujours été là pour nous faciliter la vie avec autant de discrétion que de dévouement ; ton soutien a été un moteur essentiel à la réussite de ce projet.

À mon épouse, le cœur et l'âme de ce projet. On dit souvent que la thèse est un chemin solitaire, mais la mienne a été une aventure partagée. Si ces années m'ont permis d'obtenir un diplôme, elles m'ont surtout offert la certitude d'avoir bâti avec toi une relation d'une solidité rare.

Je reste admiratif de la force avec laquelle tu as mené de front ta double vie d'étudiante et d'épouse, portant nos responsabilités quotidiennes avec une maturité et une abnégation qui forcent mon respect. Dans les moments de tempête et d'incertitude, tu as su être bien plus qu'un soutien : tu as été mon épaule, ma

conseillère la plus lucide et la gardienne d'un foyer paisible où le stress du monde extérieur n'avait plus de prise.

Les doutes que nous avons traversés et les peurs que nous avons vaincues ensemble n'ont été que les fondations de ce que nous sommes aujourd'hui : un binôme plus fort, plus uni, plus vrai. Avec le recul, je réalise que la plus belle réussite de ces années n'est pas le titre que je m'apprête à porter, mais l'homme que je suis devenu à tes côtés. Si ce parcours était à recommencer, avec ses sacrifices et ses défis, je choisirais de le parcourir avec toi, mille fois encore.

Abréviations

AP1G : Antipsychotiques de Première Génération (Neuroleptiques classiques).

APA : Antipsychotiques Atypiques (ou de Seconde Génération).

Anti-D2 : Antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type 2.

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion.

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (Sartans).

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.

IRSNA : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline.

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase.

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

Toxicité et Effets Indésirables

SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson (forme de réaction cutanée grave).

NET : Nécrose Épidermique Toxique (ou Syndrome de Lyell).

RCS : Réaction cutanée sévère.

Pharmacocinétique et Métabolisme

UGT : Uridine diphosphate-GlucuronosylTransferase (enzymes de la glucuronoconjugaison).

AZT : Azidothymidine (Zidovudine, antirétroviral).

LAD : Logiciel d'Aide à la Dispensation (outil informatique de l'officine).

Exercice Officinal et Régulation

IP : Intervention Pharmaceutique.

BPM : Bilan Partagé de Médication.

DP : Dossier pharmaceutique.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Table des matières

Remerciements.....	20
1. Introduction générale.....	27
1.1 Contexte et justification du sujet.....	27
1.1.1 Présentation des psychotropes dans la pratiques officinales.....	27
1.1.2 Importance des interactions médicamenteuses et des contre-indications : définition et impact sur la santé publique.....	29
1.2. Objectifs de la thèse.....	31
1.3. Problématique et aparté.....	31
2- Les antipsychotiques :.....	33
2.1- Présentation de la voie dopaminergique.....	33
2.1.1- Le système dopaminergique.....	33
1. Voie mésolimbique :	33
2. Voie mésocorticale :	33
3. Voie nigrostriée :	33
4. Voie tubéro-infundibulaire :	34
2.2 Récapitulatif sur les antipsychotiques de 1ère générations.....	35
2.2.1 Les phénothiazines.....	35
2.2.2 Les thioxanthènes.....	35
2.2.3 Les butyrophénones.....	36
2.2.4 Les benzamides.....	36
2.2.5 Les dibenzooxazépines.....	37
2.3 Mécanisme d'action et effets indésirables.....	37
2.4 Récapitulatif sur les antipsychotiques de 2ème génération.....	39
2.4.1- Les benzamides.....	39
2.4.2 Les benzisoxazoles.....	39
2.4.3 Les dibenzodiazépines.....	39
2.4.4 Les quinolinone.....	40
2.5 Mécanisme d'action, Effets indésirables.....	40
2.6 Les indications des antipsychotiques.....	41
2.6.1 Antipsychotique de première génération.....	41
2.6.2 Antipsychotique de deuxième génération.....	41
3 - Les thymorégulateurs.....	42
3.1 Le lithium.....	42
3.2 Les antiépileptiques.....	43
3.2.1 Lamotrigine.....	43
3.2.2 Valproate.....	45
3.2.3 Carbamazépine.....	46
3.3 Les antipsychotiques atypiques.....	46
3.3.1 Quétiapine.....	46

3.3.2 Aripiprazole.....	47
3.3.3 Olanzapine.....	47
4. Les antipsychotiques et leurs interactions médicamenteuses.....	48
4.1 Les interactions majeures : contre-indications et associations déconseillées.....	48
4.2 Les points de vigilances : Précaution d'emploi et prise en compte.....	52
5 - Les thymorégulateurs et leurs interactions.....	57
5.1 Le lithium.....	57
5.1.1 Les interactions majeures : Associations déconseillées.....	57
5.1.2 Les points de vigilances : Précaution d'emploi et prise en compte.....	59
5.2 Les antiépileptiques :	61
5.2.1 Lamotrigine.....	61
5.2.1.1 Les interactions majeures : Associations déconseillées.....	61
5.2.1.2 Les points de vigilances : Précaution d'emploi.....	62
5.2.1.3 Les points de vigilances : À prendre en compte.....	63
5.2.2 Valproate.....	63
5.2.2.1 Les interactions majeures : Associations déconseillées.....	63
5.2.2.2 Les points de vigilances : Précaution d'emploi.....	63
5.2.2.3 Les points de vigilances : À prendre en compte.....	64
5.2.3 Carbamazépine.....	65
5.2.3.1 Les interactions majeures : Contre-indication.....	65
5.2.3.2 Les interactions majeures : Associations déconseillées.....	66
5.2.3.3 Les points de vigilances : Précaution d'emploi.....	68
5.2.3.4 Les points de vigilances : À prendre en compte.....	69
6 - Les missions du pharmacien.....	69
6.1 Outils technologique et logiciels.....	69
6.1.1 Les logiciels d'aide à la dispensation.....	69
6.1.2 Le dossier pharmaceutique.....	71
6.1.3 Mon Espace Santé (DMP).....	72
6.2 Outils Réglementaires et Législatifs.....	72
6.2.1 L'Analyse Pharmaceutique.....	72
6.2.2 L'Intervention Pharmaceutique (IP).....	73
6.3 Moyens de Suivi et d'Accompagnement Clinique.....	74
6.3.1 Les Entretiens Pharmaceutiques.....	74
6.3.2 Le Bilan Partagé de Médication (BPM).....	75
6.4 Outils d'Aide à l'Observance.....	76
6.4.1 La Préparation des Doses à Administrer (PDA).....	76
6.5 Moyens de Vigilance.....	77
6.5.1 La Pharmacovigilance :	77
6.5.2 Le DP-Alerte.....	78
ANNEXE.....	83

1. Introduction générale

1.1 Contexte et justification du sujet

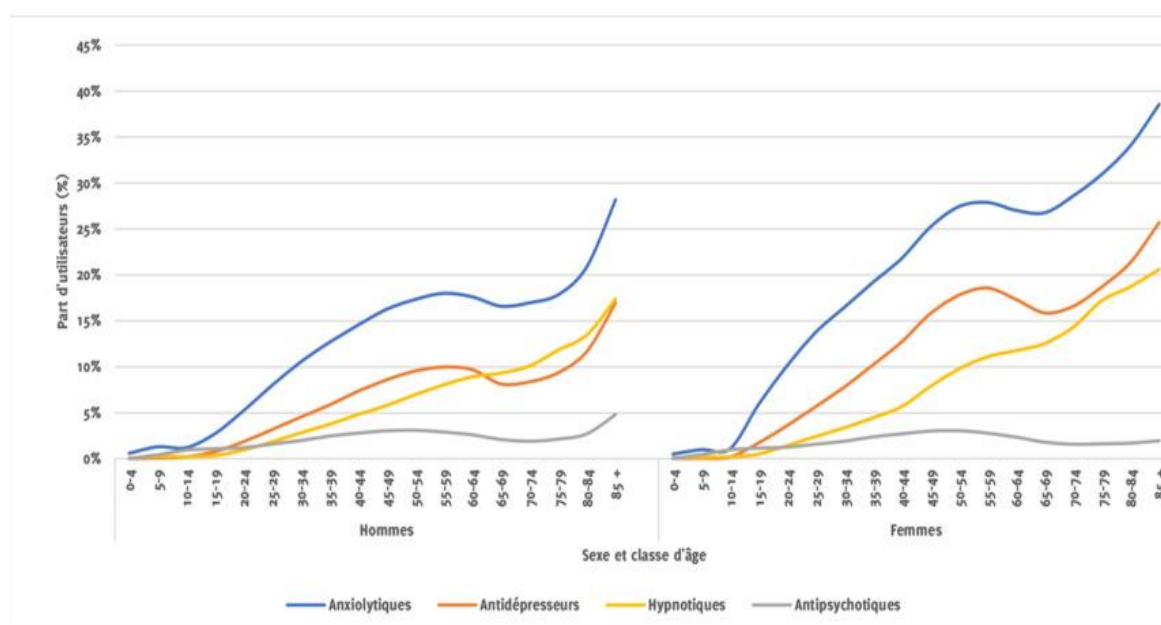
1.1.1 Présentation des psychotropes dans la pratiques officinales

La classe des psychotropes regroupe diverses familles thérapeutiques, dont les principales sont les anxiolytiques, les antidépresseurs, les hypnotiques, les antipsychotiques et les thymorégulateurs. Si la France figure parmi les plus gros consommateurs européens de ces substances, l'analyse des données de la région Hauts-de-France en 2019 révèle que cette consommation est fortement corrélée à l'âge et au sexe des individus.

On observe une disparité marquée selon le genre. Pour la tranche d'âge des 50-80 ans, la part des femmes ayant reçu une délivrance d'anxiolytiques oscille entre environ 25% et 30%, contre une moyenne proche de 15% à 20% chez les hommes.

La courbe de consommation progresse de manière constante avec l'avancée en âge. Chez les seniors de plus de 85 ans, la délivrance d'anxiolytiques culmine à près de 28% chez les hommes et dépasse les 35% chez les femmes.

Dans les deux sexes, les anxiolytiques (courbe bleue) restent la classe la plus délivrée, suivis par les antidépresseurs (orange), les hypnotiques (jaune) et, de manière beaucoup plus marginale, les antipsychotiques (gris).



Part de la population ayant reçu une délivrance de 4 classes de médicaments psychotropes selon le sexe et la classe d'âge. Hauts-de-France. 2019.

Figure 1 : Part de la population ayant reçu une délivrance de 4 classes de médicaments psychotropes [1]

De plus, les antipsychotiques se distinguent comme la classe de psychotropes la moins prescrite, avec environ 1,1 million d'utilisateurs. Contrairement aux antidépresseurs ou aux anxiolytiques, leur distribution par genre est quasiment paritaire, concernant 537 100 hommes pour 564 900 femmes. [(1)]

Un autre rapport, daté du 25 avril 2021, a établi une corrélation entre les différentes phases de l'épidémie de COVID-19 (premier confinement, post-confinement, deuxième confinement) et la consommation de psychotropes, notamment d'antipsychotiques.

	Année 2020																			
	1 ^{er} confinement				période de post-confinement												2 ^{ème} confinement			
Classe de médicaments	S12-13	S14-15	S16-17	S18-19	S20-21	S22-23	S24-25	S26-27	S28-29	S30-31	S32-33	S34-35	S36-37	S38-39	S40-41	S42-43	S44-45	S46-47	S48-49	S50-51
	16-29 mars	30 mars-12 avr	13-26 avl	27 avr- 10 mai	11-24 mai	25-7 juin	8-21 juin	22 juin-5 juil	6-19 juil	20 juil-2 août	3-16 août	17-30 août	31août-13 sept	14-27 sept	28 sept-11 oct	12-25 oct	26 oct-8 nov	9-22 nov	23 nov-6 déc	7 - 20 déc
Méd. des tr. mentaux / dépendances																				
Antidépresseurs	+21,0%	-6,0%	-6,0%	-0,7%	-9,4%	+6,1%	+4,9%	+1,3%	-6,0%	+13,3%	+9,6%	-4,3%	+1,0%	+3,1%	+3,1%	+3,4%	+11,0%	+1,7%	+4,0%	+2,8%
Antipsychotiques	+19,9%	-2,5%	-2,5%	+1,1%	-7,3%	+8,0%	+7,0%	+0,8%	-6,3%	+11,5%	+9,6%	-4,8%	+0,8%	+2,1%	+2,2%	+1,7%	+9,5%	+0,6%	+3,1%	+1,7%
Anxiolytiques	+19,9%	-0,5%	-0,5%	+5,9%	-4,3%	+11,5%	+12,0%	+6,9%	-1,8%	+18,2%	+13,1%	-1,2%	+4,4%	+6,1%	+5,8%	+5,8%	+15,4%	+5,8%	+7,5%	+6,3%
Hypnotiques	+13,2%	-0,6%	-0,6%	+9,8%	+0,3%	+17,2%	+15,3%	+7,2%	-2,3%	+17,7%	+14,5%	-0,8%	+4,9%	+6,9%	+6,1%	+6,0%	+14,8%	+4,9%	+8,1%	+6,6%
Trait dépendance aux opiacés	+10,2%	-1,3%	-1,3%	+1,5%	-4,9%	+7,9%	+7,0%	+1,6%	-4,0%	+12,1%	+11,9%	-5,2%	+2,0%	+1,3%	+4,8%	+1,0%	+7,5%	+0,7%	+3,2%	+3,2%
Traitements dépendance alcool	+16,0%	-8,5%	-8,5%	-2,5%	-13,5%	+2,4%	+7,2%	+1,5%	-3,3%	+12,2%	+10,9%	-4,4%	+1,7%	+1,9%	+2,1%	+0,7%	+10,9%	+2,8%	+5,7%	+5,4%

Figure 2 : Consommations des médicaments des troubles mentaux et des troubles des addictions entre les semaines S10 de 2020 et S16 de 2021 [2]

L'analyse des données de délivrance pour l'année 2020 révèle un impact majeur de la crise sanitaire sur la consommation des antipsychotiques en France. Dès l'instauration des premières mesures de restriction en mars (S12-S13), une hausse brutale de **+19,9 %** des délivrances a été enregistrée, traduisant probablement un phénomène de stockage préventif de la part des patients chroniques. Cette tendance à la hausse s'est confirmée lors de la période post-confinement estivale (S30-S31) avec une progression de **+11,5 %** par rapport aux niveaux attendus, marquant une intensification de la prise en charge psychiatrique après la première vague. Le début du second confinement en novembre (S44-S45) a provoqué un nouveau rebond de **+9,5 %** des délivrances.

Bien que cette classe médicamenteuse suive une dynamique de croissance nette, son augmentation demeure toutefois plus modérée que celle des anxiolytiques ou des hypnotiques, qui ont atteint des pics respectifs de +15,4 % et +14,8 % sur les mêmes périodes de tension sanitaire.[2]

Alors que la consommation d'anxiolytiques et d'antidépresseurs et d'antipsychotiques a connu une forte croissance, celle des thymorégulateurs est remarquablement plus stable. Ces derniers ne constituent pas la majorité des psychotropes prescrits en France (0,5% de psychotropes). Cette constance s'explique par leur utilisation spécifique pour le traitement de pathologies chroniques, telles que les troubles bipolaires. Ces affections exigent un suivi médical à long terme, et non une simple intervention face à un stress passager. [2]

1.1.2 Importance des interactions médicamenteuses et des contre-indications : définition et impact sur la santé publique

Une interaction médicamenteuse se produit lorsque l'effet d'un médicament est modifié par la présence d'un autre médicament, d'un aliment, d'une boisson ou d'une substance (comme l'alcool ou des compléments alimentaires). Ces interactions peuvent entraîner une augmentation, une diminution ou une modification des effets du médicament, ce qui peut avoir des conséquences sur son efficacité ou sa sécurité.

On retrouve différents niveaux d'interactions médicamenteuses :

Présentation des 4 niveaux de recommandations présents sur les notices de médicament

Niveau de recommandations	Définition
Contre-indication	Ce niveau correspond à une interdiction. Les médicaments ne doivent pas être pris dans les conditions susceptibles de créer l'interaction.
Association déconseillée	L'association des médicaments doit être évitée, sauf si le médecin estime que le bénéfice est plus important que le risque. Cela peut imposer une surveillance pendant le traitement.
Précaution d'emploi	L'association des médicaments est possible à condition que certaines précautions soient prises : adaptation des doses, prises décalées, surveillance particulière, etc.
À prendre en compte	L'interaction correspond généralement à une addition des effets indésirables des médicaments. Le médecin doit évaluer la situation et donner les recommandations nécessaires s'il prescrit ensemble 2 médicaments qui génèrent un cumul d'effets indésirables.

Ces différents niveaux d'interactions nous permettent d'adopter des gestes et des précautions en termes de délivrances qui iront du simple conseil d'utilisation à l'intervention pharmaceutique.

En termes de santé publique, les interactions médicamenteuses ont différents impacts :

Un risque pour la sécurité des patients de par les effets indésirables rencontrés ou encore la perte d'efficacité des traitements

Une augmentation des hospitalisations et de la mortalité notamment chez les personnes âgées et les patients polymédiqués.

Des impacts économiques sur le système de santé ce qui augmente la consommation des ressources médicales (examens biologiques ..)

Des problèmes d'observance thérapeutique avec les arrêts des traitements sans avis médical lors de la rencontre d'effets indésirables

La nécessité de stratégies de prévention et de sensibilisation notamment avec la formation des professionnels de santé à la gestion des interactions médicamenteuses, développement d'outils numériques, éducation des patients.

1.2. Objectifs de la thèse

La rédaction de cette thèse visera à identifier et analyser les interactions médicamenteuses les plus fréquentes, que ce soit en pharmacie d'officine ou en milieu psychiatrique. Elle proposera également des solutions concrètes pour une meilleure gestion de ces interactions.

1.3. Problématique et aparté

Les Français se distinguent par une consommation élevée non seulement de psychotropes, mais aussi de substances psychoactives telles que les stupéfiants et l'alcool. Cette polyconsommation peut significativement exacerber les symptômes, qu'ils soient positifs ou négatifs, compliquant ainsi la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiques.

Ces produits ont montré une interaction directe avec les médicaments psychotropes notamment via une étude réalisée par la société psychédélique française qui ont publié dans leur livre « Psychédélique » un tableau représentant les différentes substances psychoactives et leurs interactions médicamenteuses. [3]

Psychédéliques	LSD Chamignons DMT Mescaline DOx NBOHe 2C-x 2C-T-x 5-MeO-xxT Cannabis Kétamine MXE DXM Protoxyde d'azote Amphétamines MDMA Cocaïne a-PVP 3-MMC Caféine Alcool GHB/GBL Opiacés Tramadol Benzodiazépines IMAO ISRS																										
	LSD	Chamignons	DMT	Mescaline	DOx	NBOHe	2C-x	2C-T-x	5-MeO-xxT	Cannabis	Kétamine	MXE	DXM	Protoxyde d'azote	Amphétamines	MDMA	Cocaïne	a-PVP	3-MMC	Caféine	Alcool	GHB/GBL	Opiacés	Tramadol	Benzodiazépines	IMAO	ISRS
LSD	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	LSD
Chamignons	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Chamignons
DMT	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	DMT
Mescaline	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Mescaline
DOx	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	DOx
NBOHe	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	NBOHe
2C-x	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	2C-x
2C-T-x	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	2C-T-x
5-MeO-xxT	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	5-MeO-xxT
Cannabis	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Cannabis
Kétamine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Kétamine
MXE	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	MXE
DXM	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	DXM
Protoxyde d'azote	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Protoxyde d'azote
Amphétamines	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Amphétamines
MDMA	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	MDMA
Cocaïne	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Cocaïne
a-PVP	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	a-PVP
3-MMC	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	3-MMC
Caféine	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	Caféine
Alcool	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Alcool
GHB-GBL	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	GHB-GBL
Opiacés	=	=	=	=	=	=	=	=	=	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Opiacés
Tramadol	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Tramadol
Benzodiazépines	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Benzodiazépines
IMAO	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	IMAO
ISRS	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	=	=	↓	↓	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	↓	↓	↓	ISRS
↑ Peu de risques et amplification = Peu de risques sans amplification ↓ Peu de risques, mais contrecarrant ! Attention ⚡ Risqué ✖ Risques pour la santé voire de décès																											

Figure 3 : Matrice d'interactions pharmacologiques à la co-consommation de substances psychoactives.[3]

L'association de psychostimulants est généralement déconseillée, car elle représente un risque allant de faible à potentiellement fatal. L'exemple le plus connu est l'association de benzodiazépines et d'alcool, qui peut entraîner une hospitalisation en cas de forte dose.

2- Les antipsychotiques :

2.1- Présentation de la voie dopaminergique

2.1.1- Le système dopaminergique

Les antipsychotiques de première génération ont une action sur le **système dopaminergique**. Avant de parler de leurs mécanismes d'action, il est important de présenter ce système :

1. Voie mésolimbique :

Projection de l'aire tegmentaire ventrale jusqu'à l'amygdale, l'hippocampe, voire le noyau accumbens. Il s'agit de la voie de la motivation et de la récompense. C'est la voie d'intérêt qui est en hyperactivité chez le psychotique et qui engendre des symptômes positifs. On utilise donc un anti D2 (ou D3) pour antagoniser cette voie et réduire les symptômes psychotiques, mais cela réduit aussi le sentiment de plaisir et de récompense

2. Voie mésocorticale :

Traverse l'hypothalamus jusqu'au noyau accumbens et la zone mésocorticale. Elle est plutôt liée à la cognition, la mémoire, l'attention, l'aptitude au travail, les relations aux autres. Cette zone est en hypoactivité, surtout si le pôle déficitaire est prédominant ou s'il y a beaucoup de symptômes négatifs. Un anti D2 va aggraver ce déficit en dopamine ce qui mènera à une altération des fonctions cognitives, une indifférence psychomotrice, une confusion et la désorientation.

3. Voie nigrostriée :

Il s'agit de la voie du contrôle des mouvements (dégénérée dans le Parkinson). Cette voie fonctionne normalement chez les schizophrènes, mais elle est bloquée par l'usage d'un antidopaminergique. L'hypodopaminergisme striatal

généralisé par un anti D2, qui entraîne des effets extrapyramidaux : dyskinésies aiguës, akathisie, syndrome parkinsonien et à long terme des dyskinésies tardives.

4. Voie tubéro-infundibulaire :

Il s'agit de la voie neuroendocrinienne souvent liée à la sécrétion de prolactine. Elle n'est pas non plus perturbée chez le psychotique, mais l'utilisation d'un anti-D2 va l'antagoniser. L'hypofonctionnement de celle-ci génère des effets neuroendocriniens, en particulier une hyperprolactinémie, gynécomastie, perte de libido.

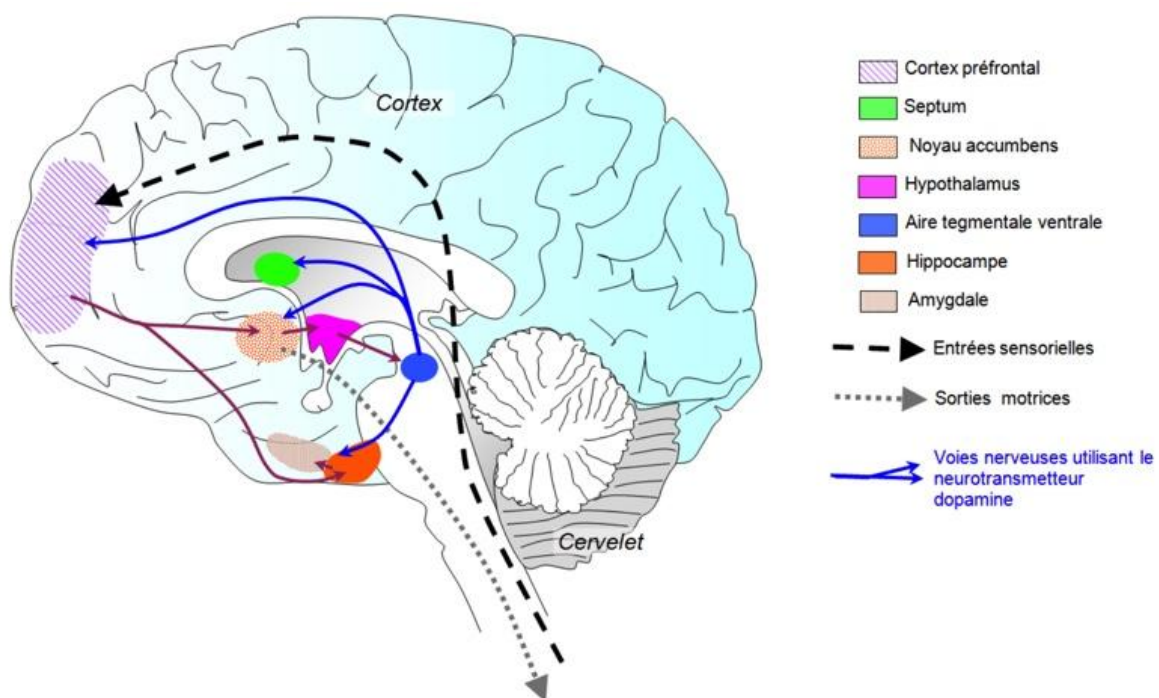


Figure 4 : Neuroanatomie fonctionnelle des systèmes dopaminergiques.[4]

2.2 Récapitulatif sur les antipsychotiques de 1^{re} génération

2.2.1 Les phénothiazines

Les phénothiazines constituent une famille d'antipsychotiques dérivant d'un même noyau chimique, le noyau phénothiazine. Leur classification repose sur la nature de la chaîne latérale fixée sur l'atome d'azote du noyau, qui conditionne leurs propriétés pharmacologiques.

On distingue trois sous-familles principales :

- Les phénothiazines aliphatiques, dont la chaîne latérale est linéaire ou ramifiée. Elles incluent notamment la **chlorpromazine**, la **lévomépromazine**, la **cyamémazine** et l'**alimémazine**. Ces composés présentent une forte sédation, des effets anticholinergiques marqués et une hypotension fréquente, mais induisent peu de troubles extrapyramidaux.
- Les phénothiazines pipéridiniques, caractérisées par une chaîne comportant un cycle pipéridine, comme la **thioridazine**. Elles entraînent une sédation modérée et des effets extrapyramidaux d'intensité moyenne.
- Les phénothiazines pipéraziniques, dont la chaîne comporte un cycle pipérazine, telles que la **fluphénazine** ou la **perphénazine**, sont peu sédatives mais présentent un risque plus élevé d'effets extrapyramidaux.

Ainsi, bien qu'elles partagent une même structure de base, les phénothiazines diffèrent par leur chaîne latérale, ce qui explique leurs profils pharmacologiques variés.

2.2.2 Les thioxanthènes

Les thioxanthènes constituent une famille d'antipsychotiques chimiquement proches des phénothiazines. Ils en diffèrent par une substitution du noyau central : dans les phénothiazines, ce noyau comporte un atome d'azote, alors que dans les

thioxanthènes, cet azote est remplacé par un carbone portant un groupement insaturé (double liaison).

Cette petite différence structurelle confère aux thioxanthènes des propriétés pharmacologiques similaires à celles des phénothiazines, mais souvent plus marquées sur le plan dopaminergique (antagonisme D_2), donc avec un risque extrapyramidal plus élevé.

Comme les phénothiazines, les thioxanthènes se classent selon la chaîne latérale :

- Thioxanthènes aliphatiques : chaîne latérale simple, plutôt sédatrice. On y retrouve le **chlorprothipène**
- Thioxanthènes pipéraziniques : chaîne comportant un cycle pipérazine, moins sédatifs mais plus riches en effets extrapyramidaux. Ici on retrouve le **flupentixol** et **zuclopenthixol**

2.2.3 Les butyrophénones

Les butyrophénones constituent une autre famille d'antipsychotiques distincts des phénothiazines et des thioxanthènes sur le plan chimique. Elles dérivent du noyau butyrophénone, caractérisé par une chaîne latérale butylique (à quatre carbones) reliée à un noyau phénone (benzène + cétone). Cette structure confère aux butyrophénones une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_2 , responsable de leur efficacité antipsychotique marquée, mais aussi d'un risque important d'effets extrapyramidaux.

2.2.4 Les benzamides

Les benzamides constituent une famille d'antipsychotiques chimiquement différente des phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones. Ils dérivent du noyau benzamide, composé d'un cycle benzénique lié à un groupement amide. Leur particularité est de présenter une sélectivité dopaminergique plus ciblée, notamment sur les récepteurs D_2 et D_3 , avec une action préférentielle sur les voies mésolimbiques plutôt que nigrostriatales.

Cette sélectivité explique leur moindre risque d'effets extrapyramidaux, tout en

conservant une efficacité antipsychotique et antiémétique. On y retrouve le **sulpiride**, l'**amisulpride** et le **tiapride**.

2.2.5 Les dibenzooxazépines

Les dibenzooxazépines constituent une famille d'antipsychotiques chimiquement apparentés aux phénothiazines et aux thioxanthènes. Elles dérivent d'un noyau tricyclique comportant deux cycles benzéniques et un cycle oxazépine. Cette structure leur confère des propriétés pharmacologiques proches de celles des phénothiazines, mais avec quelques différences sur le plan de la tolérance et de la puissance. On y retrouve la **loxapine** qui est fréquemment utilisée.

2.3 Mécanisme d'action et effets indésirables

1- Mécanisme d'action

Ils vont bloquer les récepteurs dopaminergiques centraux post et pré-synaptiques. Le mécanisme majoritaire est le blocage des récepteurs D2 post synaptiques ce qui conduit à une action antiproductive sur les symptômes positifs dus à l'hyperdopaminergie D2 mésolimbique. En plus de leur action sur le système dopaminergique, les antipsychotiques agissent au niveau central et périphérique en bloquant d'autres types de récepteurs :

Le blocage des récepteurs à la noradrénaline induit des effets centraux, principalement une sédation via les récepteurs α_1 , et des effets périphériques. Ces derniers se manifestent par une hypotension orthostatique, souvent accompagnée d'une tachycardie réflexe.

Le blocage des récepteurs à l'Acétylcholine (ACh) se traduit par des effets anticholinergiques tant au niveau central que périphérique.

Les effets liés aux récepteurs histaminiques (anti-H1) se traduisent par une action antihistaminique de type H1, entraînant un effet sédatif, une augmentation de l'appétit pouvant conduire à une prise de poids, et une propriété antiallergique.

Le blocage des récepteurs sérotoninergiques surtout 5HT1 et 5HT2.

L'action sur les récepteurs GABA est impliquée dans la diminution du seuil épileptogène et contribue également à l'apparition de mouvements anormaux.

Ces antipsychotiques ont une action antipsychotique antiproductive, cela permet d'agir sur les symptômes positifs/productifs (délires, hallucinations). Ils ont également une action sédatrice qui agit sur les états d'excitation, d'agitation associés à la psychose et sur l'anxiété psychotique. Pour finir, certains ont également une action antidéficiente qui permet d'agir sur les aspects négatifs: catatonie, appauvrissement idéo-affectif, réflexion, cheminement des idées, interaction sociale.

2- Effets indésirables

De par leurs actions sur les différents systèmes dopaminergiques, les antipsychotiques ont des effets indésirables qui rendent parfois leur observance plus compliquée :

-> **Effets psychiques** : Sédatation, somnolence diurne, inversion de l'humeur, trouble de la mémoire. On a un taux de suicide important lors de l'utilisation de cette classe médicamenteuse lié à un problème d'anxiété-dépression.

-> **Effets neurologiques** : Abaissement du seuil épileptogène (CI chez l'épileptique), effets extra pyramidaux par leur action sur le striatum (Dyskinésies, dystonies aiguës, syndrome parkinsonien..)

-> **Effets neurovégétatifs** : effets cardiovasculaires (hypotension, tachycardie réactionnelle), effets atropiniques périphériques (sécheresse buccale, constipation, rétention d'urine, trouble de l'accommodation oculaire, glaucome)

-> **Effets métaboliques et endocriniens** : Hyperprolactinémie, dysrégulation thermique, effets diabéto-gènes, prise de poids.

-> **Cardiaque** : Allongement de l'intervalle QT sur l'ECG (torsade de pointe), notamment Cyamémazine, lévomépromazine et halopéridol.

-> **Hépatiques, cutanés, sanguins, oculaires.**

-> **Syndrome malin des neuroleptiques** : Concerne tous les antipsychotiques, on le remarque en début de traitement avec des posologies élevées (souvent en

injectables). On aura une hyperthermie > 40°, rigidité, sueurs, hypersialorrhée, troubles tensionnels, respiratoires, cardiaques, altération de la conscience, déshydratation massive. L'antidote disponible sur le marché est le dantrolène (myorelaxant d'action centrale par voie IV). On retrouve ce syndrome plus souvent chez les hommes de plus de 50 ans qui sont déshydratés et / ou insuffisants respiratoires.

2.4 Récapitulatif sur les antipsychotiques de 2ème génération

2.4.1- Les benzamides

Dans la quatrième famille chimique des antipsychotiques de première génération on retrouvait les benzamides qui représentent une famille qui est à cheval entre la première et la deuxième génération.

2.4.2 Les benzisoxazoles

Ici, on parle des benzisoxazoles, on y retrouve un noyau benzisoxazole (cycle benzénique fusionné avec un cycle isoxazole). Ce motif permet une action sur les récepteurs dopaminergiques mais aussi sérotoninergiques. La **risperidone** qui est utilisée en première intention, il en est le chef de file des APA, le **palipéridone** (métabolite actif de la rispéridone) **l'ilopéridone** et la **lurasidone** font partie de cette famille chimique.

2.4.3 Les dibenzodiazépines

Les dibenzodiazépines sont des dérivés tricycliques caractérisés par un noyau dibenzodiazépine. Leur structure est similaire à celle de certains antidépresseurs, expliquant ainsi des effets communs tels que les effets anticholinergiques et sédatifs. Les molécules appartenant à cette classe sont notamment la **clozapine**, **l'olanzapine** et la **quétiapine**.

2.4.4 Les quinolinones

Dans cette dernière famille on retrouvera les quinolinones, ce sont des dérivés du noyau quinolinone (bicyclique avec un cycle benzénique + cycle pyridone). Ici on retrouve **l'aripiprazole** qui est la deuxième molécule la plus utilisée chez les APA.

2.5 Mécanisme d'action, Effets indésirables

1- Mécanisme d'action

Pour les antipsychotiques atypiques, le mécanisme diffère de celui des premières générations, on a une balance entre activité antidopaminergique et antisérotoninergique :

Blocage des récepteurs 5HT_{2a} présynaptiques situés sur les neurones dopaminergiques en particulier sur les voies mésocorticales → Facilite la libération de dopamine → réduction de l'hypodopaminergisme mésocortical et donc des symptômes négatifs → action antidéficitaire (contrairement aux AP1G)

Blocage des récepteurs D₂/D₄ au niveau mésolimbique → activité antiproductive (moins que AP1G)

2- Effets indésirables

Les antipsychotiques atypiques (APA) peuvent entraîner des dérèglements métaboliques, notamment une hypercholestérolémie, une hyperlipidémie et une hyperglycémie. Un dépistage des patients à risque de diabète est recommandé avant de commencer un traitement par APA, avec une surveillance régulière du poids, de la glycémie et des signes de diabète pendant le traitement. Des effets indésirables cardiovasculaires incluent un allongement de l'espace QT dose-dépendant, pouvant augmenter le risque de torsades de pointes, ainsi que des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des accidents ischémiques transitoires (AIT). Parmi les autres effets fréquents, on note la sécheresse buccale, les

étourdissements et les troubles de la vision. Des effets plus rares, comme les convulsions, peuvent également survenir.

2.6 Les indications des antipsychotiques

2.6.1 Antipsychotique de première génération

Les antipsychotiques typiques sont indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques, notamment la schizophrénie.

Certaines molécules présentent également des indications spécifiques en raison de leur profil récepteur particulier.

Ainsi, la **chlorpromazine** (*Largactil*®) est utilisée dans les troubles psychotiques, comme la schizophrénie et les délires chroniques. [5]

L'**halopéridol** (*Haldol*®) est indiqué dans la schizophrénie, les épisodes délirants aigus, les états d'agitation psychomotrice, ainsi que dans certains troubles du mouvement tels que les tics ou le syndrome de Gilles de la Tourette. [6]

Le **flupentixol** (*Fluanxol*®) est principalement utilisé dans la **schizophrénie** et d'autres **troubles psychotiques chroniques** [7], tandis que l'**amisulpride** (*Solian*®) est prescrit dans les **formes positives et négatives de la schizophrénie**, ainsi que dans certains **états dysthymiques** caractérisés par une dépression légère à modérée. [8]

2.6.2 Antipsychotique de deuxième génération

Les antipsychotiques atypiques se distinguent par une action combinée sur les récepteurs dopaminergiques (D_2) et sérotoninergiques ($5-HT_2A$), ce qui leur confère une efficacité sur l'ensemble des symptômes de la schizophrénie tout en réduisant le risque d'effets extrapyramidaux.

La **clozapine** (*Leponex*®) est réservée au traitement des schizophrénies résistantes ou intolérantes aux autres antipsychotiques. [(9)]

La **rispéridone** (*Risperdal*®) est indiquée dans la schizophrénie, les troubles bipolaires (en phase maniaque ou mixte) ainsi que dans les troubles du

comportement associés à certains troubles du spectre autistique chez l'enfant et l'adolescent.[(10)]

Enfin, l'**aripiprazole** (*Abilify*®) est prescrit dans la schizophrénie et les épisodes maniaques du trouble bipolaire.[11]

3 - Les thymorégulateurs

3.1 Le lithium

3.1.1 Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action de l'ion lithium dans le cadre des troubles de l'humeur ne sont pas encore totalement élucidés, mais les données actuelles suggèrent une action plurifocale impliquant des réseaux interconnectés. Le lithium semble agir préférentiellement sur les cascades des seconds messagers, tout en régulant l'expression de gènes fondamentaux pour la production de facteurs de croissance et la plasticité neuronale.

Au niveau de la neurotransmission, l'action du lithium se caractérise par une modulation des systèmes excitateurs et inhibiteurs. Il réduit l'activité dopaminergique en inhibant sa libération dépendante du calcium et freine la voie glutamatergique en modulant l'expression des récepteurs NMDA tout en favorisant la recapture du glutamate. Ces ajustements synaptiques s'appuient sur une influence marquée au niveau des seconds messagers, notamment par l'inhibition de la protéine kinase C et de l'inositol monophosphate. À l'inverse, cet ion stimule l'activité gabaergique et favorise la libération de sérotonine via une action spécifique sur les récepteurs 5HT1B.

Parallèlement à ces effets synaptiques, le lithium déploie des propriétés neuroprotectrices significatives. Il contribue à la réduction du stress oxydatif cellulaire par la régulation des complexes mitochondriaux 1 et 2. En outre, il renforce la viabilité neuronale en facilitant l'action du facteur neurotrophique BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) et en augmentant les niveaux de la protéine anti-apoptotique BCL-2, protégeant ainsi les structures cérébrales des mécanismes de mort cellulaire programmée. [12]

3.1.2 Effets indésirables

La gestion clinique du lithium nécessite une vigilance particulière en raison de sa marge thérapeutique étroite, impliquant une distinction nette entre les effets secondaires réversibles et les manifestations de toxicité grave.

Sur le plan de la tolérance immédiate, les effets indésirables mineurs sont généralement réversibles par un simple ajustement posologique ou l'interruption du traitement. Toutefois, l'apparition de signes cliniques tels que des nausées, une soif intense, des tremblements marqués ou des troubles de l'équilibre doit impérativement conduire à un dosage de la lithémie pour adapter la thérapeutique. Un surdosage peut entraîner une dégradation rapide de l'état du patient, évoluant d'une insuffisance rénale aiguë vers un tableau neurologique sévère comprenant syndrome cérébelleux, confusion, coma ou convulsions. Au niveau cardiovasculaire, des altérations de l'électrocardiogramme et un collapsus peuvent survenir, engageant potentiellement le pronostic vital. Il est important de noter que chez les sujets âgés exposés au long cours, une toxicité neurologique centrale peut se manifester même pour des lithémies périphériques seulement légèrement supra-thérapeutiques.

À long terme, le lithium peut induire des complications organiques chroniques, notamment au niveau rénal et endocrinien. Une néphropathie tubulo-interstitielle, caractérisée par une baisse progressive de la clairance de la créatinine, peut s'installer. Cette atteinte demeure réversible si le traitement est interrompu avant qu'un seuil critique d'insuffisance rénale ne soit franchi. Sur le plan thyroïdien, l'apparition d'un goitre ou d'une hypothyroïdie est fréquente mais ne nécessite pas systématiquement l'arrêt du lithium, une supplémentation hormonale pouvant être instaurée. Plus rarement, des hyperthyroïdies ou des hypercalcémies secondaires à une hyperparathyroïdie peuvent être observées. Enfin, le profil de tolérance métabolique et biologique est marqué par une possible prise de poids et une hyperleucocytose physiologique sous traitement. [12]

3.2 Les antiépileptiques

3.2.1 Lamotrigine

3.2.1.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la lamotrigine dans le cadre du trouble bipolaire n'est pas encore totalement élucidé, bien que son profil pharmacodynamique repose principalement sur la modulation ionique.

La lamotrigine exerce une inhibition préférentielle et voltage-dépendante des canaux sodiques activés, ce qui stabilise les membranes neuronales. Des données suggèrent également une action complémentaire sur les canaux calciques et potassiques, renforçant cet effet régulateur. Par cette modulation des flux ioniques, la lamotrigine réduirait la libération présynaptique de glutamate, limitant ainsi la transmission excitatrice au sein du système nerveux central. Compte tenu du caractère complexe et encore partiellement méconnu de la physiopathologie des troubles bipolaires, l'implication précise du blocage des canaux sodiques dans l'effet thérapeutique reste à confirmer, bien qu'elle constitue l'hypothèse physiopathologique la plus probable à ce jour. [13]

3.2.1.2 Effets indésirables

La tolérance de la lamotrigine est principalement marquée par des risques cutanés et immunologiques graves, nécessitant une surveillance rigoureuse.

Le risque majeur réside dans la survenue de réactions cutanées sévères, telles que les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, particulièrement durant les huit premières semaines de traitement ou en cas d'escalade posologique trop rapide. L'association d'une éruption cutanée à des symptômes muqueux (conjonctivite, gingivite) et à de la fièvre constitue un signe d'alerte vers une nécrolyse épidermique toxique. Parallèlement, des réactions d'hypersensibilité

systémique peuvent se manifester par une fièvre, des œdèmes faciaux, des adénopathies, voire des atteintes hépatiques et hématologiques.

Enfin, le profil d'effets indésirables inclut des troubles neurologiques (étourdissements, somnolence, céphalées, tremblements), digestifs (nausées, vomissements) et psychiatriques (agitation, confusion). Une augmentation très progressive des doses demeure la stratégie principale pour prévenir ces complications, notamment les toxicités hépatiques. [13]

3.2.2 Valproate

3.2.2.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du valproate dans les troubles bipolaires, bien qu'encore imprécis, est généralement appréhendé par analogie avec ses propriétés anticonvulsivantes. Son efficacité repose sur un mode d'action indirect, impliquant la persistance de métabolites cérébraux, des modifications de la neurotransmission ou des effets membranaires directs. Sur le plan pharmacodynamique, ces molécules exercent une action antagoniste sur les canaux sodiques voltage-dépendants et favorisent l'augmentation des concentrations de GABA au sein de la fente synaptique. [14]

3.2.2.2 Effets indésirables

La tolérance clinique du valproate est marquée par des troubles digestifs fréquents en début de traitement (gastralgies, nausées, diarrhées) et des effets systémiques tels qu'une prise de poids, une sédation, une alopécie ou des irrégularités menstruelles. Sur le plan biologique, une hyperammoniémie modérée est courante ; toutefois, sa forme symptomatique peut engendrer une encéphalopathie confusionnelle nécessitant une exploration immédiate. Enfin, bien que plus rares, des complications graves comme des pancréatites, des syndromes parkinsoniens réversibles ou des troubles de la coagulation (allongement du temps de saignement) ont été rapportés. [14]

3.2.3 Carbamazépine

3.2.3.1 Mécanisme d'action

Les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline. La carbamazépine semble agir sur différents neurotransmetteurs sans doute responsables de son effet thymorégulateur : Glutamate (diminution), GABA (augmentation), Dopamine (diminution du nombre de récepteurs D2) et sérotonine (augmentation par inhibition de sa recapture). [15]

3.2.3.2 Effets indésirables

La tolérance de la carbamazépine se distingue par des effets transitoires fréquents et des complications organiques rares mais graves.

Initialement, des troubles neurologiques (somnolence, vertiges, ataxie) et digestifs sont courants, pouvant s'accompagner de confusion chez le sujet âgé. Ces manifestations sont généralement réversibles en deux semaines. À l'inverse, des accidents hématologiques exceptionnels (agranulocytose, anémie aplasique) et des hépatites cytolytiques imposent un suivi strict de la numération formule sanguine et du bilan hépatique, particulièrement en début de traitement. [15]

3.3 Les antipsychotiques atypiques

3.3.1 Quétiapine

La quétiapine agit sur les récepteurs dopaminergique et sérotoninergique (cf mécanisme antipsychotique atypique).

Celle-ci se distingue des antipsychotiques classiques par un mécanisme d'action hybride et unique. Au-delà du simple blocage de la dopamine, elle agit comme un véritable régulateur de l'humeur grâce à son métabolite, la norquétiapine. Ce dernier augmente la noradrénaline et module plusieurs récepteurs à la sérotonine 5HT7, 5HT2C, 5HT1A, offrant ainsi une action antidépressive propre qui n'existe pas avec les neuroleptiques traditionnels. Ces effets sont dépendants de la galénique et du dosage. [16]

3.3.2 Aripiprazole

Contrairement aux autres antipsychotiques, il agit comme un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2. Cela signifie qu'il diminue l'activité de la dopamine quand elle est trop élevée (lors des phases maniaques) mais la stimule lorsqu'elle est trop basse, évitant ainsi un blocage excessif. Parallèlement, son action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A et 5HT2A complète cet effet stabilisateur sur l'humeur et les fonctions cognitives.

3.3.3 Olanzapine

L'olanzapine possède un profil pharmacologique large qui lui permet d'agir efficacement sur les différentes phases du trouble bipolaire.

Son mécanisme repose sur un blocage combiné des récepteurs de la dopamine D1 à D4 et de la sérotonine 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, ce qui lui confère une puissante action antimanique et stabilisatrice. Elle interagit également avec les systèmes histaminergiques et muscariniques, ce qui explique son effet sédatif souvent recherché pour apaiser l'agitation et réguler le sommeil des patients. Par cette action multi-récepteurs, l'olanzapine offre une régulation rapide des symptômes aigus tout en participant à la prévention des rechutes à long terme.[17]

4. Les antipsychotiques et leurs interactions médicamenteuses

4.1 Les interactions majeures : contre-indications et associations déconseillées

4.1.1 Contre indication

Effets cardiaques :

Le risque pro-arythmogène des antipsychotiques repose principalement sur l'inhibition des courants potassiques sortants, particulièrement via le blocage des canaux voltage-dépendants IKr codés par le gène **hERG**. Ce blocage entrave l'efflux de potassium durant la phase 3 du potentiel d'action, entraînant un retard de repolarisation myocardique qui se traduit à l'électrocardiogramme par un allongement de l'intervalle QT. Cette prolongation de la repolarisation ventriculaire favorise la survenue de post-dépolarisations précoces qui, lorsqu'elles atteignent un seuil critique, déclenchent des torsades de pointes. Ces tachycardies ventriculaires polymorphes représentent une urgence vitale en raison de leur potentiel de dégénérescence en fibrillation ventriculaire.

Parmi les médicaments dits torsadogènes, on compte des molécules importantes telles que l'escitalopram, le citalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine. L'association de ces substances, notamment avec certains antipsychotiques comme la cyamémazine, l'halopéridole et l'amisulpride est formellement contre-indiquée. Cette association augmente significativement le risque de torsades de pointes.

Malgré cette contre-indication formelle, on retrouve fréquemment des prescriptions de médecins généralistes en ville et de psychiatres en milieu hospitalier ayant recours à ces associations thérapeutiques. [18]

Pour illustrer ce point, une étude que nous avons menée à l'EPSM de Saint-André-Lez-Lille en février 2025 a analysé un total de 2 226 lignes de prescriptions sur une période de trois mois (du 01/11/2024 au 31/01/2025). Cette

étude s'est concentrée spécifiquement sur les prescriptions concomitantes de Cyamémazine - Escitalopram et Cyamémazine - Hydroxyzine :

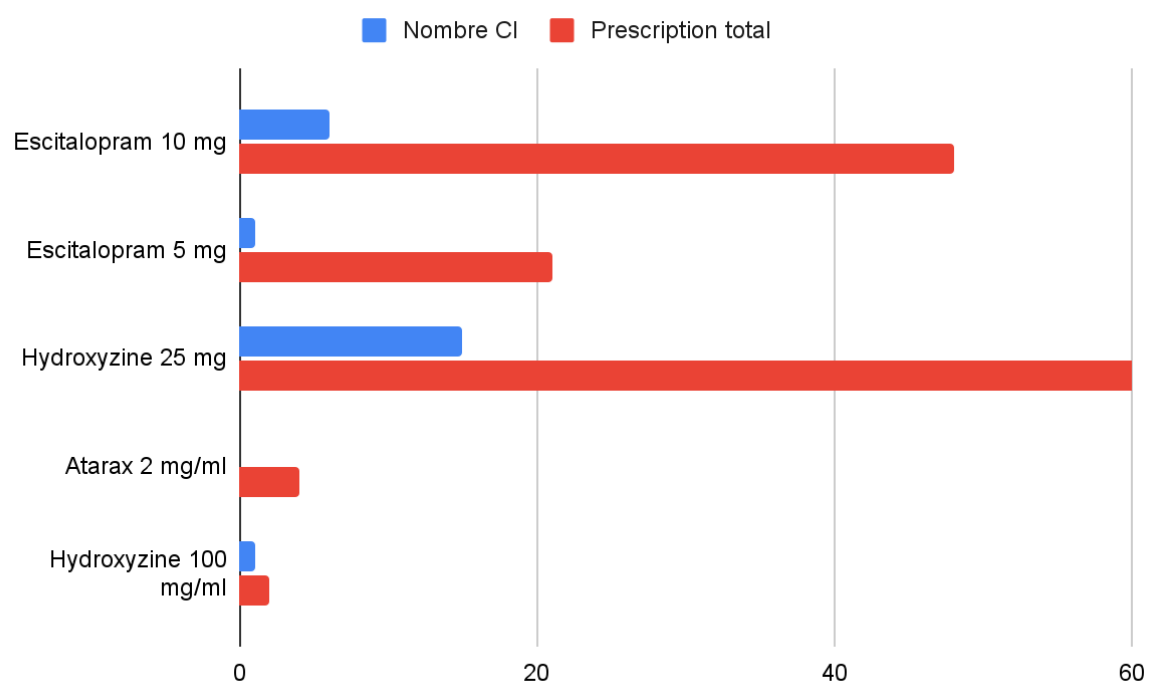


Figure 5 : Nombre de contre indications en fonction du nombre de prescriptions total - Annexe 4 (Source : Auteur)

	Nombre CI	Prescription total	Pourcentage
Escitalopram 10 mg	6	48	12,50 %
Escitalopram 5 mg	1	21	4,76%
Hydroxyzine 25 mg	15	672	2,23%
Atarax 2 mg/ml	0	4	0%
Hydroxyzine 100 mg/ml	1	2	50%

Malgré la contre-indication formelle d'associer la Cyamémazine avec l'escitalopram et l'hydroxyzine, cette association est fréquemment retrouvée dans les prescriptions.

En effet, on observe cette association :

- avec l'escitalopram 10 mg dans 12,5 % des cas.
- avec l'escitalopram 5 mg dans 4,76 % des cas.

Pour l'hydroxyzine 25 mg, la co-prescription est de 2,23 %. Bien que ce pourcentage soit faible, l'hydroxyzine est le médicament le plus présent dans les lignes de prescription de cette étude, ce qui en fait le plus souvent concerné par cette association.

Concernant l'hydroxyzine en sirop, l'association est retrouvée dans 50 % des cas de prescription, mais ce chiffre n'est pas très représentatif, car il n'y a eu que deux prescriptions sous cette forme.

Cette étude a révélé que les pharmaciens de la PUI ont réalisé 65 % d'interventions pharmaceutiques. Un suivi auprès des prescripteurs a montré que 35 % d'entre eux ignoraient la contre-indication de l'association médicamenteuse concernée, tandis que 55 % la connaissaient mais souhaitaient néanmoins l'utiliser. Enfin, 10 % des prescripteurs n'ont pas répondu à la sollicitation.

Malgré les recommandations d'usage et les contre-indications existantes, l'association de ces molécules demeure courante en psychiatrie. Cependant, des alternatives thérapeutiques sont disponibles, telles que le remplacement de l'hydroxyzine, utilisée comme anxiolytique, par d'autres options comme l'alprazolam ou l'oxazépam.

Dopaminergique hors parkinsonien :

On a ici un antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des antipsychotiques.

Exception : La clozapine est utilisée spécifiquement pour les psychoses parkinsonniennes, en raison de son mécanisme qui présente un léger effet anti-D2.

4.1.2 Association déconseillée

Effets cardiaques :

Les associations de médicaments qui augmentent le risque de troubles du rythme cardiaques graves (appelés torsades de pointes) sont **fortement déconseillées** et nécessitent une analyse très stricte des bénéfices par rapport aux risques.

Associations particulièrement dangereuses avec **l'Amisulpride (Solian), Halopéridol (Haldol) et la Cyamémazine (Tercian)** :

- **Anti-arythmiques** : Amiodarone ou le Sotalol (Classe I et III, qui prolongent l'intervalle QT)
- **Antiparasitaires** : Chloroquine et Luméfantrine
- **Antibiotiques**: Érythromycine IV et la Moxifloxacin (Macrolides par voie intraveineuse et Fluoroquinolones)
- **Méthadone**

Pour chacune de ces interactions on a un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si l'association ne peut être évitée, un contrôle clinique et électrocardiographique régulier doit être effectué. [18]

Dopaminergiques parkinsoniens :

Parmi les associations déconseillées, on retrouve les médicaments dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, tels que la L-dopa et les agonistes dopaminergiques (par exemple, Modopar, pramipexole). Leur association avec des antipsychotiques est problématique, car ces derniers peuvent neutraliser l'effet antiparkinsonien des dopaminergiques en raison de leurs mécanismes d'action.

Exception : Si l'AP est indispensable (ex: Clozapine ou Quétiapine), l'association peut être tolérée sous surveillance.

Alcool éthylique (boissons ou excipient)

L'alcool potentialise l'effet sédatif de ces substances. La diminution de la vigilance qui en résulte peut compromettre la sécurité lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.2 Les points de vigilance : Précautions d'emploi et prise en compte

4.2.1 Précaution d'emploi

Le Lithium

L'association d'un antipsychotique et de lithium est fréquente dans le traitement des troubles bipolaires, mais elle est étroitement surveillée en raison d'un risque de synergie toxique.

Le risque principal est le développement d'un tableau clinique complexe où les symptômes du Syndrome Malin des Neuroleptiques (Annexe 1) et ceux d'une intoxication au lithium (Annexe 2) se chevauchent, rendant le diagnostic et la prise en charge difficiles.

L'antipsychotique et le lithium agissent tous deux sur la transmission nerveuse, mais par des mécanismes différents qui peuvent s'additionner de façon dangereuse :

- **Blocage dopaminergique** : Les antipsychotiques bloquent les récepteurs D2 de la dopamine. Un blocage trop massif dans certaines zones du cerveau (striatum et hypothalamus) déclenche le SMN.
- **Action du Lithium** : Le lithium modifie les flux d'ions et la sensibilité des récepteurs. En présence d'un neuroleptique, le lithium peut **accentuer la sensibilité** des récepteurs dopaminergiques ou interférer avec la régulation thermique, abaissant ainsi le "seuil de déclenchement" du syndrome malin.

Le principal danger de cette association est que les deux pathologies se ressemblent énormément au début, ce qui peut retarder l'arrêt des médicaments.

Signes communs	Cause potentielle (Antipsychotique)	Cause potentielle (Lithium)
Troubles de la conscience	Confusion du Syndrome Malin (SMN)	Encéphalopathie au lithium
Rigidité / Tremblements	Rigidité "en tuyau de plomb" (SMN)	Tremblements et myoclonies
Signes Végétatifs	Forte fièvre, sueurs	Déshydratation liée au lithium

Certains antipsychotiques (comme l'halopéridol ou la quétiapine) peuvent, chez certains patients, ralentir l'élimination du lithium ou favoriser son accumulation à l'intérieur des cellules nerveuses. Même si le taux de lithium dans le sang (lithiémie) paraît normal, la concentration dans le cerveau peut devenir toxique.

Il existe des signes d'alerte en effet, si un patient sous cette association présente les signes suivants, une consultation en urgence est indispensable :

1. Fièvre inexpliquée (souvent très élevée, > 39°C).
2. Rigidité musculaire importante (difficulté à bouger les membres).
3. Confusion mentale, désorientation ou somnolence inhabituelle.
4. Tremblements massifs ou instabilité de la tension artérielle.

Afin de minimiser le risque d'intoxication au lithium et de Syndrome Malin des Neuroleptiques (Annexe 2) , les médecins mettent en place un contrôle strict de la lithiémie par des bilans réguliers, insistent sur la nécessité d'une hydratation constante (la déshydratation étant un facteur déclencheur majeur), et procèdent à une augmentation très progressive des doses si un antipsychotique est introduit chez un patient déjà sous lithium. [19]

Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants :

L'administration simultanée réduit la biodisponibilité de l'antipsychotique via trois mécanismes :

1. **Adsorption** : Les pansements gastriques (sels d'aluminium, magnésium, argiles) tapissent la muqueuse et séquestrent physiquement les molécules d'antipsychotiques, empêchant leur passage dans la circulation systémique.
2. **Modification du pH gastrique** : En augmentant le pH (alcalinisation), les antiacides modifient la dissolution et l'ionisation des antipsychotiques (bases faibles), ce qui freine leur absorption transmembranaire.
3. **Chélation** : Formation de complexes insolubles entre les ions métalliques du topique et les principes actifs, rendant ces derniers non absorbables par l'intestin.

Pour éviter un risque d'inefficacité du traitement psychiatrique, il est recommandé de respecter un intervalle minimum de 2 heures entre les deux prises. [20]

Effet cardiaque :

Ici encore, on retrouve un risque certain torsadogène, bien que moins significatif que pour une contre-indication ou une association déconseillée, mais un risque qui reste bien présent avec l'**Azithromycine**, les **Bêta-bloquants** dans l'insuffisance cardiaque, la **Ciprofloxacine** (voie systémique), la **Clarithromycine**, la **Lévofloxacine**, et la **Norfloxacine**.

Inducteur enzymatique :

Une précaution d'emploi particulière est requise avec les puissants inducteurs enzymatiques. Les inducteurs les plus notables sont la **Rifampicine** (Rifadine), qui est l'inducteur le plus puissant connu et sert de "référence" dans les études cliniques. La **Carbamazépine** est également l'un des plus puissants et possède la propriété d'auto-induction (elle induit sa propre métabolisation). Le **Phénobarbital** (Gardéнал) est un inducteur historique qui a un large spectre d'action sur de

nombreuses enzymes hépatiques. Enfin, le **Millepertuis** (*Hypericum perforatum*), bien que disponible en vente libre, est un inducteur majeur, notamment du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp).

Inhibiteur enzymatique :

De même, une surveillance s'impose en cas d'association avec des inhibiteurs enzymatiques, notamment ceux du CYP2D6 et du CYP3A4.

Le CYP2D6 est concerné par des inhibitions en présence de **paroxétine** ou de **fluoxétine**, par exemple. Environ 25 % des médicaments psychiatriques sont métabolisés par cette isoenzyme.

Quant au CYP3A4, il est impacté par l'utilisation de **clarithromycine** ou de **kétoconazole** (en usage systémique). Il métabolise plus de 50 % des médicaments disponibles sur le marché, incluant la quasi-totalité des antipsychotiques de seconde génération. [21]

4.2.2 - À prendre en compte

Abaissement du seuil épiléptogène :

Étant donné que les antipsychotiques abaissent déjà le seuil de risque, il est essentiel de considérer l'association avec d'autres médicaments susceptibles de l'abaisser davantage. Parmi ceux-ci figurent notamment le **tramadol**, d'autres antipsychotiques (en particulier la **clozapine** et la **chlorpromazine**), ainsi que les **fluoroquinolones**. [22]

Les laxatifs :

Pour éviter une diminution de l'efficacité du médicament pris avec le laxatif, il est conseillé de ne pas prendre d'autres médicaments pendant l'ingestion et d'attendre au moins deux heures après la prise du laxatif avant d'en prendre d'autres.

Les morphiniques :

Le ralentissement du transit intestinal, impliquant l'inhibition du péristaltisme, est obtenu par la combinaison de deux mécanismes pharmacologiques distincts : l'un est la voie opioïde (morphinique) qui, en se fixant aux récepteurs Mu, réduit la libération d'acétylcholine, ralentissant ainsi les contractions et favorisant l'absorption d'eau ; l'autre est la voie anticholinergique (antipsychotique) où des médicaments comme la **Clozapine**, la **Cyamémazine** ou la **Loxapine** bloquent les récepteurs muscariniques M3, entraînant une paralysie des muscles lisses du côlon en inhibant l'action de l'acétylcholine, le principal neurotransmetteur moteur.[23]

Médicaments abaissant la pression artérielle :

L'hypotension orthostatique, une baisse de la tension artérielle lors du passage à la position debout, est souvent causée par certains médicaments comme les antipsychotiques (**Tercian**, **Chlorpromazine**, **Clozapine**, **Rispéridone**) qui bloquent les récepteurs alpha-1 adrénergiques, entraînant une vasodilatation, et ce risque est accru lorsque ces médicaments sont associés à des antihypertenseurs car il y a une action synergique que ce soit avec les IEC, les ARA II ou encore les bêtabloquant..[23]

Médicaments atropiniques :

De nombreux antipsychotiques (**Clozapine**, **Olanzapine**, **Tercian**, **Nozinan**) présentent déjà une affinité pour les récepteurs muscariniques. L'association avec d'autres médicaments atropiniques (tels que **Parkinane**, **Leptocur**, **Hydroxyzine**, **Donormyl**, **Spasfon**, **Oxybutinine**, **Amitryptiline**...) entraîne une saturation de ces récepteurs et un blocage du système nerveux parasympathique.

Cette potentialisation des effets atropiniques (Annexe 3) impose une vigilance particulière concernant plusieurs fonctions : urinaire, pression intraoculaire et état cognitif. L'accumulation de ces effets peut en effet conduire à des complications

potentiellement graves, notamment l'occlusion intestinale ou l'état confusionnel aigu notamment chez les patients âgés..[23]

Médicaments anticholinestérasiques :

L'association d'antipsychotiques à composante atropinique et d'anticholinestérasiques (**Clozapine**, **Olanzapine**, **Tercian**, etc.) expose à un antagonisme pharmacodynamique compétitif sur les récepteurs muscariniques. Cette opposition réduit l'efficacité des traitements pro-cognitifs et majore le risque de confusion mentale, particulièrement chez le sujet âgé souffrant de troubles neurocognitifs. Cette association concerne notamment les médicaments dans la maladie d'Alzheimer avec **Donépézil**, **Rivastigmine** ou encore **Galantamine**.

Médicament sédatifs :

L'effet sédatif des antipsychotiques est principalement induit par le blocage des récepteurs H1 (histaminergiques) et alpha 1 adrénergiques, ainsi que, parfois, des récepteurs sérotoninergiques, tandis que d'autres sédatifs agissent via des mécanismes différents, comme l'action GABAergique pour les benzodiazépines ou l'action opioïde pour certains antalgiques. On aura également les hypnotiques, les morphiniques et les antidépresseurs sédatifs.

5 - Les thymorégulateurs et leurs interactions

5.1 Le lithium

5.1.1 Les interactions majeures : Associations déconseillées

Surdosage en lithium :

L'association du lithium est déconseillée avec plusieurs classes de médicaments en raison d'un risque accru de surdosage en lithium (augmentation de

la lithémie), similaire à celui observé lors d'un régime désodé (qui diminue l'excrétion urinaire du lithium).

Les médicaments concernés sont :

- **Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)**
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**
- **Les diurétiques de l'anse**
- **Les diurétiques thiazidiques et apparentés**
- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

Si cette association est inévitable, une surveillance stricte de la lithémie est indispensable, et la posologie du lithium doit être ajustée en conséquence.

Le lithium partage le cycle rénal du sodium. Par conséquent, toute situation ou traitement entraînant une déplétion sodée ou altérant la dynamique glomérulaire (tels que les AINS, les diurétiques, les IEC ou les ARA II) induit une réabsorption compensatrice du lithium au niveau du tube proximal. Ce phénomène de "passager clandestin" diminue la clairance rénale du lithium, augmentant ainsi la lithémie et exposant le patient à un risque de surdosage toxique.[24]

Neurotoxicité :

L'association du **Lithium** et de la **carbamazépine** peut engendrer un risque de neurotoxicité. Les symptômes incluent des troubles cérébelleux, une confusion, une somnolence et une ataxie. Ces manifestations sont réversibles après l'interruption du traitement au lithium.

La neurotoxicité de l'association lithium-carbamazépine, qui se manifeste cliniquement par confusion et syndrome cérébelleux, est un phénomène fréquent même avec une lithémie normale, résultant d'une synergie pharmacodynamique complexe impliquant la déplétion en inositol intracellulaire due à l'inhibition de l'inositol monophosphatase par le lithium et à la diminution du transport de l'inositol

par la carbamazépine, et la majoration de la pénétration du lithium dans les neurones par la carbamazépine.[24]

5.1.2 Les points de vigilance : Précaution d'emploi et prise en compte

1 - Précaution d'emploi

Risque de surdosage :

L'association de **Lithium** avec des diurétiques d'épargne potassique (**Spironolactone**, **Éplérénone**) peuvent entraîner une déplétion sodée, provoquant une réabsorption compensatrice du Lithium par le tubule rénal, agissant ainsi comme un "passager clandestin". [24]

Le **Métronidazole** et le **Topiramate** (à une dose supérieure ou égale à 200 mg/jour) pourraient altérer la clairance rénale du Lithium par un mécanisme encore peu clair.

Enfin, la **Méthylidopa** est suspectée d'entraîner une synergie de toxicité centrale et éventuellement de diminuer l'excrétion rénale du Lithium.[25]

Risque de sous-dosage :

L'efficacité du traitement au lithium peut être significativement compromise par la prise simultanée de certains médicaments ou substances, conduisant à une diminution de la concentration plasmatique du lithium soit par augmentation de son élimination rénale comme c'est le cas avec les **diurétiques osmotiques**, les **surcharges sodées**, la **théophylline**, et la **calcitonine**, soit par diminution de son absorption gastro-intestinale avec le **charbon activé**, le **colestipol** et **certaines antiacides**.

La conséquence clinique est une perte de l'effet prophylactique et un risque accru de rechute bipolaire, nécessitant un espacement des prises d'au moins deux heures pour les agents diminuant l'absorption, ou une surveillance et un ajustement de la posologie du lithium en cas de co-administration de médicaments augmentant sa clairance.[24]

Syndromes toxiques :

Même si le taux de lithium dans le sang est normal, sa combinaison avec d'autres substances, notamment les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) comme la **Fluoxétine** ou la **Sertraline**, peut être dangereuse pour le système nerveux en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique, qui se manifeste par une hyperthermie, des tremblements et un état confusionnel. (Annexe 1)

Le Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) est un risque associé à tous les **antipsychotiques**, et il est important de noter que le lithium peut compliquer le diagnostic en masquant les symptômes du SMN ou d'une intoxication, nécessitant ainsi une vigilance neurologique accrue. (Annexe 1) [24]

2 - À prendre en compte

Parmi les substances à surveiller, la **caféine** peut augmenter l'élimination du **lithium**, et son arrêt brutal provoque un risque de surdosage; les **laxatifs** accélèrent le transit, réduisant l'absorption du lithium et entraînant un risque de sous-dosage; et **l'Orlistat** pourrait diminuer l'absorption du lithium, risquant de compromettre l'efficacité du traitement.

Syndrome sérotoninergique :

En complément des ISRS, d'autres classes de médicaments présentent un risque d'association avec le Lithium. Il s'agit notamment du **tramadol**, des **triptans**, des **IRSNA**, des **IMAO**, de **l'amitriptyline**, des **sétrons** et du **fentanyl**. [24]

5.2 Les antiépileptiques :

5.2.1 Lamotrigine

5.2.1.1 Les interactions majeures : Associations déconseillées

Surdosage :

L'association de la **lamotrigine**, un antiépileptique et stabilisateur de l'humeur largement utilisé, avec le **valproate** est reconnue comme une interaction pharmacocinétique particulièrement risquée et doit être gérée avec une extrême prudence. Le danger principal réside dans l'effet inhibiteur puissant de l'acide valproïque sur les enzymes hépatiques de la glucuronidation, principalement l'UGT (UDP-glucuronosyltransférase), responsables du métabolisme de la lamotrigine.

Cette inhibition enzymatique a pour conséquence directe une diminution drastique de la clairance de la lamotrigine, ce qui se traduit par une augmentation significative de sa concentration plasmatique, pouvant atteindre le double, voire plus, par rapport à une monothérapie. En effet, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est environ doublée en présence de valproate, allongeant considérablement le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre et augmentant le risque d'accumulation.

L'élévation rapide et importante des taux sériques de lamotrigine est fortement corrélée à un risque accru de réactions cutanées graves (RCS) et potentiellement mortelles. Ces réactions comprennent, notamment, le redouté **Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)** et la **nécrolyse épidermique toxique (NET)**, également connue sous le nom de **Syndrome de Lyell**. Ces affections sont des urgences médicales caractérisées par une atteinte étendue de la peau et des muqueuses, avec un risque de séquelles graves et un taux de mortalité non négligeable. Le risque de survenue de ces RCS est d'autant plus grand que l'augmentation posologique de la lamotrigine est rapide et que la dose initiale est élevée.[26]

Sous-dosage :

Les **œstroprogestatifs** et le **ritonavir** sont des inducteurs enzymatiques qui diminuent les concentrations plasmatiques de lamotrigine.

Les **estropogestatifs** sont de puissants inducteurs des enzymes UGT, ce qui entraîne une réduction de 50% des taux de lamotrigine et un risque de rechute au début de la prise, ainsi qu'un risque de toxicité pendant la semaine d'arrêt.

Le **ritonavir** , quant à lui, est un inducteur des enzymes de conjugaison (UGT) et diminue les concentrations plasmatiques de lamotrigine, réduisant ainsi son efficacité.[26]

5.2.1.2 Les points de vigilance : Précaution d'emploi

Risque neurologique :

L'association de la Lamotrigine et de la Carbamazépine, bien qu'elle n'augmente pas forcément la concentration sanguine de cette dernière, potentialise sa toxicité neurologique par une interaction pharmacodynamique au niveau des canaux sodiques du cerveau, ce qui nécessite une surveillance clinique accrue et potentiellement une réduction de la dose de carbamazépine en cas d'apparition de vertiges, d'ataxie ou de diplopie.[26]

Risque de sous-dosage :

Les interactions mentionnées réduisent l'efficacité de la **lamotrigine**, soit en bloquant son action, soit en accélérant son élimination. Par exemple, **l'Oxcarbazépine** accélère la dégradation de la lamotrigine (induction UGT), diminuant sa concentration et augmentant le risque de rechute.

Défaut d'absorption :

Comme vu précédemment avec les résines chélatrices et les topiques gastro-intestinaux.

5.2.1.3 Les points de vigilance : À prendre en compte

Laxatifs osmotiques :

Également vu précédemment. (p. 55)

5.2.2 Valproate

5.2.2.1 Les interactions majeures : Associations déconseillées

Lamotrigine :

Vu précédemment.

Effondrements métaboliques :

L'association de l'acide valproïque avec les antibiotiques de la famille des **carbapénèmes** (pénems) constitue une interaction majeure et dangereuse. Par une triple action sur l'hydrolyse, le transport et la glucuroconjugaison, les pénems provoquent un effondrement rapide et massif de la valproémie, pouvant rendre le traitement indétectable en moins de 48 heures. Cette interaction expose le patient à un risque immédiat de crises convulsives ou de décompensation thymique, et ne peut être compensée par une simple augmentation posologique.[26]

5.2.2.2 Les points de vigilance : Précaution d'emploi

L'Hyperammoniémie et l'Encéphalopathie :

L'association du **valproate** avec certains médicaments tels que le **topiramate**, le **zonisamide**, l'**acétazolamide**, le **phénobarbital** ou la **phénytoïne**

peut induire une encéphalopathie hyperammonémique, caractérisée par une confusion et une léthargie, en perturbant le cycle de l'urée et en ralentissant l'élimination de l'ammoniaque, et ce, même si la concentration de valproate est normale.

Risque de sous-dosage : rechute

L'association de la **Rifampicine**, un puissant inducteur enzymatique, provoque une diminution très importante (drastique) de la concentration de valproate dans le sang (valproémie). L'**Aztréonam**, un antibiotique de la classe des Monobactames, dont le mécanisme est similaire aux Pénems, entraîne également une réduction des taux plasmatiques de valproate. Enfin, la **Carbamazépine**, aussi un inducteur enzymatique, diminue la concentration de valproate tout en augmentant le risque de surdosage de son propre métabolite actif.

Risque de surdosage et toxicité cumulative :

Le valproate peut avoir un rôle d'inducteur ou d'inhibiteur dans les interactions médicamenteuses. Son association avec le **Felbamate** augmente les risques de toxicité hépatique et hématologique en raison de l'inhibition de son métabolisme.

Le valproate peut également induire une toxicité hématologique sévère (anémie, neutropénie) en augmentant les taux de **Zidovudine (AZT)** par inhibition de sa glucuronoconjugaison. Chez l'enfant de moins de 30 kg, l'association avec le **Rufinamide** augmente les risques de toxicité dose-dépendante en élevant les taux de ce dernier.

Défaut d'absorption :

Comme vu précédemment avec les résines chélatrices et les topiques gastro-intestinaux.

5.2.2.3 Les points de vigilance : À prendre en compte

Surdosage Nimodipine :

L'association de la **Nimodipine** et de l'acide valproïque nécessite une surveillance accrue en raison du risque d'augmentation des concentrations de Nimodipine par inhibition de son métabolisme par l'acide valproïque, ce qui peut potentialiser son effet hypotenseur et nécessiter une adaptation posologique.

Laxatifs osmotiques :

Également vu précédemment. (p.55)

5.2.3 Carbamazépine

5.2.3.1 Les interactions majeures : Contre-indication

Échec des traitements Anti-VIH et Anti-VHC :

L'induction enzymatique provoquée par la carbamazépine diminue significativement les concentrations de ces médicaments antiviraux en dessous du seuil d'efficacité, augmentant ainsi le risque de résistance virale pour les traitements du VIH (**Cabotegravir, Fostemsavir, Rilpivirine, Lénacapavir**) et de l'Hépatite C (**Lédipasvir, Dasabuvir, Grazoprévir, Ombitasvir, Voxilaprévir, Velpatasvir**). De plus, l'effet de la carbamazépine est si puissant qu'il peut neutraliser l'action des "boosters" (**Cobicistat et Ritonavir**), rendant l'ensemble de la thérapie antivirale inefficace.[26]

Échec des Antifongiques :

L'efficacité du traitement d'une infection fongique grave, comme l'aspergillose, peut être totalement compromise si le patient prend simultanément de la carbamazépine, car celle-ci augmente massivement le métabolisme hépatique d'antifongiques majeurs comme le **voriconazole** et l'**isavuconazole**, rendant cette association généralement contre-indiquée.

Échec des Thérapies Ciblées :

En cancérologie, l'exactitude du dosage est cruciale ; cependant, la carbamazépine compromet les chances de rémission en réduisant l'efficacité des traitements anticancéreux, tels que le **Glasdégib** et la **Midostaurine**, en raison d'une baisse de leurs concentrations plasmatiques.

Il est important de noter que l'induction enzymatique de la carbamazépine est lente à s'installer (2 à 3 semaines pour être maximale) mais aussi lente à disparaître après l'arrêt.

5.2.3.2 Les interactions majeures : Associations déconseillées

Risque de Surdosage

L'intoxication à la carbamazépine, qui se manifeste par des vertiges, une somnolence, une diplopie et une ataxie, est provoquée par des substances bloquant son métabolisme, telles que de puissants inhibiteurs enzymatiques comme **l'érythromycine** et **l'isoniazide**, ainsi que des éléments de l'alimentation comme le jus de pamplemousse qui inhibe le CYP3A4 intestinal. Face à cette situation, il est impératif d'assurer une surveillance clinique étroite du patient et de réduire immédiatement la dose de carbamazépine.

Échec de plusieurs traitements :

L'induction des enzymes CYP3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp) engendre un risque d'échec thérapeutique en diminuant significativement les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments essentiels. Ce risque se manifeste par :

- **En Psychiatrie** : Un risque de rechute (psychotique ou dépressive) pour des médicaments comme la **Quétiapine**, **Clozapine**, **Sertraline** ou **Miansérine**, avec une baisse des taux plasmatiques qui peut être très importante (jusqu'à un facteur 10 pour la Quétiapine).
- **En Cardiologie** : Un échec de la prévention thromboembolique, augmentant

le risque de thrombose ou d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) pour des anticoagulants oraux directs (**Apixaban**, **Rivaroxaban**, **Dabigatran**), le Ticagrélor ou la Dronédarone.

- **En Oncologie** : Une compromission de l'efficacité de la chimiothérapie avec le **Docétaxel** ou l'**Olaparib**, bien que le **Cyclophosphamide** puisse paradoxalement voir sa toxicité accrue via ses métabolites.
- **En Gynécologie** : Un échec de la contraception orale et un risque de grossesse non désirée en cas de prise d'**Estroprogestatifs**, de **Cyprotérone** ou d'**Ulipristal**.
- **Pour la Douleur** : Une inefficacité de l'analgésie, entraînant une persistance des douleurs, notamment avec l'**Oxycodone** ou le **Fentanyl**.

Les Synergies de Toxicité :

Certaines associations médicamenteuses sont absolument à éviter en psychiatrie en raison de risques d'effets secondaires graves et d'une diminution de l'efficacité des traitements, notamment celles impliquant la carbamazépine.

L'association **Clozapine** et **Carbamazépine** est vivement déconseillée à cause d'un risque accru d'agranulocytose potentiellement fatale et d'une perte d'efficacité de la clozapine (due à l'induction enzymatique par la carbamazépine).

L'usage concomitant de **Lithium** et **Carbamazépine** doit être évité ou manié avec extrême prudence en raison d'un danger de neurotoxicité sévère et rapide (ataxie, confusion, convulsions).

Enfin, le **Millepertuis** (un inducteur enzymatique puissant) et la **Carbamazépine** sont à proscrire ensemble car le Millepertuis diminue drastiquement les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, risquant un sous-dosage, un échec thérapeutique et la survenue de crises convulsives chez les patients épileptiques.[26]

5.2.3.3 Les points de vigilances : Précaution d'emploi

Risque de Neurotoxicité et Surdosage :

L'association de la carbamazépine avec certains médicaments, notamment des antibiotiques (**Clarithromycine**, **Josamycine**), des antidépresseurs (**Fluoxétine**, **Fluvoxamine**, **Paroxétine**), des médicaments de cardiologie (**Vérapamil**, **Digoxine**) et d'autres substances comme le **Danazol**, la **Cimétidine** ou l'**Acétazolamide**, peut inhiber son métabolisme. Cette inhibition entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique, exposant le patient à un risque accru de toxicité se manifestant par des signes neurologiques tels que confusion, vertiges, vision double et ataxie.

Échec Thérapeutique Massif :

En psychiatrie et neurologie, l'efficacité des traitements suivants est gravement compromise : les antipsychotiques (**Olanzapine**, **Risperidone**, **Aripiprazole**, **Halopéridol**, **Quétiapine**, avec un risque de rechute délirante), les antidépresseurs (**Miansérine**, **Sertraline**), les antiépileptiques (**Lamotrigine**, **Topiramate**, **Ethosuximide**, **Tiagabine**) et les substituts en addictologie (**Méthadone**, ce qui peut entraîner un syndrome de sevrage brutal).

Le traitement peut entraîner des complications sérieuses, notamment l'échec des méthodes de contraception hormonale, un dérèglement thyroïdien chez les patients sous **L-Thyroxine** pouvant induire une hypothyroïdie, un risque vital par annulation de l'effet de l'Hydrocortisone chez les insuffisants surrénaliens, et un danger accru de rejet d'organe greffé suite à la baisse des taux d'immunosuppresseurs.

En Infectiologie et Oncologie, la prise en charge thérapeutique s'articule autour des agents anti-infectieux et du traitement du cancer. Les agents anti-infectieux comprennent des antibactériens et antifongiques tels que la

Doxycycline, le **Métronidazole**, le **Posaconazole** et la **Caspofungine**, ainsi que des antiviraux, notamment des inhibiteurs de protéases pour le VIH et le **Maraviroc**. Dans le domaine du cancer, l'étude se penche sur les échecs thérapeutiques, particulièrement ceux impliquant des cytotoxiques comme le Docétaxel et des thérapies ciblées, à l'instar de l'**Afatinib** et des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Risques Métaboliques :

L'utilisation de ce traitement peut entraîner une diminution du taux de sodium dans le sang, un déficit en **vitamine D** en raison d'une dégradation accélérée, et des troubles de la coagulation nécessitant une surveillance régulière de l'INR en cas de prise **d'Antivitamines K**.

5.2.3.4 Les points de vigilance : À prendre en compte

La carbamazépine complexifie la prise en charge thérapeutique par sa capacité à interagir de manière bidirectionnelle avec les autres anticonvulsivants (**phénobarbital**, **phénytoïne**), rendant les monitorages plasmatiques difficiles à interpréter. Son profil de sécurité est marqué par un risque d'hyponatrémie de sommation lors de l'association à d'autres hyponatrémiants.

Enfin, son pouvoir d'induction enzymatique s'étend à des domaines critiques comme l'oncologie (**tamoxifène**, **chimiothérapies**) et l'anesthésie (**midazolam**), où elle peut provoquer un échec thérapeutique total ou paradoxalement augmenter la toxicité par la production de métabolites réactifs.[27]

6 - Les missions du pharmacien

6.1 Outils technologiques et logiciels

6.1.1 Les logiciels d'aide à la dispensation

Les Logiciels de Gestion d'Officine (LGO) sont devenus des outils indispensables et centraux dans la pratique pharmaceutique moderne, agissant comme de véritables systèmes d'aide à la décision pour le pharmacien. Au cœur de leur fonctionnalité se trouve le Logiciel d'Aide à la Dispensation (LAD).

Ces logiciels (Winpharma, LGPI, Smart RX ...) intègrent des bases de données médicamenteuses complètes et constamment mises à jour, telles que le Vidal, la base Claude Bernard (BCB) et Thériaque. Ces bases de données ne se limitent pas à la simple information sur les médicaments (posologie, forme, indications) ; elles contiennent surtout une analyse approfondie des interactions médicamenteuses et des contre-indications.

Lors de la saisie de la dispensation d'une ordonnance, le LAD scanne automatiquement la liste des médicaments délivrés et les confronte au profil du patient (âge, sexe, pathologies connues) et aux autres traitements en cours. Cette analyse déclenche des alertes automatiques critiques en temps réel, catégorisées généralement de la manière suivante :

1. **Contre-indications (CI)**: Il s'agit de l'alerte la plus critique. Elle signale une situation où l'association ou la prise du médicament est formellement proscrite, car elle présente un risque vital ou un risque d'effet indésirable grave (ex. : association de deux médicaments allongeant le segment QT).
2. **Associations Déconseillées** : Ces alertes indiquent une association qu'il faut éviter dans la mesure du possible, car elle augmente le risque d'effets secondaires, réduit l'efficacité d'un traitement, ou nécessite une surveillance

très accrue (ex. : certains AINS et anticoagulants oraux).

3. **Précautions d'Emploi** : Ces signaux attirent l'attention sur la nécessité d'une surveillance particulière, d'une adaptation de la posologie (notamment en cas d'insuffisance rénale ou hépatique), ou d'une information spécifique au patient.

L'objectif principal du LAD est de renforcer la sécurité du patient en minimisant les erreurs médicamenteuses et les risques iatrogènes liés aux interactions. Il offre au pharmacien un filet de sécurité pour valider la pertinence et l'innocuité du traitement avant sa délivrance effective.

6.1.2 Le dossier pharmaceutique

Le Dossier Pharmaceutique (DP) est un dispositif essentiel de santé publique. Il s'agit d'une application informatique sécurisée qui joue un rôle capital dans la coordination des soins et la sécurisation de la dispensation des médicaments.

Ce système centralisé permet à tout pharmacien de France, sous réserve de l'accord du patient, d'avoir sa carte vitale et dans le strict respect des règles de confidentialité et d'éthique, de visualiser l'historique complet des médicaments délivrés au patient au cours des quatre derniers mois (pour les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire) et des trois dernières années (pour les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire). Il ne contient pas l'historique de ce que le médecin a *prescrit*, mais bien de ce qui a été *dispensé* en pharmacie, ce qui en fait un reflet fidèle de la prise en charge médicamenteuse effective.

Le Dossier Pharmaceutique est l'**outil n°1** et le plus performant à disposition des professionnels de santé pour :

1. **Détecter le "nomadisme médical" ou le "shopping pharmaceutique"** :
C'est la capacité à identifier rapidement si un patient se fait délivrer des quantités excessives de médicaments, potentiellement des stupéfiants ou des

psychotropes, en consultant plusieurs médecins et/ou plusieurs pharmacies. Cette détection est cruciale pour lutter contre le mésusage, l'abus et le trafic de médicaments, et pour protéger le patient contre les risques de surdosage.

2. **Prévenir les interactions médicamenteuses et les risques d'incompatibilité** : En visualisant l'ensemble des traitements en cours, même ceux prescrits par des prescripteurs différents (médecin généraliste, spécialiste, dentiste, etc.), le pharmacien peut vérifier la compatibilité des nouvelles ordonnances avec les traitements antérieurs. Il peut ainsi identifier des interactions entre deux ordonnances (ou plus) qui, prises ensemble, pourraient entraîner des effets indésirables graves, une diminution de l'efficacité d'un traitement, ou une redondance thérapeutique (doublons).
3. **Sécuriser la prise en charge globale** : Le DP contribue à une meilleure continuité des soins, notamment lors de la prise en charge d'urgences ou de la visite d'un patient dans une pharmacie qu'il ne fréquente pas habituellement. Il permet d'éviter la délivrance de médicaments auxquels le patient est déjà connu comme étant allergique (si cette information est renseignée).

6.1.3 Mon Espace Santé (DMP)

Si on veut aller un peu plus loin, nous pouvons même consulter le Dossier médical partagé (DMP), il permet l'accès à l'historique médical plus large (comptes-rendus d'hospitalisation, examens biologiques comme la lithémie ou la créatinine) pour adapter les doses.

6.2 Outils Réglementaires et Législatifs

6.2.1 L'Analyse Pharmaceutique

Avant chaque délivrance de médicament, un acte essentiel et obligatoire incombe au pharmacien : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance. Ce processus n'est pas une simple formalité ; il permet de garantir la sécurité du patient. Le

pharmacien doit vérifier méticuleusement plusieurs aspects, incluant la posologie, la durée du traitement, l'adéquation du médicament à l'état de santé du patient, et surtout, l'absence d'interactions médicamenteuses dangereuses.

C'est dans ce cadre d'analyse que le pharmacien exerce non seulement un droit, mais un devoir éthique et légal de refuser la dispensation d'un médicament. Ce refus intervient lorsqu'il juge que la poursuite du traitement, tel que prescrit ou demandé, représente un risque immédiat ou potentiel pour la santé et la sécurité du patient.

Les motifs de refus peuvent être multiples et incluent notamment :

1. **Une interaction médicamenteuse jugée dangereuse** : Si l'association des médicaments prescrits ou déjà pris par le patient peut entraîner des effets indésirables graves (synergies toxiques, diminution ou annulation de l'effet thérapeutique, etc.).
2. **Une contre-indication formelle** : Si le patient présente une condition médicale (allergie connue, insuffisance rénale ou hépatique sévère, grossesse, etc.) qui rend l'administration du médicament dangereuse.
3. **Une posologie manifestement excessive ou inappropriée** : Un risque de surdosage ou une erreur manifeste dans la prescription.
4. **Un doute sur l'authenticité de l'ordonnance ou sur le bon usage du médicament** : Dans le cadre de la lutte contre le mésusage ou le trafic de stupéfiants ou d'autres substances contrôlées.

En cas de refus, le pharmacien a l'obligation de documenter son action, d'informer le prescripteur (le médecin) de ses réserves et des raisons de son refus, et de proposer, si possible, une alternative thérapeutique après concertation, afin de garantir la continuité des soins tout en assurant la sécurité du patient.

6.2.2 L'Intervention Pharmaceutique (IP)

Une intervention pharmaceutique directe est initiée par le pharmacien auprès du prescripteur lorsque l'analyse de l'ordonnance révèle un risque potentiel ou une interaction médicamenteuse significative, nécessitant une modification de la stratégie thérapeutique. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament et de l'optimisation de la prise en charge du patient.

Exemple concret d'intervention et de proposition d'alternative :

- **Situation de risque** : L'ordonnance présente une co-prescription d'un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) chez un patient recevant déjà du Lithium. Cette association est fortement déconseillée en raison du risque accru de toxicité du Lithium (augmentation de sa concentration plasmatique), pouvant entraîner des effets indésirables graves.
- **Action du pharmacien** : Le pharmacien contacte directement le médecin prescripteur (par téléphone, message sécurisé ou autre canal validé) pour l'alerter sur cette interaction potentiellement dangereuse.
- **Proposition d'alternative** : Le pharmacien propose une alternative thérapeutique plus sûre et tout aussi efficace pour traiter la douleur ou l'inflammation, comme le remplacement de l'AINS par du paracétamol. Cette substitution permet de maintenir l'efficacité symptomatique tout en évitant l'interaction avec le Lithium.

Toutes ces interventions pharmaceutiques sont rigoureusement **tracées** dans le dossier patient ou le système d'information de l'officine/établissement de santé.

6.3 Moyens de Suivi et d'Accompagnement Clinique

6.3.1 Les Entretiens Pharmaceutiques

Les entretiens pharmaceutiques font partie des nouvelles missions du pharmacien d'officine, ils permettent aux pharmaciens d'éviter et de prévenir les risques

d'iatrogénie et d'éviter les interactions médicamenteuses qui pourraient compromettre la sécurité du patient et l'efficacité des traitements. On aura notamment :

- **Patients sous Anticoagulants (AVK/AOD) :** Suivi essentiel pour l'efficacité et la sécurité (risques hémorragiques/thrombotiques). Vérification de l'**observance**, éducation sur les interactions et les **signes de surdosage** ou sous-dosage.
- **Patients sous Antiasthmatiques :** Éducation thérapeutique. Vérification de l'**observance** et de la technique d'inhalation. Aide à la gestion des crises et à la reconnaissance des symptômes d'aggravation.
- **Femmes Enceintes :** Accompagnement crucial pour la sécurité et l'efficacité des traitements. Ajustement des posologies, choix des médicaments compatibles, et vérification de l'**observance**.
- **Patients sous Cancérothérapies (orales) :** Indispensable pour la gestion des effets secondaires et l'**observance** à domicile. Éducation sur les précautions et les signes d'alerte.
- **Entretiens Opiïdes :** Vérification de l'**observance**, évaluation de l'efficacité, et prévention des risques d'abus/dépendance. Éducation sur les **signes de surdosage** et les modalités d'arrêt.

L'objectif global est de renforcer l'autonomie, d'optimiser l'efficacité thérapeutique, et d'assurer une meilleure sécurité, notamment via l'observance et l'éducation sur les signes de surdosage.

6.3.2 Le Bilan Partagé de Médication (BPM)

Le Bilan Partagé de Médication (BPM) est une démarche pharmaceutique structurée et individualisée visant à optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients, en particulier ceux qui sont les plus vulnérables. Il représente une analyse approfondie et systématique de l'ensemble des traitements médicamenteux (prescrits, en automédication ou autres produits de santé) d'un patient.

Le BPM est fondamental pour :

- **Les Patients Âgés Polymédiqués** : Cette population est la cible prioritaire en raison de la complexité de leurs traitements, des comorbidités multiples, des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au vieillissement, et du risque accru d'effets indésirables.
- **La Réduction de l'iatrogénie** : L'objectif central est de prévenir et de corriger les problèmes liés aux médicaments. Cela se traduit notamment par :
 - **La Suppression des Médicaments Redondants** : Identification et arrêt des traitements qui se chevauchent ou dont l'indication n'est plus pertinente.
 - **L'Arrêt des Médicaments Inappropriés** : Détection et retrait des médicaments potentiellement dangereux ou inefficaces pour le patient, souvent en s'appuyant sur des critères reconnus (ex. : critères de Beers).
 - **La Détection des Interactions Médicamenteuses** : Identification des associations de médicaments qui pourraient engendrer des effets néfastes.
 - **L'Amélioration de l'Adhésion** : Simplification du schéma thérapeutique pour faciliter la prise correcte des médicaments par le patient.

En somme, le BPM est un levier essentiel de la qualité et de la sécurité des soins, centré sur le patient, visant à garantir que chaque médicament pris l'est à la bonne dose, pour la bonne indication, et sans risque inutile.

6.4 Outils d'Aide à l'Observance

6.4.1 La Préparation des Doses à Administrer (PDA)

La mise en pilulier sécurisé par la pharmacie est une mesure proactive et essentielle visant à limiter drastiquement les erreurs de prise médicamenteuse, qu'il s'agisse de

doublons (prendre un médicament plusieurs fois) ou d'oublis (ne pas prendre un médicament du tout).

Cette méthode de préparation des doses à administrer (PDA) consiste à organiser le traitement médicamenteux du patient pour une période donnée (généralement une semaine ou un mois) dans un dispositif compartimenté et étiqueté, appelé pilulier. Chaque compartiment correspond à un moment de la journée (matin, midi, soir, coucher) et à un jour de la semaine.

Avantages et justification de cette démarche :

1. **Sécurité accrue du patient** : Le pharmacien vérifie et prépare l'ordonnance, assurant une conformité parfaite entre la prescription et le contenu du pilulier. Cela réduit le risque d'erreurs humaines commises par le patient ou l'aidant lors de la préparation quotidienne.
2. **Facilitation de l'adhésion au traitement (observance)** : En rendant la prise plus simple et visuelle, le pilulier sécurisé aide les patients, notamment les personnes âgées, les polymédicamentés ou celles souffrant de troubles cognitifs, à suivre leur traitement correctement. Il suffit de prendre le contenu du bon compartiment au bon moment.
3. **Identification rapide des problèmes** : Un compartiment non vidé à la fin de la période indique immédiatement un oubli de prise, permettant une intervention rapide. Inversement, la structure claire empêche de prendre deux fois le même médicament.
4. **Gestion simplifiée pour les aidants et le personnel soignant** : Dans le cadre d'un maintien à domicile ou en établissement (EHPAD, par exemple), le pilulier sécurisé standardise la distribution des médicaments, allégeant la charge mentale et les risques d'erreur pour les personnes responsables de l'administration.
5. **Traçabilité et contrôle** : La préparation en pharmacie permet une traçabilité rigoureuse du processus et des médicaments dispensés, renforçant la qualité et la sécurité des soins.

En somme, la mise en pilulier sécurisé par la pharmacie est un pilier de la sécurité thérapeutique et un outil indispensable pour garantir la bonne observance des traitements complexes.

6.5 Moyens de Vigilance

6.5.1 La Pharmacovigilance :

La pharmacovigilance est l'activité qui a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle couvre l'ensemble des processus de détection, d'évaluation, de compréhension et de prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié à un médicament. Elle a pour objectifs :

1. **Identifier les effets indésirables (EI)**, y compris ceux qui sont rares ou se manifestent après une longue période d'utilisation, et qui n'auraient pas été détectés lors des essais cliniques (phase pré-autorisation de mise sur le marché).
2. **Évaluer le profil bénéfice/risque** des médicaments tout au long de leur cycle de vie et prendre les mesures nécessaires pour optimiser ce profil.
3. **Informers les professionnels de santé et le public** des risques potentiels liés à l'utilisation des médicaments.

La pharmacovigilance repose sur la déclaration des effets indésirables suspectés par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes, etc.) et les patients ou associations de patients.

Cette déclaration s'effectue idéalement sur le portail national dédié, qui est l'interface privilégiée pour recueillir les informations cruciales (type d'effet, médicament(s) impliqué(s), posologie, évolution, etc.).

L'efficacité de la pharmacovigilance dépend directement de la qualité et de l'exhaustivité des déclarations. Chaque signalement est une contribution essentielle à la sécurité collective du patient.

6.5.2 Le DP-Alerte

Réception en temps réel des rappels de lots ou des alertes sanitaires urgentes de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ce dispositif permet une transmission immédiate des informations cruciales relatives à la sécurité des produits de santé, incluant les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits biologiques et les cosmétiques. Cette alerte rapide est essentielle pour garantir la réactivité des professionnels de santé et des établissements concernés (pharmacies, hôpitaux, cliniques, etc.) face à un risque avéré. Elle couvre notamment les situations nécessitant un retrait ou un rappel de lots défectueux, une suspension de commercialisation, ou l'émission de recommandations spécifiques de vigilance ou d'usage, le tout dans l'objectif premier de minimiser l'exposition des patients à un danger potentiel.

Bibliographie

1. Laurent Plancke. Le recours aux médicaments psychotropes dans les Hauts-de-France en 2019 [Internet]. Saint-André-lez-Lille: F2RSM Psy; Disponible sur:
<https://www.f2rsmpsy.fr/recours-aux-medicaments-psychotropes-hauts-france-2019.html>
2. Rapport 6 (Point de situation au 25 avril 2021) [Internet]. [cité 20 déc 2025]. Disponible sur:
https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/05/epi-phare_rapport_6_medicaments_covid_20210527.pdf
3. Carrigan K. Psychédéliques - Manuel de Réduction des Risques.
4. PET Scan : Dopamine et circuit de récompense (sujet 13242) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur:
<https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/fiches-pedagogiques-profs/fiches-pedagogiques-banque-neuropeda/pet-scan-dopamine-et-circuit-de-recompense-sujet-13242>
5. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur:
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61697400/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
6. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur:
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62816804/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
7. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur:
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62571671/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
8. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 22 déc 2025]. Disponible sur:
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60019927/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
9. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:

https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61491877/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques

10. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68408122/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
11. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63076762/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques
12. Lithium [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>
13. Lamotrigine comme régulateur de l'humeur [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lamotrigine-comme-regulateur-de-l-humeur>
14. Valproate de sodium comme régulateur de l'humeur [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/valproate-de-sodium-comme-regulateur-de-l-humeur>
15. Carbamazepine comme régulateur de l'humeur [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/carbamazepine-comme-regulateur-de-l-humeur>
16. Quétiapine [Internet]. [cité 23 déc 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quetiapine>
17. OLANZAPINE ARROW 10 mg cp - VIDAL [Internet]. [cité 25 déc 2025]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/olanzapine-arrow-10-mg-cp-119699.html>
18. Les interactions médicamenteuses conduisant à des torsades de pointes - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 déc 2025]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370015300410>

19. Lithium : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 25 déc 2025]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html>
20. G. Dreutler, A. Castot, J.P. Giroud. Pharmacologie clinique : Bases de la thérapeutique. Éditions Masson.
21. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician. 1 mars 2010;81(5):617-22.
22. Górka N, Słupski J, Cubala WJ. Antipsychotic drugs in epilepsy. Neurol Neurochir Pol. 2019;53(6):408-12.
23. Hudepohl NS, Nasrallah HA. Antipsychotic drugs. Handb Clin Neurol. 2012;106:657-67.
24. Olié JP, Launay C, Poirier MF. [Initiating thymoregulator treatment]. L'Encephale. mars 1995;21 Spec No 2:71-8.
25. Marty T, Lebain P, Vandeveld A, Madigand J. [Neurological complications attributable to lithium: An update]. Rev Med Interne. févr 2021;42(2):120-6.
26. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. déc 2014;16(4):409-31.
27. ANSM. Thérasus interaction médicamenteuse. 2023.

ANNEXE

Caractéristiques	Syndrome Sérotoninergique (SS)	Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN)
Molécules en cause	ISRS, Tramadol, Lithium, IMAO, Millepertuis	Neuroleptiques (tous), sevrage brutal en L-Dopa
Délai d'apparition	Brutal (< 24h après prise ou changement)	Progressif (1 à 9 jours après début du TTT)
Signes Neuromusculaires	Hyperréflexie, Myoclonies, Tremblements	Rigidité musculaire "en tuyau de plomb"
Signes Végétatifs	Sueurs profuses, Diarrhée, Mydriase	Hyperthermie sévère, instabilité tensionnelle
Biologie	Normale (souvent)	Élévation massive des CPK, Hyperleucocytose
Conduite à tenir	Arrêt des sérotoninergiques + Benzodiazépines	Urgence Vitale (Réanimation) + Arrêt NL

Annexe 1 : Diagnostic différentiel entre le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques

Stade de gravité	Signes Cliniques Évocateurs
Stade 1 : Précurseurs	Nausées, vomissements, diarrhées, tremblements fins des mains, soif intense.
Stade 2 : Toxicité avérée	Tremblements grossiers, somnolence, vertiges, ataxie (instabilité à la marche), dysarthrie (difficulté à parler).
Stade 3 : Gravité extrême	Confusion mentale, crises convulsives, coma, insuffisance rénale aiguë, arythmies cardiaques.
Facteurs de risque	Régime désodé, déshydratation (fièvre), AINS, Diurétiques, IEC/Sartans.

Annexe 2 : Signes cliniques évocateurs du surdosage en lithium (Lithiémie > 1,2 - 1,5 mmol/L-

Localisation	Manifestations Cliniques
Sphère ORL	Sécheresse buccale (Xérostomie), sécheresse oculaire.
Sphère Oculaire	Mydriase (dilatation pupilles), vision floue, risque de glaucome aigu.
Sphère Digestive	Constipation opiniâtre (risque d'iléus paralytique).
Sphère Urinaire	Rétention urinaire (attention à l'adénome de la prostate).
Sphère Cardiaque	Tachycardie sinusale, palpitations.
Sphère Centrale	Confusion, agitation, hallucinations ("Délire atropinique"), surtout chez le sujet âgé.

Annexe 3 : Syndrome Atropiniques

Annexe 4 : Fiche d'évaluation des pratiques professionnels à l'EPSM-AL

Fiche Projet EPP (février 2025)

Recherche de contre-indications formelles (médicaments)

Domaine ou thématique choisie

- Recherche des contre-indications formelles Tercian-Escitalopram et Tercian-Hydroxyzine dans l'EPSM-AL

Professionnels engagés dans le programme

- Instance / groupe de travail : Pharmacie
- Coordonnateur : Dr Zawadzki Elisabeth
- Participants (par fonction) :
 - Belal Berrabah - Externe en pharmacie

Calendrier de la démarche

- Date de début : 13/02/2025
- Date de présentation en sous-commission EPP : 11/03/2025
- Étapes : 1) Recensement des spécialités galénique présente à l'EPSM
 - 2) Recensement du nombre de patients sur chacune de ces spécialités
 - 3) Croiser les différentes spécialités et les noms de patients (Ctrl+F) sur les lignes de prescriptions
 - 4) Etudes statistiques
 - 5) Estimation des interventions pharmaceutiques

Mode de recueil et d'analyse des données

- Méthodologie d'évaluation : Logiciel Pharma, Word, Excel
- Description de l'évaluation : analyse des prescriptions de deux molécules en même temps en croisant les noms présents sur les tableaux de prescriptions de chacune des molécules.

Référence(s) et/ou recommandations utilisée(s), orientation nationale (pour le DPC)

- Sécurité des prescriptions

- Contre-indications formelles référencées au Vidal, RCP...

Résultats en termes d'amélioration des pratiques

- Nombres de lignes de prescriptions comptabilisés : 2 226 lignes de prescriptions
- Nombre de contre-indications formelles : 46
- UF incriminés : 7014 ; 7010 ; 7016 ; 3910 ; 2330 ; 3210 ; 2710 ; 2815 ; 2010 ; 9140 ; 9220 ; 9120 ; 4020 ; 3110

Points forts observés, points à améliorer

- 62% d'interventions pharmaceutiques sur l'ensemble des prescriptions
- Sensibilisations des prescripteurs en retour pour ne pas prescrire ces contre-indications

Développements ultérieurs envisagés

- EPP déjà effectué en Septembre 2021 par Jessica Roth (psychiatre)
- A pérenniser

Lien avec le programme pluriannuel d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de l'établissement

- Bon usage des médicaments
- Optimisations thérapeutiques

Actions de communication

- Présentation aux préparateurs et aux pharmaciens le 13/03/2025
- Présentations aux COMEDIMS le 25/03/2025
- Enregistrement comme Évaluation des Pratiques Professionnels dans la thèse de Mr BERRABAH Belal « Prévenir et éviter les interactions médicamenteuses des psychotropes : Antipsychotiques et thymorégulateurs »

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025 / 2026

Nom : BERRABAH

Prénom : Belal

Titre de la thèse : Prévenir et éviter les interactions médicamenteuses liées à l'usage des psychotropes : Antipsychotiques et Thymorégulateurs

Mots-clés : Psychotropes, Antipsychotiques, Thymorégulateurs, Interactions médicamenteuses, Torsades de pointes, Induction et inhibition enzymatique

Résumé :

Dans ces thérapeutiques, les antipsychotiques présentent des risques majeurs, en particulier sur le plan cardiaque. Le blocage des canaux potassiques peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes potentiellement fatales. Les thymorégulateurs, bien que moins prescrits, exigent une surveillance clinique et biologique étroite en raison de leur marge thérapeutique étroite. Pour le lithium, l'interaction avec les AINS, les diurétiques ou les IEC peut provoquer un surdosage toxique par diminution de sa clairance rénale. De même, l'association du valproate et de la lamotrigine majore drastiquement le risque de réactions cutanées graves, telles que les syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell. Enfin, la carbamazépine, par son puissant pouvoir d'inducteur enzymatique, expose les patients à des échecs thérapeutiques massifs, impactant aussi bien les traitements psychiatriques que les thérapies contre le VIH ou le cancer. Face à ces risques, le pharmacien dispose d'outils performants pour sécuriser le parcours de soins. L'utilisation du Dossier Pharmaceutique permet de lutter contre le nomadisme médical et d'avoir une vision globale des traitements en cours. L'analyse pharmaceutique, renforcée par les logiciels d'aide à la dispensation, permet de détecter les alertes critiques en temps réel. L'étude EPP montre d'ailleurs que les pharmaciens réalisent des interventions pharmaceutiques sur 65% des prescriptions à risque, confirmant leur rôle de rempart indispensable contre l'iatrogénie.

Membres du jury :

Président : Pr. Karrouit Youness

Membres extérieurs : Dr Ramla Suleyman ; Dr Varlet Céline