

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

**Soutenue publiquement le 28/04/2026
Par ADJABI Zohra**

Thèse réalisée en commun avec Berrabah Belal

**Prévenir et éviter les interactions médicamenteuses liées à l'usage
des psychotropes :**
Anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs

Membres du jury :

Président : Pr Karrout Younes

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.	HASYEQUI	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

Le travail présenté dans cette thèse est l'aboutissement de plusieurs années d'études, mais il est aussi le fruit du soutien, de la bienveillance et de l'accompagnement de nombreuses personnes. C'est avec une profonde gratitude que je souhaite les remercier.

À mon Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Younes Karrouit, je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté d'encadrer ce sujet qui me tenait à cœur et pour avoir dirigé ce travail avec bienveillance. Merci pour la transmission de vos connaissances, votre investissement sans faille ainsi que pour la confiance et la liberté que vous m'avez témoignées tout au long de ce projet.

À Madame Céline Varlet et Monsieur Suleyman Ramla, je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury et pour la qualité de nos échanges scientifiques. Au-delà de cette thèse, j'ai eu l'immense honneur de travailler à vos côtés au sein de vos officines respectives. Vous êtes pour moi des modèles de professionnalisme, mais aussi et surtout des personnes dotées d'une très grande humanité et d'une gentillesse énorme. J'ai énormément appris à vos côtés, tant sur le plan professionnel que personnel.

À toute l'équipe de la Pharmacie Montebello, qui est et restera à jamais ma pharmacie de cœur. Merci à cette formidable équipe qui a su me prendre sous son aile dès ma deuxième année. J'ai grandi avec vous et j'ai énormément appris, tant sur le plan professionnel que personnel.

C'est à vos côtés que j'ai découvert et goûté au plaisir de ce magnifique métier. Merci pour ces souvenirs inoubliables que nous avons créés ensemble.

À Mme Céline, Mr Régis, Capucine, Hanane et Maureen, je vous remercie du fond du cœur pour votre gentillesse et votre humour exceptionnel. Travailler avec vous a été une chance immense et un véritable bonheur au quotidien.

À Illona, mon amie depuis la maternelle. Merci d'avoir toujours trouvé les mots justes pour me booster. Ton soutien, aussi sincère que précieux, fait de toi un membre de ma famille. Merci de faire partie de ma vie.

À Nada, mon amie depuis le lycée. Merci d'avoir été là dans les moments les plus difficiles et de m'avoir permis de m'évader en dehors des études. Ta présence m'a aidée à me relever ; merci pour tout, ma sœur.

À Ihsène, Marjane et Ekram, nous avons tissé une amitié solide au fil de ces longues années. Merci pour nos sessions de révisions "optimales", pour nos sorties et pour tout ce soutien mutuel. Vous avez transformé ma scolarité en une aventure pleine de joie et de souvenirs inoubliables. Vous allez me manquer.

À ma cousine Hella et ma petite Ritadj, merci de m'avoir ouvert les portes de votre foyer pour me permettre de réviser dans le calme et la concentration. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous, et j'ai une conscience infinie de la chance que j'ai de vous avoir.

À Kevin et Natacha, merci pour votre présence constante et votre grande bienveillance. Je sais que je peux toujours compter sur vous, et cela m'est d'un grand soutien. Grâce à vous, j'ai une nièce et un neveu exceptionnels. Je vous souhaite tout le bonheur du monde dans votre vie de famille. Je suis très heureuse de vous avoir à mes côtés.

À Halim, mon frère jumeau, on dit que « Entre jumeaux, le silence est une conversation. Le soutien n'est pas un acte, c'est un état d'être. » Cette phrase nous définit parfaitement : je sais que même sans parler, nous nous comprenons toujours. Ton bonheur fait le mien, et je sais qu'aujourd'hui, mon bonheur fait aussi le tien. Merci d'avoir toujours été là pour moi et d'être, tout simplement, mon frère.

À Wassila, ma petite sœur, ton aide au quotidien, ta disponibilité et ton écoute ont grandement facilité l'accomplissement de ce projet. Merci d'être la personne que tu es. J'espère pouvoir être pour toi un exemple de réussite, et je sais déjà que je serai tout aussi heureuse de te voir réussir à ton tour, puisque nous partageons ce même beau projet de devenir Docteur en Pharmacie. Je serai toujours là pour t'épauler, comme tu l'as fait pour moi.

À Salem, mon petit frère, merci pour ton humour et ta joie de vivre qui illuminent mes journées. Ta présence est une chance et une joie immense pour moi. Merci d'être toujours aussi serviable et à l'écoute ; tu as veillé à ce que je sois parfaitement

chaussée pour ce grand jour avec ces magnifiques mocassins ! Je te souhaite un très bel avenir, à la hauteur de la personne formidable que tu es.

À ma chère Tante Malika Adjabi, pour sa présence constante et sa bienveillance sans faille. Ta place dans ces remerciements est primordiale, car tu as toujours été un pilier pour ma famille et moi-même, nous soutenant avec la même ferveur dans les moments de joie comme dans les épreuves. Ton cœur immense et ta générosité infinie m'ont portée tout au long de ce parcours. J'ai conscience de la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés et je t'en serai éternellement reconnaissante. Mille mercis pour tout ce que tu es.

À ma belle-famille, grâce à ces études, j'ai non seulement rencontré mon mari, mais j'ai aussi découvert une nouvelle et magnifique famille. Je tenais à vous remercier du fond du cœur pour la manière dont vous avez su m'accueillir et m'intégrer parmi les vôtres. Votre gentillesse a été immense tout au long de ce parcours. Je suis tellement heureuse et honorée que vous fassiez tous partie de ma famille aujourd'hui. J'ai énormément de chance de vous avoir à mes côtés et je vous en serai éternellement reconnaissante. Merci infiniment pour tout.

À mon époux, ces années d'études auront été bien plus qu'un parcours académique : elles m'ont permis de te rencontrer. Aujourd'hui, c'est avec toi que je partage cette thèse, car elle est aussi le fruit de notre histoire.

Tu as été mon soutien numéro un, mon bras droit et ma source de motivation constante. Ton encouragement m'a permis de me surpasser et de ne jamais abandonner, même dans les moments de doute. L'aide que tu m'as apportée est tout simplement indescriptible, et aucun mot, aucun remerciement, ne suffira jamais à exprimer ma gratitude pour tout le soutien que tu m'as donné durant cette longue aventure.

Ton cœur pur et ta gentillesse infinie nous ont unis. Si ce travail marque la fin de nos études, il est surtout le début d'une nouvelle aventure pour nous deux. Je nous souhaite un bonheur éternel.

À mon père, Monsieur Touffik Adjabi, je porte aujourd'hui avec fierté l'éducation et la rigueur scolaire que tu nous as transmises, à mes frères, ma sœur et moi-même. Tu as été ma source de motivation durant toutes ces années. J'espère de tout cœur

que tu es fier de moi aujourd'hui, car te rendre fier est pour moi l'une de mes plus grandes réussites.

Je tiens à te remercier car tu m'as énormément facilité la vie pendant mes études en te rendant toujours disponible quand j'en avais besoin. Je n'oublierai jamais tout le travail que tu as accompli pour moi ; tu as su prouver qu'un père est toujours là pour son enfant, et tu l'as merveilleusement bien fait durant ces années scolaires parfois difficiles. Merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi.

À ma mère, Madame Noura Lachache, merci du plus profond de mon cœur pour la mère exceptionnelle que tu es. Depuis toute petite, j'ai vu tous les sacrifices que tu as faits pour que nous ne manquions de rien, et pour que nous grandissions heureux et en bonne santé.

Ces simples mots me paraîtront toujours dérisoires comparés à toute l'énergie et l'amour que tu as déployés pour moi. Depuis le début, tu as tout mis en œuvre pour que je puisse me consacrer pleinement à mes études en m'offrant un cadre de vie idéal et tout le soutien dont j'avais besoin. Ma motivation première a toujours été de te rendre fière ; aujourd'hui, j'ai réussi et j'ai terminé ce long parcours.

C'est désormais à mon tour de prendre soin de toi et de t'apporter autant de bonheur que tu m'en as donné, même si je sais qu'une vie entière ne suffirait pas pour compenser tout ton dévouement. Tu es ma plus grande source d'inspiration, et cette thèse est le reflet du soutien infini que tu m'as apporté durant toutes ces années.

Mes parents, je vous dédie ce travail. Pour votre amour inconditionnel et vos sacrifices, sachez que cet accomplissement n'est pas seulement le mien, mais le nôtre. Je suis tellement chanceuse de vous avoir.

Table des matières

Remerciements.....	18
Abréviations.....	26
1. Introduction.....	29
1.1 Epidémiologie.....	29
2. Généralités : mécanismes d'action et effets indésirables attendus.....	31
2.1 Les Antidépresseurs (ATD).....	31
2.1.1 Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).....	31
2.1.2 Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA).....	32
2.1.3 Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).....	33
2.1.4 Les antidépresseurs imipraminiques tricycliques ou apparentés.....	34
2.1.5 Les autres classes d'antidépresseurs.....	35
2.2 Les Anxiolytiques.....	37
2.2.1 Les Benzodiazépines (BZD).....	38
2.2.2 Les Antidépresseurs.....	39
2.2.3 Les autres anxiolytiques.....	39
2.3 Les hypnotiques et médicaments des troubles du sommeil.....	41
2.3.1 Les Benzodiazépines hypnotiques et leurs apparentés.....	42
2.3.2 Les Antihistaminiques sédatifs.....	42
2.3.3 La Mélatonine.....	42
3. Récapitulatif des effets indésirables.....	44
3.1 Les antidépresseurs.....	44
3.2 Les anxiolytiques.....	45
3.3 Les hypnotiques et médicaments des troubles du sommeil.....	45
3.4 Conclusion.....	45
4. Mécanismes fondamentaux des interactions médicamenteuses.....	46
4.1 Définition des interactions médicamenteuses.....	46
4.2 Les interactions Pharmacocinétiques : ADME.....	47
4.2.1 Le métabolisme hépatique : Le rôle des Cytochromes P450 (CYP).....	49
4.2.2 La Distribution.....	50
4.2.3 L'Élimination : l'étape finale.....	51
4.2.4 Conclusion.....	52
4.3 Les interactions pharmacodynamiques : Synergies et Antagonismes.....	52
5. Analyse clinique des antidépresseurs.....	54
5.1. Impact de l'inhibition enzymatique.....	54
5.1.1 ISRS.....	54
5.2 Impact de l'induction enzymatique sur la réponse thérapeutique.....	56
5.2.1 IRSNA.....	56
5.3 Synergies de potentialisation.....	57
5.3.1 Le syndrome sérotoninergique.....	57
5.4 Synergies d'addition.....	59
5.4.1 Allongement de l'intervalle QT.....	59

5.4.2 Hypertension et troubles du rythme.....	60
5.4.3 Majoration de la sédation et dépression centrale.....	61
5.4.4 Risque Hémorragique.....	62
5.5 Antagonismes et diminution d'efficacité.....	63
6. Analyse clinique des anxiolytiques et hypnotiques.....	64
6.1 L'Inhibition du CYP3A4 : Risque de sédation prolongée.....	64
6.1.1 Benzodiazépines.....	64
6.1.2 Hypnotiques et Apparentés au BZD.....	65
6.2 L'Induction du CYP3A4 : Risque de sevrage et d'insomnie.....	65
6.2.1 Impact du millepertuis.....	65
6.2.2 Mélatonine et interactions via le CYP1A2.....	66
6.3 Synergies de potentialisation.....	67
6.3.1 Dépression respiratoire majeure.....	67
6.4 Synergies d'addition.....	67
6.4.1 Majoration de la dépression centrale.....	67
6.4.2 Effets atropiniques.....	68
6.4.3 Allongement de l'intervalle QT.....	68
7. Interactions pharmacocinétiques communes.....	69
8. Conclusion.....	69
9. Stratégies de Prévention et Rôle du Pharmacien d'Officine.....	71
9.1 L'Analyse Pharmaceutique : Identification et Évaluation des Risques.....	71
9.1.1 Le contrôle de l'ordonnance.....	71
9.1.2 L'historique médicamenteux et le Dossier Pharmaceutique (DP).....	72
9.1.3 Évaluation du terrain patient.....	72
9.2 Stratégies de Gestion et Interventions Pharmaceutiques.....	73
9.2.1 L'ajustement du schéma posologique.....	73
9.2.2 La proposition d'alternatives en lien avec le prescripteur.....	73
9.2.3 La gestion des effets indésirables.....	74
9.3 L'Éducation Thérapeutique et l'Accompagnement du Patient.....	75
9.3.1 Le Bilan Partagé de Médication (BPM).....	75
9.3.2 Information sur l'automédication et l'hygiène de vie.....	76
9.3.3 Les outils de suivi.....	76
9.4 Outils Numériques et Collaboration Pluriprofessionnelle.....	77
9.4.1 Logiciels d'Aide à la Prescription et à la Dispensation (LAP/LAD).....	77
1. Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD) et bases de données.....	78
9.4.2 La communication avec le prescripteur.....	78
9.4.3 La Pharmacovigilance.....	79
9.5 Conclusion.....	79
Annexe.....	86

Abréviations

IM : Interaction médicamenteuse.

ATD : Antidépresseurs.

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.

BZD : Benzodiazépines.

SNC : Système nerveux central.

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique.

EDC : Épisode Dépressif Caractérisé.

TAG : Trouble Anxieux Généralisé.

TAS : Trouble de l'Anxiété Sociale.

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs.

TP : Trouble Panique.

TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination.

MTE : Marge Thérapeutique Étroite.

CYP : Cytochromes P450.

SERT : Transporteur de la Sérotonine.

NET : Transporteur de la Noradrénaline (*Norepinephrine Transporter*).

NAT : Transporteur de la Noradrénaline (*utilisé également dans le texte*).

5-HT : Sérotonine (5-hydroxytryptamine).

HTA : Hypertension Artérielle.

ATC : Antidépresseurs Tricycliques.

NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ALAT / ASAT : Alanine Aminotransférase / Aspartate Aminotransférase (transaminases).

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons.

P-gp : P-glycoprotéine.

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique.

BFP : Barrière Foëto-Placentaire.

ECG : Électrocardiogramme.

QT / QTc : Intervalle QT / QT corrigé.

PXR : *Pregnane X Receptor*.

MEK : *Mitogen-activated protein Kinase*.

CI : Contre-indication.

AD : Association déconseillée.

PE : Précaution d'emploi.

APC : À prendre en compte.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

DP : Dossier pharmaceutique.

BPM : Bilan Partagé de Médication.

LAP / LAD : Logiciels d'Aide à la Prescription / à la Dispensation.

PDA : Préparation des Doses à Administrer.

CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé.

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance.

1. Introduction

Alors que la santé mentale a été consacrée « Grande Cause Nationale 2025 » (1) , elle s'impose aujourd'hui comme l'un des défis majeurs de santé publique en France. Dans un contexte sociétal marqué par une augmentation constante de la prévalence des troubles anxieux, dépressifs et du sommeil, le recours aux traitements psychotropes est devenu massif, plaçant la consommation française parmi les plus élevées d'Europe.(2)

Cette thématique s'articule autour de la « triade » psychotrope la plus fréquemment rencontrée en pratique officinale et hospitalière : les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques. Si ces molécules constituent un levier thérapeutique indispensable pour la prise en charge des pathologies psychiatriques, leur utilisation croissante soulève des enjeux de sécurité sanitaire cruciaux. Au-delà des problématiques de tolérance et de dépendance, la maîtrise des interactions médicamenteuses (IM) demeure une priorité absolue. Cette vigilance, au cœur du métier de pharmacien, est essentielle pour garantir l'optimisation thérapeutique et la sécurité des patients.

1.1 Epidémiologie

Loin d'être une simple statistique médicale, le recours aux médicaments psychotropes est devenu une réalité quotidienne puisqu'on estime que près d'un Français sur quatre consomme au moins un médicament de cette classe au cours de l'année (3). Cette dynamique a été largement exacerbée par la crise sanitaire liée à la Covid-19, qui a agi comme un déclencheur puissant de vulnérabilités psychiques préexistantes, installant une hausse de la consommation qui perdure encore aujourd'hui. Les travaux conduits par le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, en collaboration avec l'Assurance Maladie, illustrent l'intensité de cette rupture historique : entre mars 2020 et avril 2021, les prescriptions au sein de la triade psychotrope ont connu des augmentations massives, s'élevant à 15,2 % pour les anxiolytiques, 23 % pour les antidépresseurs et jusqu'à 26,4 % pour les hypnotiques (*figure 1*).

	Année 2020								Année 2021					
	1 ^{er} confinement		post-confinement		2 ^{ème} confinement		Total		couver-feu		3 ^{ème} phase de mesures restrictives		Total	
	S12 à S19		S20 à S43		S44 à S51		S12 à S51		S1 à S12		S13-S16		S1-S16	
Antidépresseurs	-25,5%	-68 180	+10,0%	+74 184	+11,0%	+30 244	+2,8%	+36 248	+22,8%	+86 730	+23,6%	+29 293	+23,0%	+116 023
Antipsychotiques	-4,4%	-2 723	+6,6%	+11 522	+8,4%	+5 255	+4,7%	+14 054	+17,5%	+15 252	+19,2%	+5 508	+18,0%	+20 760
Anxiolytiques	+5,0%	+32 368	+10,6%	+191 503	+11,2%	+74 783	+9,6%	+298 654	+14,7%	+137 757	+16,9%	+50 463	+15,2%	+188 220
Hypnotiques	-0,1%	-219	+19,4%	+91 762	+13,4%	+23 915	+14,1%	+115 458	+25,1%	+62 138	+30,9%	+22 207	+26,4%	+84 345
Trait dépendance aux opiacés	+25,2%	+820	-2,1%	-194	+7,1%	+220	+5,4%	+846	+3,3%	+143	+0,7%	+10	+2,7%	+153
Traitements dépendance alcool	-33,4%	-4 700	+1,8%	+753	+8,2%	+1 066	-4,2%	-2 881	+18,9%	+3 554	+16,8%	+1 083	+18,4%	+4 637

Figure 1 : Évolution en % (observés-attendus) et écart (observés-attendus) du nombre d'instaurations des médicaments des troubles mentaux et des troubles des addictions selon les périodes en 2020 et 2021 par rapport à l'attendu (4)

Ainsi cette progression traduit non seulement l'impact psychologique de la pandémie, mais aussi une fragilisation durable de la santé mentale dans la population générale.

En effet, concernant les anxiolytiques, et plus particulièrement les benzodiazépines, la France demeure l'un des plus gros consommateurs européens, se classant au deuxième rang derrière l'Espagne. En 2025, plus de neuf millions de Français ont bénéficié d'au moins une prescription, ce qui représente environ 15 % de la population (5).

Les données du Baromètre de Santé publique France mettent en évidence la prédominance des anxiolytiques, qui demeurent les psychotropes les plus largement diffusés au sein de la population avec une prévalence annuelle de 10,0 %. Ce recours massif est suivi de près par l'usage des hypnotiques et des antidépresseurs, dont les taux de pénétration s'avèrent presque équivalents, s'élevant respectivement à 6,1 % et 6,0 %. Il convient de souligner que, pour la classe des antidépresseurs, une progression particulièrement préoccupante est observée chez les mineurs, dont la consommation a bondi de plus de 60 % entre 2014 et 2021 . À l'inverse, les thymorégulateurs et les neuroleptiques n'accompagnent qu'une part plus restreinte de la population, ne concernant respectivement que 0,7 % et 0,8 % des Français au cours de l'année. Cette hiérarchie des prescriptions confirme la place centrale occupée par cette triade médicamenteuse dans la prise en charge de la souffrance psychique en France, justifiant une attention particulière portée à leur bon usage et à la surveillance de leurs interactions.

2. Généralités : mécanismes d'action et effets indésirables attendus

2.1 Les Antidépresseurs (ATD)

L'indication des antidépresseurs repose principalement sur la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés (EDC). Cette pathologie se manifeste par un ensemble de symptômes, associant une humeur dépressive à une disparition de l'intérêt pour les plaisirs habituels, à laquelle s'ajoute une fatigue profonde, ainsi que diverses altérations cognitives qui entravent le quotidien du patient et dégradent significativement ses interactions sociales et familiales. (6)

Le recours aux antidépresseurs s'est largement étendu au spectre des troubles anxieux chroniques. Ils occupent aujourd'hui une place centrale dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG), des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), trouble de l'anxiété sociale (TAS), ainsi que dans la gestion du trouble panique (TP) et de trouble de stress post-traumatique (TSPT).

On distingue plusieurs familles d'antidépresseurs, catégorisées en fonction de leur mode d'action sur le système nerveux central (SNC).(7)

2.1.1 Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Les ISRS constituent aujourd'hui la classe de première intention dans le traitement de la dépression. Ils comprennent notamment la fluoxétine (Prozac®), la sertraline (Zoloft®), la paroxétine (Deroxat®, Divarius®), la citalopram (Seropram®), l'escitalopram (Seroplex®), fluvoxamine (Floxyfral®) et la vortioxétine (Brintellix®).

Les ISRS exercent une inhibition sélective du transporteur de la sérotonine (SERT), augmentant ainsi la biodisponibilité synaptique de ce neurotransmetteur. Cette modulation, bien que thérapeutique au niveau central, est à l'origine d'effets indésirables attendus, notamment des troubles digestifs (nausées, vomissements) par stimulation des récepteurs périphériques, des céphalées ou une prise de poids. De plus, des dysfonctions sexuelles se manifestant par une baisse de la libido, des

troubles de l'érection ou de l'éjaculation sont fréquemment rapportés, résultant de l'activation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques (notamment 5-HT₂). Sur le plan métabolique et cardiaque, une vigilance est requise face au risque d'hyponatrémie et d'allongement de l'intervalle QT, ce dernier point étant une spécificité propre au citalopram et à l'escitalopram.

De plus, les ISRS majorent le risque d'hémorragies, notamment digestives hautes, en raison de l'inhibition de la capture de la sérotonine par les plaquettes. Ce risque est considérablement accru lors d'associations avec des AINS, des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires (8).

Enfin, le syndrome sérotoninergique est une complication iatrogène potentiellement vitale, résultant d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques (notamment 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}) par un excès de sérotonine dans le système nerveux central et périphérique. Bien que sa survenue demeure rare en monothérapie aux posologies usuelles, le risque de toxicité s'accroît considérablement lors d'associations médicamenteuses synergiques.

D'intensité variable (légère à sévère), ce syndrome s'identifie classiquement par la triade de Sternbach (9) :

- Excitation neuromusculaire : clonies, hyperréflexie, myoclonies, rigidité et tremblements.
- Dysautonomie : hyperthermie (pouvant engager le pronostic vital), tachycardie, diaphorèse (sueurs abondantes) et variations de la pression artérielle.
- Altération de l'état mental : agitation, confusion, anxiété et, dans les cas graves, coma.

2.1.2 Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA)

Les IRSNA, représentés par la venlafaxine (Effexor®), la duloxétine (Cymbalta®) et le milnacipran (Ixel®), exercent une inhibition sélective du transporteur de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NET) en augmentant le taux de sérotonine et noradrénaline au niveau du SNC.

Sur le plan clinique, on observe des effets indésirables communs aux ISRS, tels que des troubles digestifs, des céphalées ainsi que des dysfonctions sexuelles (diminution de la libido et troubles de l'érection). Toutefois, l'action sur la composante noradrénergique induit des effets spécifiques : une sécheresse buccale et une constipation (effets pseudo-anticholinergiques) qui s'expliquent par l'hyperstimulation du système sympathique médiée par l'augmentation de la noradrénaline synaptique, laquelle inhibe physiologiquement les fonctions sécrétoires et motrices digestives. Ces effets sont particulièrement marqués lors de l'utilisation de la venlafaxine. Enfin, une vigilance cardiovasculaire est requise en raison d'un risque d'hypertension artérielle (HTA) dose-dépendant, résultant de la stimulation des récepteurs noradrénergiques périphériques.

Enfin, de manière analogue aux ISRS, le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique demeure possible bien que rare, particulièrement en cas de surdosage ou d'associations médicamenteuses à risque.

2.1.3 Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) agissent en bloquant l'activité des enzymes responsables du catabolisme des amines biogènes. On distingue deux isoformes : la MAO-A, impliquée préférentiellement dans la dégradation de la sérotonine et de la noradrénaline, et la MAO-B, ciblant davantage la dopamine.

Au sein de cette classe, l'iproniazide (Marsilid®) se définit comme un inhibiteur non sélectif et irréversible, entraînant une élévation globale et durable des concentrations de monoamines. À l'inverse, le moclobémide (Moclamine®) propose une action sélective et réversible sur l'isoforme A. En raison du risque majeur d'interactions médicamenteuses potentiellement graves, l'usage des IMAO est ainsi réservé à une prescription de deuxième ou troisième intention, après échec des thérapeutiques de première ligne.

Ainsi, on observe des effets psychotoniques communs aux deux molécules, susceptibles de majorer l'insomnie, l'agitation, voire le risque suicidaire ou les épisodes délirants. Paradoxalement, bien qu'une hypotension orthostatique soit fréquemment rapportée, un risque d'hypertension artérielle paroxystique (crise

hypertensive) existe. Ce phénomène est lié à l'ingestion de tyramine (présente dans certains aliments comme les fromages fermentés) ; en temps normal, cette amine sympathomimétique est dégradée par la MAO, mais son accumulation sous traitement provoque une libération massive de noradrénaline.

2.1.4 Les antidépresseurs imipraminiques tricycliques ou apparentés

Les antidépresseurs imipraminiques, plus couramment appelés tricycliques, comptent parmi eux des molécules de référence comme l'amitriptyline (Laroxyl®) ou la clomipramine (Anafranil®). Leur mécanisme repose sur une inhibition non sélective de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par blocage de leurs transporteurs respectifs (SERT et NAT). Cependant, cette large affinité ne se limite pas aux systèmes monoaminergiques ; elle s'étend à d'autres cibles réceptorielles, ce qui limite désormais leur usage à une deuxième ou troisième intention.

Leur activité antagoniste sur les récepteurs muscariniques, histaminiques H1 et alpha-1 adrénergiques est à l'origine de nombreux effets indésirables. En raison de ce rapport bénéfice/risque moins favorable que celui des classes plus récentes, les tricycliques ne sont plus préconisés en première intention.

Les effets indésirables attendus découlent directement de ce manque de sélectivité :

- Blocage des récepteurs muscariniques (effets anticholinergiques) : Il se manifeste en périphérie par une sécheresse buccale, une constipation, une rétention urinaire, une mydriase et une tachycardie. Au niveau central, il peut induire une confusion mentale (notamment chez le sujet âgé) et participer à l'abaissement du seuil épileptogène.
- Blocage des récepteurs histaminiques H1 : Cette action est responsable d'une sédation marquée et d'une prise de poids par stimulation de l'appétit.
- Antagonisme alpha-1 adrénergique : Ce blocage périphérique entraîne une vasodilatation responsable d'une hypotension orthostatique et d'une tachycardie réactionnelle.

Une vigilance particulière doit être accordée à leur toxicité cardiaque dose-dépendante. Par un "effet stabilisant de membrane", les tricycliques peuvent induire des troubles de la conduction et des arythmies graves. Enfin, comme pour

les autres classes sérotoninergiques, le risque de syndrome sérotoninergique est documenté, particulièrement lors d'associations médicamenteuses à risque.

On retrouve comme antidépresseurs tricycliques disponibles en France :

Clomipramine (Anafranil®), dosulépine (Prothiaden®), imipramine (Tofranil®), amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), amoxapine (Defanyl®), trimipramine (Surmontil®), doxépine (Quitaxon®) maprotiline (Ludimil®).

2.1.5 Les autres classes d'antidépresseurs

1. Antagonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques présynaptiques

Cette classe est représentée par la miansérine (Athymil®), un antidépresseur tétracyclique au profil pharmacologique atypique. Son mécanisme d'action repose sur le blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques, ce qui augmente la libération de la noradrénaline au niveau central. Parallèlement, elle exerce une activité antagoniste sur certains récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂, 5-HT₃) ainsi que sur les récepteurs histaminiques H₁.

La mirtazapine (Norset®) partage les mêmes mécanismes d'action. En tant qu'antagoniste alpha-2 présynaptique d'action centrale, elle accroît la neurotransmission noradrénergique. Elle favorise également la transmission sérotoninergique, spécifiquement via les récepteurs 5-HT₁, en raison de son action bloquante sur les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃.

De ce fait, le profil de tolérance est dominé par un antagonisme histaminique H₁ puissant. Cette propriété explique les effets fortement sédatifs ainsi qu'une prise de poids significative (souvent par augmentation de l'appétit), des effets parfois mis à profit dans le traitement des dépressions associées à une insomnie ou une anxiété importante.

2. Tianeptine (Stablon®)

C'est un antidépresseur modulateur de la transmission glutamatergique, il agit donc sur la neuroplasticité via ce système.

La tianeptine est un antidépresseur qui agit en augmentant la vitesse de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe chez l'animal. Dans cette dernière zone, elle stimule l'activité des cellules pyramidales et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle. Elle agit comme un modulateur de la neurotransmission glutamatergique. Par ce biais, elle exerce un effet bénéfique sur la neuroplasticité et la résilience neuronale. (10)

Chez l'homme, la tianeptine est efficace sur les composantes somatiques de la dépression. Elle exerce une action notable sur les manifestations physiques de l'anxiété, notamment les troubles digestifs fonctionnels associés aux perturbations de l'humeur.

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent une **anorexie**, des **troubles du sommeil**, une **tachycardie**, ainsi que divers **troubles digestifs** (nausées, vomissements ou constipation)

En raison de son potentiel de mésusage et des risques de dépendance, la tianeptine fait l'objet d'un encadrement strict en France. Bien qu'elle n'appartienne pas à la liste des stupéfiants, ses modalités de dispensation en suivent les règles les plus rigoureuses : sa prescription doit obligatoirement être rédigée sur une ordonnance sécurisée et sa durée est strictement limitée à vingt-huit jours.

3. Agomélatine (Valdoxan®)

L'agomélatine est un antidépresseur mélatoninergique. Elle agit comme un agoniste des récepteurs à la mélatonine (MT1 et MT2) tout en bloquant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}. Cette double action permet de resynchroniser les rythmes circadiens et stimule spécifiquement la libération de noradrénaline et de dopamine dans le cortex frontal. En agissant ainsi, elle favorise une amélioration de l'humeur et de la qualité du sommeil sans impacter les taux globaux de sérotonine.

Néanmoins, l'observation de céphalées et de troubles digestifs est relativement fréquente. Il est également noté des affections hépatobiliaires, souvent marquées par une augmentation des ALAT et/ou ASAT, et plus rarement par l'apparition d'hépatites cytolytiques. Par conséquent, une surveillance régulière des transaminases est indispensable.

4. Esketamine (Spravato®)

L'eskétamine représente l'énantiomère S de la molécule de kétamine. Elle explore la voie glutamatergique. Elle agit comme un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), modulant ainsi la transmission du glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau.

Le traitement en question est administré par voie nasale et nécessite une hospitalisation. Un suivi post-administration est obligatoire en raison des risques potentiels de dissociation, de troubles de la perception et de troubles cardiovasculaires.

Il est indiqué en association avec un ISRS ou un IRSNA chez les patients de moins de 65 ans. Son utilisation est réservée aux patients ayant présenté une résistance à au moins deux antidépresseurs de classes différentes.

SPRAVATO fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Les professionnels de la santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté.

2.2 Les Anxiolytiques

Les anxiolytiques constituent une classe thérapeutique essentielle destinée à soulager les diverses manifestations de l'anxiété. Comme pour les antidépresseurs, on les utilise pour traiter les troubles anxieux, mais nécessite une évaluation préalable rigoureuse. Avant toute instauration, le clinicien doit s'attacher à identifier d'éventuelles comorbidités somatiques ou psychiatriques, telles qu'un épisode dépressif caractérisé (EDC), une dépendance alcoolique ou une pathologie médicale sous-jacente nécessitant un traitement spécifique.

L'objectif du traitement vise à restaurer la qualité de vie du patient. L'enjeu est d'atténuer les symptômes jusqu'à un niveau compatible avec la poursuite des activités personnelles et professionnelles, tout en prévenant les complications majeures comme le risque suicidaire ou l'aggravation des addictions.

Si de nombreux psychotropes permettent d'agir sur l'anxiété, les benzodiazépines demeurent la classe de référence la plus prescrite.

2.2.1 Les Benzodiazépines (BZD)

Les benzodiazépines agissent comme des modulateurs des récepteurs GABA-A. En se fixant sur leur site spécifique, elles augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore. Cette entrée massive d'ions chlorure dans le neurone provoque une hyperpolarisation, ce qui rend la cellule moins excitable. En renforçant ainsi le message inhibiteur gabaergique, elles parviennent à freiner l'hyperexcitabilité neuronale liée à l'anxiété.

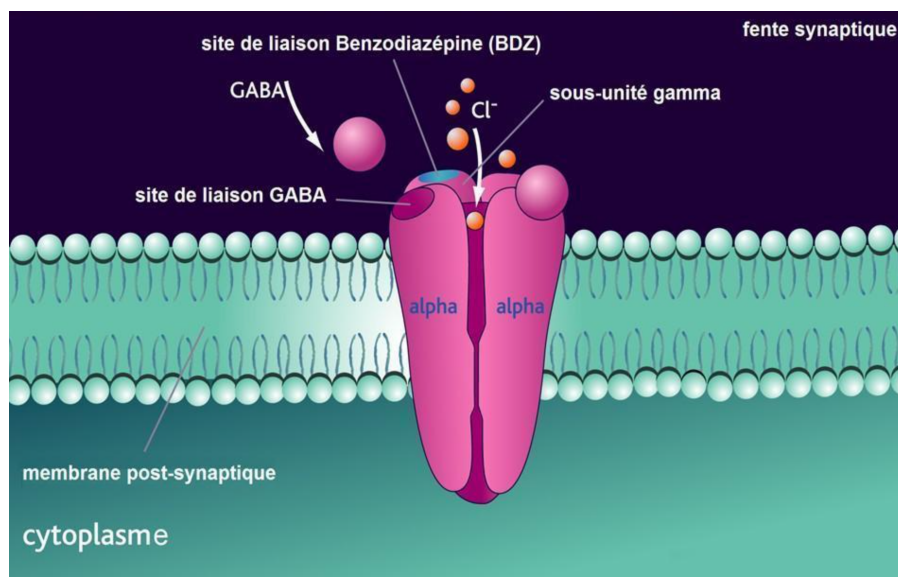


Figure 2 : Mécanisme d'action des benzodiazépines (11).

Les benzodiazépines suivent une classification pharmaco-thérapeutique basée sur leurs indications (12).

Les différentes molécules commercialisées en France, ainsi que leurs usages respectifs, sont détaillées dans l'**Annexe 1**.

Une vigilance particulière doit être apportée aux benzodiazépines, dont le suivi s'avère essentiel non seulement pendant la durée du traitement, mais également après son arrêt. En effet, une interruption brutale de la thérapeutique peut entraîner l'apparition d'un effet rebond ou d'un syndrome de sevrage, se manifestant par une recrudescence de l'anxiété et des insomnies, ainsi que par de l'irritabilité,

des céphalées, des tremblements et des sueurs.

Cette surveillance est d'autant plus cruciale qu'il existe un risque élevé de dépendance, d'abord psychique puis physique. Pour prévenir ce phénomène, il est fondamental de respecter strictement la posologie ainsi que la durée de traitement prescrites.

Sur le plan de la tolérance, les principaux effets indésirables incluent des troubles de la mémoire (amnésie), une somnolence, ainsi que des réactions psychiatriques dites paradoxales, telles que l'agitation ou la nervosité. Enfin, une attention spécifique doit être portée aux personnes âgées ; chez ces patients, les benzodiazépines sont susceptibles de provoquer des effets indésirables graves, notamment des troubles cognitifs et un risque accru de chutes.

2.2.2 Les Antidépresseurs

Dans la prise en charge des formes invalidantes d'anxiété, certains antidépresseurs se sont imposés comme des alternatives de premier choix. C'est notamment le cas des ISRS (escitalopram, paroxétine) et des IRSNA (venlafaxine, duloxétine). Ils constituent aujourd'hui le traitement de fond prioritaire mais leur action se distingue des autres anxiolytiques par un délai de latence : il faut souvent attendre deux à quatre semaines environ pour que le patient ressente un véritable bénéfice thérapeutique (13).

2.2.3 Les autres anxiolytiques

1. Buspirone (Buspar®)

La buspirone est un médicament contre l'anxiété. Son action se concentre sur les symptômes psychiques de l'anxiété avec une latence de deux à trois semaines souvent nécessaire avant d'observer un bénéfice réel.

Son efficacité repose sur un agonisme partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} (pré et post synaptiques) ainsi que sur une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂. Cette modulation spécifique explique son profil d'effets indésirables : l'action sérotoninergique entraîne fréquemment des sensations vertigineuses, des céphalées et des nausées, tandis

que son interaction avec le système dopaminergique peut parfois provoquer une nervosité ou une agitation.

Toutefois, la buspirone présente un avantage majeur par rapport aux benzodiazépines : elle entraîne beaucoup moins de risques de dépendance, de troubles de la mémoire ou de somnolence, ce qui en fait une alternative intéressante pour les traitements de fond. (14).

2. L'hydroxyzine (Atarax®)

Dérivé de la pipérazine, l'hydroxyzine est un antihistaminique de première génération. Son action antagoniste sur les récepteurs H1, tant centraux que périphériques, lui confère des propriétés sédatives marquées. Elle possède également une activité anticholinergique (ou atropinique) et est principalement indiquée dans le traitement des manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte.

Ce profil pharmacodynamique conditionne ses effets indésirables : l'antagonisme H1 induit une somnolence fréquente, tandis que l'activité muscarinique est responsable d'effets anticholinergiques classiques (sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation). Sur le plan cardiovasculaire, il convient de souligner que l'hydroxyzine est associée à un risque dose-dépendant d'allongement de l'intervalle QT. Cette altération de la repolarisation cardiaque peut précipiter la survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment des torsades de pointes, imposant une vigilance particulière chez les patients présentant des facteurs de risque pro-arythmiques ou en cas de co prescriptions de médicaments allongeant également le QT.

Enfin, bien que le risque de dépendance soit nettement inférieur à celui des benzodiazépines, un sevrage progressif demeure recommandé après un usage chronique à forte dose, afin de prévenir tout risque de syndrome d'arrêt

3. L'étifoxine (Stresam®)

Appartenant à la classe des benzoxazines, cette molécule exerce une double action sur le complexe récepteur GABA-A. Elle agit d'une part par une modulation allostérique positive directe (sur un site distinct de celui des benzodiazépines) et,

d'autre part, par une voie indirecte en augmentant la synthèse cérébrale de neurostéroïdes (tels que l'alloprégnanolone). Ces derniers renforcent à leur tour l'activité du récepteur. Elle est principalement indiquée dans le traitement des manifestations psychosomatiques de l'anxiété (15). Il est à noter que l'etifoxine peut provoquer une somnolence légère en début de traitement.

4. Antiépileptique

La prégabaline (Lyrica®) est un analogue structurel du GABA. Elle agit spécifiquement en se fixant sur la sous-unité alpha-2 delta des canaux calciques voltage-dépendants. Cette liaison permet de moduler la libération excessive de plusieurs neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate, la substance P et la noradrénaline. Initialement développée comme anti-épileptique, elle est aujourd'hui une option thérapeutique reconnue dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) (16).

Les effets indésirables fréquemment observés comprennent la somnolence, la prise de poids, les maux de tête, l'asthénie et la sécheresse buccale. Il existe également un risque de pharmacodépendance et de mésusage.

5. Antipsychotiques

Bien que classés parmi les antipsychotiques, le sulpiride (Dogmatil) et la cyamémazine (Tercian) sont également employés pour leurs vertus anxiolytiques. Ils bénéficient d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la prise en charge ponctuelle de l'anxiété, particulièrement lorsque les traitements de première intention ne suffisent pas. Par ailleurs, leur rapidité d'action permet de les utiliser dans la gestion des états d'agitation.

2.3 Les hypnotiques et médicaments des troubles du sommeil

Les hypnotiques, ou médicaments du sommeil, sont des substances psychotropes indiquées dans la prise en charge de l'insomnie. Leur rôle est d'induire ou de maintenir le sommeil en agissant sur des cibles neurologiques spécifiques. Les objectifs thérapeutiques majeurs sont au nombre de trois : réduire le délai d'endormissement, prolonger la durée totale du sommeil et limiter les réveils

nocturnes. Cette classe pharmacologique regroupe principalement les benzodiazépines hypnotiques et leurs apparentés (Z-drugs), mais inclut également les antihistaminiques sédatifs ainsi que la mélatonine (17).

2.3.1 Les Benzodiazépines hypnotiques et leurs apparentés

Les benzodiazépines hypnotiques et leurs apparentés sont principalement classés en fonction de leur profil pharmacocinétique, et plus précisément de leur demi-vie d'élimination.

L'ensemble des molécules de cette classe disponibles sur le marché français est détaillé dans l'**Annexe 1**.

Comme avec les benzodiazépines anxiolytiques, une vigilance particulière est nécessaire, car la dépendance peut entretenir l'insomnie. Ce mécanisme conduit souvent à une consommation chronique qui se maintient même après la disparition de l'effet thérapeutique initial (phénomène d'accoutumance). Pour minimiser ces risques, leur durée de prescription est strictement limitée à 28 jours. (17)

2.3.2 Les Antihistaminiques sédatifs

Les molécules de référence utilisées pour leurs propriétés hypnotiques et sédatives incluent l'alimémazine (Théralène®), la prométhazine (Phenergan®) ainsi que la doxylamine (Donormyl®).

2.3.3 La Mélatonine

La mélatonine est une hormone synthétisée par la glande pinéale (épiphyse). Sa sécrétion physiologique décline progressivement avec l'âge. Le Circadin®, une forme à libération prolongée, est indiqué dans le traitement de l'insomnie primaire chez les patients de 55 ans et plus. Il agit comme un agoniste sélectif des récepteurs mélatoninergiques (MT1 et MT2), mimant ainsi le pic nocturne naturel pour faciliter l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil (17).

Bien que la mélatonine soit disponible sans prescription médicale (sous forme de médicament ou de complément alimentaire), son utilisation nécessite une vigilance particulière au regard de ses effets indésirables potentiels. Le profil de

tolérance de cette hormone inclut divers risques documentés par les centres de pharmacovigilance (18).

- Troubles neurologiques : somnolence diurne, céphalées, vertiges, voire syncopes ou plus rarement des convulsions.
- Manifestations psychiatriques : anxiété, irritabilité et épisodes dépressifs.
- Atteintes cutanées et digestives : éruptions cutanées (rash), nausées et vomissements.

Récemment, la sécurité d'emploi à long terme de la mélatonine a été remise en question. Selon une étude préliminaire majeure présentée lors des sessions scientifiques 2025 de l'American Heart Association (AHA), une supplémentation prolongée (supérieure à 12 mois) serait associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque. Ces nouvelles données soulignent l'importance d'éviter l'automédication chronique sans suivi médical, même pour des produits en vente libre (19).

3. Récapitulatif des effets indésirables

Un tableau récapitulatif des effets indésirables propres à chaque classe médicamenteuse est disponible en **Annexe 2, 3 et 4.**

3.1 Les antidépresseurs

- Hyponatrémie : ISRS
- Allongement de l'intervalle QT : Citalopram, Escitalopram et les Antidépresseurs tricycliques
- Trouble de la libido et de l'érection : ISRS et IRSNA
- Syndrome sérotoninergique (rare), mais doit être envisagé en cas d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques.

La liste des médicaments sérotoninergiques est disponible en **Annexe 5.**

- Hypertension artérielle (HTA) : IRSNA
- Hypotension orthostatique : ATD tricyclique, IMAO
- HTA sévère (crise hypertensive) existe lié à l'ingestion de tyramine : IMAO
- Effets anticholinergiques : sécheresse buccale, une constipation, une rétention urinaire, une mydriase et une tachycardie (ATD tricycliques)
- Effets antihistaminiques H1 : sédation, prise de poids (ATD tricycliques, miansérine, mirtazapine)
- Agomélatine : Troubles hépatiques avec augmentation des transaminases (ALAT/ASAT) voir hépatites cytolytiques
- Augmentation du risque d'hémorragies, notamment digestives hautes (ISRS). Risque majoré en cas d'association avec les AINS, ou d'autres médicaments impactant la coagulation (anticoagulants, antiagrégants plaquettaires)
- Anorexie, troubles du sommeil, tachycardie, anxiété, majoration des idées suicidaires
- Troubles digestifs : nausées, vomissements (20)

3.2 Les anxiolytiques

- Trouble de la mémoire
- Baisse de vigilance, somnolence
- Troubles du comportement
- Risque de chutes : surtout chez les personnes âgées
- Dépendance psychique et physique
- Effets anticholinergiques H1 : Hydroxyzine
- Nervosité, agitation, vertiges : Buspirone

3.3 Les hypnotiques et médicaments des troubles du sommeil

- Trouble de la mémoire
- Baisse de vigilance, somnolence
- Troubles du comportement
- Risque de chutes : surtout chez les personnes âgées
- Dépendance psychique et physique
- Effets anticholinergiques H1 : Alimémazine, prométhazine, doxylamine
- Anxiété irritabilité : mélatonine

3.4 Conclusion

En résumé, la spécificité des effets indésirables des antidépresseurs, anxiolytiques et des hypnotiques souligne l'importance d'une surveillance clinique adaptée à chaque mécanisme d'action.

Néanmoins, la réalité de la pratique psychiatrique impose souvent des poly-prescriptions, transformant ces risques individuels en une problématique d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques majeures que nous allons détailler.

4. Mécanismes fondamentaux des interactions médicamenteuses

4.1 Définition des interactions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse (IM) se définit comme la modification de la réponse thérapeutique d'un principe actif par l'administration concomitante d'une autre substance, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un aliment ou d'un produit de phytothérapie. Ce phénomène peut altérer tant l'efficacité que la sécurité du traitement. D'une part, un antagonisme ou une diminution de l'absorption peut conduire à un échec thérapeutique par perte d'activité du médicament. À l'inverse, une synergie d'action ou un ralentissement des voies d'élimination peut exacerber la réponse pharmacologique, exposant le patient à des risques majeurs de toxicité (21).

Dans le cadre des psychotropes, ces interactions sont particulièrement critiques en raison de leur index thérapeutique parfois étroit et de leur action sur le Système Nerveux Central (SNC).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) définit quatre niveaux de contrainte, classés par ordre de sévérité décroissante. Cette hiérarchisation permet d'orienter la décision thérapeutique et de moduler la surveillance clinique (22):

- Contre-indication (CI) : Elles relèvent un caractère absolu et ne doivent en aucun cas être transgressées. Le risque encouru par le patient est jugé supérieur à tout bénéfice thérapeutique potentiel.
- Association déconseillée (AD) : Elle doit être évitée autant que possible. Si l'association est jugée indispensable, elle nécessite une analyse rigoureuse du rapport bénéfice/risque et impose une surveillance clinique renforcée.
- Précaution d'emploi (PE) : Il s'agit du cas le plus fréquent en pratique officinale et hospitalière. L'association est autorisée à condition de respecter des recommandations précises (ajustement posologique, suivi biologique, monitoring ECG), particulièrement lors de l'instauration du traitement.
- À prendre en compte (APC) : Le risque d'interaction est réel mais généralement limité à une addition d'effets indésirables. Bien qu'aucune

recommandation formelle ne soit imposée, il incombe au prescripteur et au pharmacien d'évaluer la pertinence de l'association et d'informer le patient.

Les antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques occupent une place centrale dans la prise en charge en santé mentale. Cependant, leur utilisation chronique et leur inclusion fréquente dans des schémas de polymédication les exposent particulièrement à un risque élevé d'interactions médicamenteuses. Cette situation, combinée à la vulnérabilité des patients, exige une vigilance constante afin de garantir la sécurité thérapeutique. Par conséquent, pour passer de la théorie à la pratique, il est nécessaire de comprendre comment ces médicaments réagissent dans l'organisme et quels risques graves apparaissent lorsqu'on les associe.

4.2 Les interactions Pharmacocinétiques : ADME

Une interaction pharmacocinétique correspond à l'influence qu'exerce un médicament (médicament A) sur le devenir d'un autre (médicament B) dans l'organisme. Ce processus impacte directement une ou plusieurs étapes du cycle ADME : l'Absorption (notamment intestinale), la Distribution (diffusion dans les tissus), le Métabolisme et l'Excrétion. La conséquence majeure de ces interactions est la modification de la concentration plasmatique du médicament, altérant ainsi la quantité de principe actif circulant dans le sang qui peut rapidement conduire à un échec thérapeutique ou à une toxicité sévère.

Etape	Définition	Principaux mécanismes et Organes	Impact sur les interactions (IM)
Absorption	Passage du médicament de son site d'administration vers la circulation sanguine	Organes : Intestin grêle, estomac. Mécanismes : ① Ralentisseurs du transit intestinal ② Augmentation du pH intestinal et diminution de la fraction non ionisée des acides faibles ③ Barrière physique gastro-duodénale ④ Inhibition du transporteur d'efflux (P-gp) ⑤ Inhibition du métabolisme intestinal des médicaments	Un médicament peut bloquer l'absorption d'un autre ou modifier l'acidité nécessaire à sa dissolution. ①, ④ et ⑤ : Toxicité accrue ② et ③ : Inefficacité
Distribution	Répartition du médicament dans les différents tissus et organes du corps.	Vecteur : Sang (fixation aux protéines plasmatiques comme l'albumine). Cible : Barrière hémato-encéphalique (BHE) pour les psychotropes	Un médicament peut déplacer un autre de sa protéine de transport, augmentant sa forme libre active. Ce qui induit une toxicité cérébrale accrue.
Métabolisme	Transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés. (biotransformation)	Organe : Foie (principalement). Mécanismes : Inhibition ou induction du métabolisme hépatique, via des inhibiteurs ou inducteurs de Cytochrome P450 ou autres enzymes hépatiques.	Un inhibiteur ralentit la destruction du médicament (toxicité) ; un inducteur l'accélère (échec thérapeutique).
Excrétion	Élimination définitive du médicament ou de ses métabolites hors de l'organisme.	Organes : Reins (urine), Foie (bile/selles). Mécanismes : Inhibition de sécrétion rénale ou biliaire via des inhibiteurs de transporteurs d'efflux ou d'influx tubulaires rénaux ou hépatocytaires	Un médicament peut modifier le pH urinaire ou entrer en compétition pour l'élimination rénale, ralentissant la sortie de l'autre substance. Ce qui induit une toxicité accrue.

Figure 3 : Tableau récapitulatif des étapes de la pharmacocinétique (Cycle ADME)
(23)

Ces mécanismes impliquent principalement l'inhibition d'enzymes responsables du métabolisme des médicaments ou de protéines de transport, ou, à l'inverse, l'induction de ces mêmes enzymes ou transporteurs. L'interaction peut survenir à n'importe quel stade du parcours du médicament dans l'organisme.

4.2.1 Le métabolisme hépatique : Le rôle des Cytochromes P450 (CYP)

Le foie constitue le site prépondérant de la biotransformation des antidépresseurs, une étape indispensable pour rendre ces molécules lipophiles plus hydrosolubles et faciliter leur élimination par l'organisme. Ce processus repose majoritairement sur le système enzymatique des cytochromes P450 (CYP), il s'agit d'une superfamille d'hémoprotéines localisées dans les membranes du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Pour les antidépresseurs, le métabolisme hépatique représente une voie de dégradation mais pas seulement car il conditionne directement la concentration plasmatique du principe actif et, par conséquent, l'intensité de la réponse thérapeutique. La compréhension du rôle des CYP est fondamentale en psychiatrie, car ces enzymes sont au centre des interactions pharmacocinétiques les plus fréquentes et les plus redoutables, capables de transformer une dose standard en une dose toxique ou, à l'inverse, inefficace.

Le polymorphisme génétique constitue un facteur déterminant de la variabilité métabolique interindividuelle, particulièrement concernant les enzymes CYP2D6 et CYP2C19 impliquées dans le métabolisme des psychotropes. Chez les individus qualifiés de "métaboliseurs lents", l'activité enzymatique est naturellement réduite ou absente, même une interaction médicamenteuse modérée peut entraîner une accumulation plasmatique rapide et un surdosage clinique sévère (24).

La synthèse des données concernant les principales isoenzymes (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) et leurs interactions critiques avec les médicaments à marge thérapeutique étroite est détaillée dans l'**Annexe 6**.

4.2.2 La Distribution

1. Distribution et fixation protéique

Une fois dans la circulation systémique, les psychotropes voyagent majoritairement fixés à des protéines plasmatiques (principalement l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine acide). Seule la fraction libre (non liée) est capable de diffuser vers les tissus et d'exercer une activité pharmacologique.

Le risque d'interactions par déplacement de la liaison protéique constitue une variable critique pour les substances à forte affinité plasmatique. Concernant les antidépresseurs tricycliques, dont le taux de liaison avoisine les 95 %, un déplacement par une substance compétitrice peut doubler la fraction libre plasmatique. Cette hausse expose le patient à une toxicité cardiovasculaire aiguë liée à l'effet stabilisant de membrane des ATC. Les manifestations cliniques incluent des anomalies de la conduction intracardiaque (allongement du QT, élargissement des QRS) pouvant évoluer vers des arythmies sévères. Néanmoins, l'impact clinique réel de ce déplacement reste discuté : il est généralement transitoire et compensé par l'élimination métabolique, à moins qu'une inhibition enzymatique (CYP450) associée ne vienne saturer les capacités d'épuration de l'organisme (25).

2. Transporteurs et Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

Pour agir, les psychotropes doivent franchir la barrière hémato-encéphalique. Ce passage est régulé par des transporteurs d'efflux, dont le plus important est la P-glycoprotéine (P-gp).

Au-delà du métabolisme enzymatique, le transport membranaire joue un rôle déterminant dans la distribution centrale des psychotropes. La P-glycoprotéine (P-gp), agissant comme une véritable "pompe d'efflux" au sein de la barrière hémato-encéphalique (BHE), rejette activement les xénobiotiques hors du parenchyme cérébral vers le compartiment vasculaire. Ce mécanisme limite physiologiquement l'accumulation intracérébrale de nombreuses molécules.

Toute modulation de l'activité de cette protéine expose à des risques neuropsychiques majeurs :

- L'inhibition de la P-gp (induite par des molécules telles que la sertraline ou le vérapamil) permet une pénétration massive du substrat dans le système nerveux central. Cliniquement, cela peut se traduire par une neurotoxicité inattendue, confusion ou sédation profonde, alors même que les concentrations plasmatiques du médicament restent dans les normes thérapeutiques.
- L'induction de la P-gp, notamment par le millepertuis, exacerbe à l'inverse l'activité de rejet de la pompe. Il en résulte une diminution drastique de la concentration cérébrale du psychotrope, conduisant fréquemment à une situation d'échec thérapeutique par pharmacorésistance acquise.

4.2.3 L'Élimination : l'étape finale

L'élimination des psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques) repose principalement sur l'activité hépato-rénale. Leur nature lipophile impose une biotransformation hépatique (phases I et II) essentielle pour les convertir en métabolites hydrosolubles. Cette conversion est indispensable à leur excrétion finale, majoritairement par voie rénale, ou, secondairement, par voie biliaire.

En ce qui concerne les benzodiazépines, leur élimination sous forme inchangée est négligeable, l'excrétion urinaire concernant quasi exclusivement des métabolites, qu'ils soient actifs, inactifs, libres ou glucuroconjugués (26).

Cette phase d'épuration est toutefois sujette à une importante variabilité physiologique et pathologique. Une diminution de la clairance systémique est systématiquement observée chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal. Cette altération pharmacocinétique induit un allongement significatif de la demi-vie d'élimination, favorisant un phénomène d'accumulation plasmatique et tissulaire. Ce cumul de doses majeure considérablement le risque d'iatrogénie, particulièrement marqué dans ces populations vulnérables (27)

4.2.4 Conclusion

Les conséquences cliniques des interactions pharmacocinétiques sont particulièrement critiques lorsqu'elles affectent des médicaments à index thérapeutique étroit. Pour ces molécules, la marge de sécurité est réduite car les seuils de toxicité par surdosage et d'inefficacité par sous-dosage sont extrêmement proches. Ainsi une faible variation de la concentration plasmatique peut alors entraîner des effets délétères ou un échec thérapeutique. À ce risque pharmacologique s'ajoute l'influence de nombreux facteurs de variabilité (âge, polymorphisme génétique des cytochromes, état des fonctions hépatique et rénale) qui modulent la réponse de l'organisme et augmentent l'imprévisibilité de l'interaction (28).

Les différents tableaux comparatifs des paramètres pharmacocinétiques des principales classes d'antidépresseurs, d'anxiolytiques et d'hypnotiques sont disponibles dans **les Annexes 7, 8 et 9**.

4.3 Les interactions pharmacodynamiques : Synergies et Antagonismes

Contrairement aux interactions pharmacocinétiques qui modifient la quantité de médicament dans le sang, les interactions pharmacodynamiques concernent la modification de l'effet du médicament sur son site d'action (récepteurs, organes, système nerveux), sans que sa concentration ne change nécessairement.

Pour simplifier, si la pharmacocinétique est « ce que le corps fait au médicament », la pharmacodynamie est « ce que le médicament fait au corps ».

Type d'interactions	Mécanisme biologiques	Résultat pharmacologique
Synergie d'addition (ou sommation)	Les deux molécules agissent sur la même cible (récepteur) ou le même système.	1 + 1 = 2 - L'association produit un effet supérieur à celui de chaque médicament utilisé seul.
Synergie de potentialisation	Les molécules agissent sur des cibles différentes mais dont les effets convergent.	1 + 1 > 2 - L'effet résultant est bien supérieur à la simple somme des effets.
Antagonisme	Une molécule s'oppose à l'effet de l'autre. - <u>Antagonisme direct</u> : Les deux molécules se battent pour le même récepteur. - <u>Antagonisme fonctionnel</u> : Elles produisent des effets opposés sur un même organe	1 + 1 = 0 - Diminution voire disparition complète de l'effet du médicament administré seul

Figure 4 : Classification des différents types d'interactions pharmacodynamiques selon leurs mécanismes et leurs résultats (29).

En conclusion, les interactions pharmacodynamiques se distinguent par leur capacité à altérer l'effet biologique des psychotropes sans en modifier les concentrations plasmatiques. Qu'il s'agisse de synergies (addition ou potentialisation) pouvant précipiter des accidents graves, tels que le syndrome sérotoninergique ou une détresse respiratoire, ou d'un antagonisme induisant un échec thérapeutique, ces phénomènes échappent au suivi thérapeutique pharmacologique classique. Dès lors, la sécurité du patient repose sur la primauté de la surveillance clinique (vigilance, ECG, constantes vitales), seul outil capable de détecter précocement une déviation de la réponse thérapeutique attendue.

La compréhension de ces mécanismes, qu'ils soient pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, n'est que la première étape de la sécurisation du soin. Le défi majeur du praticien réside désormais dans la mise en œuvre de stratégies concrètes de prévention pour détecter, signaler et éviter ces interactions au quotidien.

5. Analyse clinique des antidépresseurs

5.1. Impact de l'inhibition enzymatique

Le risque d'interaction survient lorsqu'un antidépresseur modifie l'activité d'un cytochrome, perturbant ainsi le métabolisme d'un autre médicament associé (le "substrat"). L'inhibition enzymatique, c'est le mécanisme le plus courant avec les antidépresseurs. L'antidépresseur "bloque" l'enzyme, empêchant la dégradation des autres médicaments qui utilisent la même voie.

5.1.1 ISRS

1. CYP2D6

Au sein de la classe des ISRS, l'isoenzyme CYP2D6 est très sensible à l'inhibition. La fluoxétine et la paroxétine agissent comme des inhibiteurs puissants de cette voie métabolique, modifiant de manière significative la cinétique des substrats associés.

Sur le plan clinique, cette inhibition peut entraîner des conséquences hémodynamiques graves. Par exemple, l'administration concomitante de ces ISRS avec un bêta-bloquant tel que le métoprolol peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce dernier. Ce pic de biodisponibilité expose le patient à des risques majeurs de bradycardie sévère.

À l'inverse, l'impact sur les prodrogues illustre une perte d'efficacité thérapeutique. Le cas de la codéine est particulièrement illustratif : son activation métabolique en morphine dépend directement du CYP2D6. En présence d'un inhibiteur puissant, cette biotransformation est entravée, rendant le traitement antalgique totalement inopérant malgré le respect des posologies usuelles.

Un exemple d'interaction médicamenteuse en oncologie concerne le tamoxifène. Ce dernier est une prodrogue dont l'efficacité repose sur sa bioactivation hépatique en endoxifène (métabolite actif) par l'isoenzyme CYP2D6. En agissant comme des inhibiteurs puissants de ce cytochrome, ces ISRS bloquent la formation de l'endoxifène, entraînant une diminution drastique de son taux plasmatique et, par

extension, une potentielle perte d'efficacité de l'hormonothérapie. Cette interaction expose cliniquement les patientes à un risque accru de récurrence du cancer du sein.(30) (31)

2. CYP1A2 et CYP2C19

De plus, l'étude du profil pharmacocinétique de la fluvoxamine révèle un large spectre d'inhibition enzymatique. Elle se distingue par une action puissante sur les isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19, doublée d'une inhibition modérée des CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4. Cette caractéristique impose une vigilance particulière lors de prescriptions croisées.

L'association de la fluvoxamine avec des molécules à marge thérapeutique étroite, comme la théophylline (utilisée dans l'asthme), altère profondément leur clairance hépatique. Ce défaut de métabolisation induit une accumulation systémique du principe actif, évoluant fréquemment vers une toxicité iatrogène par surdosage relatif.

Ainsi, l'association de la duloxétine ou de l'agomélatine (substrats majeurs du CYP1A2) avec la fluvoxamine est formellement contre-indiquée. En effet, l'inhibition puissante du CYP1A2 par la fluvoxamine réduit le métabolisme hépatique de la duloxétine, entraînant une augmentation de ses concentrations plasmatiques et, par conséquent, un risque majeur d'effets indésirables, notamment l'hépatotoxicité, l'hypertension artérielle et des nausées persistantes.

L'interaction entre le citalopram (ou l'escitalopram) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), tels que l'oméprazole ou l'ésoméprazole, repose sur un mécanisme d'inhibition enzymatique. En agissant comme des inhibiteurs modérés du cytochrome CYP2C19, voie métabolique majeure de ces antidépresseurs, ces IPP réduisent leur clairance hépatique, entraînant une élévation de leurs concentrations plasmatiques. Cette augmentation de l'exposition systémique, dose-dépendante, majore significativement le risque d'allongement de l'intervalle QT et, par extension, la survenue de troubles du rythme ventriculaire graves comme les torsades de pointes. En raison de ce risque, cette association est classée comme

une précaution d'emploi, impliquant généralement une limitation de la dose de citalopram à 20 mg/jour. (32) (33)

5.2 Impact de l'induction enzymatique sur la réponse thérapeutique

Le métabolisme de la sertraline présente des spécificités qui la rendent sensible à l'influence de substances exogènes modifiant l'activité des cytochromes. Par exemple, la consommation de pamplemousse (fruit ou jus) inhibe principalement le CYP3A4, une enzyme intestinale, entraînant une augmentation significative de la biodisponibilité de la sertraline. Inversement, l'utilisation d'inducteurs enzymatiques peut entraîner une variation des taux plasmatiques en fonction de la variabilité individuelle des patients. Cette augmentation des concentrations systémiques accroît le risque d'effets indésirables dose-dépendants. Par conséquent, son association est déconseillée. (34) (35)

5.2.1 IRSNA

1. CYP2D6

La duloxétine se distingue par ses propriétés d'inhibiteur modéré du CYP2D6. Ce mécanisme peut entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques des substrats de cette enzyme, notamment les antidépresseurs tricycliques.

La conséquence clinique directe est une majoration du risque de toxicité anticholinergique (sécheresse buccale, rétention urinaire) et cardiaque (allongement du QT), bien que l'ampleur de cette interaction reste inférieure à celle observée avec la paroxétine (36).

La duloxétine induit des conséquences cliniques analogues à la paroxétine et fluoxétine, en entravant la bioactivation de ces mêmes substrats. Elle réduit ainsi la conversion de la codéine en morphine et du tramadol en O-desméthyltramadol, exposant le patient à un échec thérapeutique antalgique par défaut de formation de leurs métabolites actifs respectifs. De la même manière, l'interférence exercée sur

cette voie enzymatique compromet la transformation du tamoxifène en endoxifène. Cette inhibition pharmacocinétique, bien que de moindre puissance que celle de la paroxétine ou de la fluoxétine, justifie néanmoins le maintien de ces associations parmi les combinaisons déconseillées afin de prévenir tout risque de récurrence oncologique ou de non-soulagement de la douleur (36).

5.3 Synergies de potentialisation

5.3.1 Le syndrome sérotoninergique

Les synergies d'action pharmacodynamiques représentent un risque iatrogène majeur en psychiatrie. L'association d'un antidépresseur (appartenant à la classe des ISRS, IRSNA, IMAO ou Imipraminiques) avec toute autre substance sérotoninergique (cf. **Annexe 5**) peut engendrer une potentialisation toxique de l'activité sérotoninergique centrale. Cette interaction est susceptible de déclencher un syndrome sérotoninergique, pathologie dont le mécanisme a été détaillé précédemment. En raison du risque d'évolution rapide vers un choc cardiogénique ou une défaillance multiviscérale, ce syndrome constitue une urgence vitale. La reconnaissance précoce de ses signes cliniques est donc impérative pour engager sans délai une prise en charge thérapeutique et préserver le pronostic vital du patient.

Les ISRS ou IRSNA bloquent la recapture de la sérotonine dans la fente synaptique. Les IMAO bloquent sa dégradation intracellulaire. L'effet conjugué entraîne une saturation massive des récepteurs sérotoninergiques (particulièrement 5-HT_{1A} et 5-HT₂). Cette saturation peut précipiter la survenue d'un syndrome sérotoninergique.

S'agissant des inhibiteurs de la monoamine oxydase, la sévérité de cette interaction et la contrainte réglementaire associée dépendent de la nature de l'inhibition exercée. D'une part, les IMAO irréversibles comme l'iproniazide sont formellement contre-indiqués car ils inactivent l'enzyme de façon permanente par liaison covalente, empêchant la régulation de l'excès de sérotonine pendant environ 15 jours. D'autre part, les IMAO-A réversibles comme le moclobémide sont déconseillés en association ; leur liaison non covalente et compétitive permet une reprise partielle

du métabolisme en cas d'excès de sérotonine, offrant une meilleure marge de sécurité sans pour autant dispenser d'une surveillance étroite. (37)

L'exemple de l'iproniazide (IMAO irréversible) en association avec la péthidine ou le tramadol est classé en contre-indication absolue. Elle expose à un syndrome sérotoninergique majeur. Cette toxicité repose sur une double synergie : l'iproniazide bloque la dégradation de la sérotonine par la monoamine oxydase A, tandis que la péthidine et le tramadol inhibent sa recapture par le transporteur SERT. Ce blocage simultané cause une accumulation brutale du sérotonine dans la fente synaptique. En raison du caractère irréversible de l'iproniazide, le risque persiste plusieurs jours après l'arrêt du traitement

Par ailleurs l'influence des thymorégulateurs doit être soulignée, notamment celle du lithium associé aux ISRS. Cette association majore significativement le risque de toxicité par une synergie complexe. Le lithium agit en accélérant la synthèse de la sérotonine via une captation accrue du tryptophane et en induisant une sensibilisation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques. Ce cumul de mécanismes, couplé à l'inhibition de la recapture opérée par l'antidépresseur, provoque un excès synaptique massif pouvant conduire au syndrome sérotoninergique.

Dans le domaine de la phytothérapie, l'interaction entre le millepertuis et les ISRS repose sur un effet additif direct sur le transporteur de la sérotonine (SERT). L'hyperforine, principe actif du millepertuis, agit comme un puissant inhibiteur de la recapture, saturant ainsi les capacités de régulation du neurotransmetteur et exposant le patient à un risque élevé de syndrome sérotoninergique.

Enfin, une vigilance particulière s'impose lors de l'utilisation concomitante de millepertuis et de moclobémide (IMAO-A). Cette association est particulièrement critique car elle couple deux voies distinctes d'accumulation de la sérotonine : l'inhibition de sa dégradation enzymatique par le moclobémide et le blocage de sa recapture par le millepertuis. Cette synergie impose une précaution d'emploi (PE) en raison de la sévérité potentielle de la toxicité sérotoninergique.

5.4 Synergies d'addition

5.4.1 Allongement de l'intervalle QT

Parmi les antidépresseurs, le citalopram et l'escitalopram (ISRS) possèdent un potentiel de toxicité électrophysiologique dose-dépendant se manifestant par un allongement de l'intervalle QT. L'association de ces molécules avec tout autre traitement susceptible d'induire des torsades de pointes est formellement contre-indiquée en raison d'une synergie d'addition pharmacodynamique redoutable. Ce cumul thérapeutique concerne principalement :

- Les antiarythmiques des classes Ia (quinidine, disopyramide) et III (amiodarone, sotalol) ;
- Certains antipsychotiques (halopéridol, cyamémazine, amisulpride, chlorpromazine, tiapride) ;
- Des antiémétiques tels que le dropéridol ou la dompéridone.

Ce cumul thérapeutique expose le patient à des troubles du rythme ventriculaire majeurs, tels que les torsades de pointes, pouvant évoluer vers une fibrillation ventriculaire et un arrêt cardiorespiratoire. Cette iatrogénie impose une vigilance extrême, particulièrement chez les sujets présentant des facteurs de risque associés (hypokaliémie, bradycardie, cardiopathie sous-jacente).

Par ailleurs, des précautions d'emploi strictes s'imposent lors de l'association avec certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones), des médicaments hypokaliémiants ou des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) comme l'oméprazole et l'ésoméprazole. Ces derniers peuvent non seulement prolonger le QT par eux-mêmes, mais aussi augmenter les concentrations plasmatiques du citalopram par inhibition enzymatique (pharmacocinétique). De même, l'association avec l'ondansétron nécessite une surveillance accrue en raison de son potentiel torsadogène propre. (38)

En conséquence, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) pour mesurer l'intervalle QT corrigé (QTc) est impérative avant l'instauration du traitement, puis de façon régulière lors du suivi, afin de prévenir toute dérive iatrogène. (39)

5.4.2 Hypertension et troubles du rythme

D'un point de vue cardiovasculaire, l'association d'antidépresseurs agissant sur la lignée noradrénergique avec des agents sympathomimétiques représente un risque majeur de toxicité hypertensive et rythmique. Ce danger concerne particulièrement les IRSNA, les antidépresseurs imipraminiques et les IMAO, lorsqu'ils sont administrés avec de l'adrénaline ou des sympathomimétiques alpha et bêta.

Cette interaction repose sur une synergie de potentialisation des effets des catécholamines selon deux mécanismes distincts :

Pour les IRSNA et les imipraminiques, le blocage de la recapture de la noradrénaline dans la fente synaptique, associé à l'apport d'un sympathomimétique exogène, provoque une concentration extracellulaire massive de neurotransmetteurs et une sur stimulation des récepteurs adrénergiques.

Concernant les IMAO, l'inhibition de la dégradation enzymatique accroît les stocks intra neuronale de noradrénaline, ce qui déclenche une réponse pressive disproportionnée lors de l'ajout d'un sympathomimétique dont le métabolisme se trouve alors entravé. (40)

Ces mécanismes aboutissent cliniquement à une hypertension paroxystique sévère, pouvant s'accompagner de troubles du rythme ventriculaire graves. L'augmentation de l'excitabilité cardiaque sous l'effet de l'adrénaline, couplée à la hausse brutale de la post-charge pouvant précipiter des défaillances cardiaques ou des accidents vasculaires.

En conséquence, ces interactions sont généralement classées comme des associations déconseillées ou des précautions d'emploi, imposant une surveillance rigoureuse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

De plus, l'iproniazide (IMAO) est contre-indiqué avec la midodrine, les triptans ou les sympathomimétiques indirects en raison de risques de poussées hypertensives et de vasoconstriction coronaire.

L'iproniazide augmente les stocks de noradrénaline et de sérotonine. Son association avec des sympathomimétiques indirects (éphédrine, amphétamines) provoque une libération massive de noradrénaline, sans dégradation enzymatique, entraînant une hypertension paroxystique et une hyperthermie potentiellement fatale. De même, l'association à la midodrine (agoniste alpha-1 adrénergique direct) est proscrite par synergie de potentialisation de l'action pressif, risquant des poussées hypertensives sévères.

Enfin, les triptans (agonistes des récepteurs 5-HT_{1B/1D}) induisent une vasoconstriction artérielle coronaire et systémique intense, exposant à une hypertension sévère et des accidents coronariens. Ces risques persistent du fait du caractère irréversible de l'iproniazide.

5.4.3 Majoration de la sédation et dépression centrale

D'un point de vue pharmacodynamique, la synergie d'addition des effets dépresseurs centraux constitue un risque de sédation excessive lors de l'association de certains antidépresseurs avec des substances psychotropes sédatives.

L'interaction repose sur une potentialisation des effets inhibiteurs au niveau du système nerveux central. D'une part, les antidépresseurs appartenant à la classe des imipraminiques (tels que l'amitriptyline, la doxépine, la trimipramine et la maprotiline), la mirtazapine ou la miansérine possèdent des propriétés sédatives intrinsèques significatives. D'autre part, l'alcool éthylique et l'oxybate de sodium agissent comme des dépresseurs directs du SNC.

En ce qui concerne les conséquences cliniques, l'administration concomitante de ces substances avec l'agomélatine, la mirtazapine, la miansérine ou les imipraminiques sédatives entraîne une majoration de l'effet sédatif et une accentuation de la dépression centrale, se traduisant par une baisse de vigilance, une somnolence et une altération des fonctions psychomotrices. Le risque de dépression respiratoire est notable avec l'oxybate de sodium.

Pour ces raisons, cette association est déconseillée (AD). Il est impératif d'informer les patients du danger accru lors de la conduite de véhicules ou de

l'utilisation de machines, et de recommander l'évitement strict de la consommation d'alcool pendant toute la durée du traitement antidépresseur afin de prévenir tout accident lié à cette sédation renforcée. (41) (42) (43)

5.4.4 Risque Hémorragique

D'un point de vue hémostatique, l'usage concomitant du cobimétinib avec les ISRS, les IRSNA ou certains imipraminiques tels que la clomipramine, l'imipramine et l'amitriptyline majore significativement le risque de saignement.

Cette vulnérabilité s'explique par le fait que les plaquettes sanguines ne peuvent pas synthétiser leur propre sérotonine et doivent impérativement la capter dans le plasma via le transporteur de la sérotonine (SERT). En bloquant ce transporteur, les antidépresseurs sérotoninergiques réduisent les stocks plaquettaires de sérotonine, une amine indispensable à l'amplification de l'agrégation plaquettaire lors d'une lésion vasculaire. Cette déplétion affaiblit la réponse de coagulation, prolongeant ainsi le temps de saignement. (43)

Parallèlement, le cobimétinib, en tant qu'inhibiteur des voies MEK (Mitogen-activated protein Kinase), peut impacter la signalisation impliquée dans l'intégrité vasculaire ou la fonction plaquettaire. L'ensemble majore les complications hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements sévères). Cette association est classée sous précaution d'emploi (PE).

Enfin, il est crucial de considérer que les ISRS majorent le risque d'hémorragies, notamment digestives hautes, en raison de l'inhibition de la capture de la sérotonine par les plaquettes. Ce risque est considérablement accru lors d'associations avec des AINS, des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.

5.5 Antagonismes et diminution d'efficacité

L'interaction entre les antidépresseurs imipraminiques et les antihypertenseurs centraux représente un exemple classique d'antagonisme thérapeutique.

D'une part, les antihypertenseurs centraux agissent par la stimulation des récepteurs adrénergiques présynaptiques alpha-2 centraux, ce qui diminue le tonus sympathique et réduit les résistances vasculaires périphériques. D'autre part, les antidépresseurs imipraminiques possèdent des propriétés antagonistes sur ces mêmes récepteurs alpha-2, empêchant physiquement l'antihypertenseur d'exercer son effet freinateur sur le système sympathique.

Par ailleurs, l'inhibition de la recapture de la noradrénaline par les imipraminiques augmente la concentration de neurotransmetteur dans la fente synaptique, ce qui s'oppose directement à l'objectif de réduction de la tonalité sympathique visé par l'antihypertenseur.

Ainsi, cette interaction se traduit par une inhibition de l'effet antihypertenseur pouvant conduire à une perte de contrôle tensionnel, à une résistance thérapeutique, ou plus gravement, à une poussée hypertensive de rebond. En raison de ce risque d'échec thérapeutique, cette association est classée comme déconseillée.

6. Analyse clinique des anxiolytiques et hypnotiques

Si les antidépresseurs sollicitent une grande variété de cytochromes (2D6, 1A2, 2C19), le métabolisme des anxiolytiques et des hypnotiques est caractérisé par une dépendance massive au cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Cette enzyme, présente en grande quantité dans le foie et l'intestin grêle, est responsable de la biotransformation de plus de 50 % des médicaments du marché. Pour les benzodiazépines (BZD) et les hypnotiques apparentés, le métabolisme hépatique est l'étape déterminante qui transforme la molécule active en métabolites inactifs (ou parfois actifs, prolongeant l'effet) avant leur élimination rénale. En raison de cette voie commune, ces classes sont particulièrement vulnérables aux interactions avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4.

6.1 L'Inhibition du CYP3A4 : Risque de sédation prolongée

L'inhibition enzymatique est le risque majeur pour ces classes. Elle entraîne une augmentation de la demi-vie du médicament, provoquant une accumulation toxique.

6.1.1 Benzodiazépines

Les benzodiazépines, largement prescrites comme anxiolytiques et hypnotiques, sont très sensibles aux variations de l'activité enzymatique hépatique. Si le CYP3A4 est neutralisé, l'organisme ne peut plus métaboliser ni éliminer efficacement ces molécules.

Ainsi, l'administration conjointe d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 empêche la dégradation de la benzodiazépine, provoquant son accumulation systémique. Cette accumulation provoque une sédation excessive, entraînant confusion mentale et ataxie, augmentant le risque de chutes. Dans les cas graves, une dépression respiratoire engage le pronostic vital. La vigilance est accrue chez le sujet âgé, car leur organisme élimine déjà les médicaments plus lentement.

Ce phénomène est fréquemment observé lors de l'association de l'Alprazolam ou du Midazolam avec notamment les antibiotiques macrolides (tels que l'érythromycine ou la clarithromycine) et les antifongiques azolés (comme le kétoconazole ou l'itraconazole).

6.1.2 Hypnotiques et Apparentés au BZD

Les hypnotiques tels que le Zolpidem (Stilnox®) ou la Zopiclone (Imovane®), sont principalement éliminés par l'enzyme CYP3A4. Toute interférence avec cette enzyme modifie directement la durée d'action de ces somnifères.

L'inhibition de cette voie peut survenir de manière inattendue. Par exemple, la consommation de jus de pamplemousse (un inhibiteur du CYP3A4 au niveau intestinal) ou l'association avec des traitements antiviraux comme le Ritonavir freine la dégradation de l'hypnotique. (44)

La conséquence principale est un allongement anormal de la durée d'action du médicament. Le patient ne ressent pas seulement un effet sédatif la nuit, mais subit une somnolence marquée le lendemain matin avec l'effet « gueule de bois ». Ce réveil difficile s'accompagne d'une baisse de la vigilance (risque important de chutes), ce qui est particulièrement dangereux pour les patients fragiles ou âgés.

6.2 L'Induction du CYP3A4 : Risque de sevrage et d'insomnie

L'induction accélère l'élimination du médicament, rendant le traitement inefficace. Contrairement à l'inhibition (qui est immédiate), l'**induction** demande la synthèse de nouvelles protéines enzymatiques par le foie. L'effet est donc différé, se manifestant après un délai de quelques jours à plusieurs semaines. (45)

6.2.1 Impact du millepertuis

L'utilisation de la phytothérapie par les patients souffrant de troubles du sommeil est une pratique courante, souvent perçue à tort comme dénuée de risques. Le Millepertuis (*Hypericum perforatum*), largement utilisé pour ses propriétés antidépressives, est pourtant l'un des inducteurs enzymatiques les plus puissants de la pharmacopée naturelle. Son principe actif, l'hyperforine, agit comme

un puissant ligand du récepteur nucléaire PXR (*Pregnane X Receptor*), déclenchant une surexpression massive du cytochrome CYP3A4. (46)

Le zopiclone (Imovane®), utilisé comme hypnotique de référence, est majoritairement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. L'introduction concomitante de Millepertuis induit une accélération de la clairance métabolique de la zopiclone, qui se traduit par une inefficacité totale du traitement hypnotique. Le patient, ne parvenant pas à obtenir l'effet sédatif escompté malgré l'observance de sa prescription, se retrouve face à une persistance, voire une aggravation de son insomnie initiale. Ce mécanisme d'induction enzymatique s'observe de manière analogue avec le zolpidem, dont les concentrations plasmatiques sont significativement réduites en présence de cet inducteur. (47) (48)

Ce phénomène complexe peut entraîner une escalade posologique ou l'automédication, augmentant les risques d'effets indésirables sans restaurer l'efficacité. Il est important de réaliser une anamnèse systématique incluant les compléments alimentaires pour identifier ces inducteurs "silencieux" qui compromettent le traitement des troubles du sommeil.

Parallèlement, la buspirone (anxiolytique) dont le métabolisme dépend majoritairement du cytochrome CYP3A4, est également soumise à ce risque d'induction. L'administration concomitante de millepertuis stimule l'expression et l'activité de cette isoenzyme, accélérant ainsi le catabolisme de la molécule. Cette dégradation accrue entraîne une perte d'efficacité clinique, susceptible de compromettre gravement la prise en charge des troubles anxieux. En raison de ce risque majeur d'échec thérapeutique, cette association est formellement contre-indiquée, imposant soit l'éviction du produit phytothérapeutique, soit le recours à une alternative thérapeutique métaboliquement indépendante de la voie du CYP3A4.

6.2.2 Mélatonine et interactions via le CYP1A2

Le métabolisme hépatique de la mélatonine repose majoritairement, sur l'isoenzyme CYP1A2, avec une contribution marginale des cytochromes CYP2C19 et CYP2C9. Par conséquent, toute substance modifiant l'activité du CYP1A2 est susceptible d'altérer de manière significative les concentrations plasmatiques de

l'hormone. L'interaction la plus puissante et la mieux documentée concerne l'association avec la fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2. Cette surexposition se manifeste par une majoration importante des effets sédatifs, une somnolence marquée et potentiellement des céphalées.

À l'inverse, les inducteurs enzymatiques du CYP1A2, tels que le tabagisme (via les hydrocarbures aromatiques polycycliques), la rifampicine ou la carbamazépine, accélèrent l'élimination de la mélatonine, diminuant ses concentrations plasmatiques. Cette baisse d'exposition systémique entraîne une perte d'efficacité sur le sommeil et le cycle circadien. (49)

6.3 Synergies de potentialisation

6.3.1 Dépression respiratoire majeure

L'association des benzodiazépines et apparentés avec les opioïdes ou l'alcool majore significativement le risque de dépression respiratoire fatale. Ce danger résulte d'une synergie au niveau des centres respiratoires du tronc cérébral, où la modulation allostérique des récepteurs GABA-A par les benzodiazépines potentialise l'effet inhibiteur des récepteurs opioïdes μ . Cette interaction, particulièrement critique avec les traitements de substitution (méthadone, buprénorphine), peut conduire à un arrêt respiratoire ou au décès du patient. (50)

6.4 Synergies d'addition

6.4.1 Majoration de la dépression centrale

L'ensemble des classes d'anxiolytiques et d'hypnotiques, partage une interaction pharmacodynamique majeure consistant en une majoration de la dépression du système nerveux central par synergie d'addition.

L'interaction résulte d'une sommation d'effets inhibiteurs centraux via des voies distinctes mais convergentes. Les benzodiazépines modulent les récepteurs GABA-A pour renforcer l'inhibition GABAergique. Les antihistaminiques (hydroxyzine, doxylamine) exercent leur effet sédatif par antagonisme des récepteurs histaminiques H1 centraux, essentiels à l'éveil et à la vigilance.

L'accumulation d'effets inhibiteurs provoque une somnolence diurne et une altération des fonctions cognitives et psychomotrices. (51)

Il convient de noter que ce risque de dépression centrale est davantage amplifié par la consommation concomitante d'autres substances dépressives du SNC, telles que l'alcool éthylique, les opioïdes, les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs ou encore le baclofène. La gestion de ces associations nécessite une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque et une information systématique du patient sur les dangers liés à la sédation.

6.4.2 Effets atropiniques

L'hydroxyzine et les antihistaminiques H1 de première génération (alimémazine, prométhazine, doxylamine) présentent des propriétés anticholinergiques à l'origine de synergies d'addition. Ce risque est augmenté par l'association avec d'autres molécules à fort potentiel anticholinergique, telles que les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques phénothiaziniques ou les antiparkinsoniens anticholinergiques. L'expression clinique de ce blocage rejoint les effets indésirables de type atropinique qui ont fait l'objet d'un développement approfondi précédemment.

6.4.3 Allongement de l'intervalle QT

Dans le cadre des anxiolytiques, l'hydroxyzine se distingue également par ses propriétés électrophysiologiques, caractérisées par un blocage des canaux potassiques cardiaques (type hERG) (67). Bien qu'appartenant à la classe des antihistaminiques H1, elle partage avec le citalopram et l'escitalopram ce potentiel torsadogène dose-dépendant. Son intégration dans un schéma thérapeutique comportant d'autres molécules pro-arythmiques, telles que celles citées précédemment (antiarythmiques, neuroleptiques ou certains macrolides), crée une synergie d'addition pharmacodynamique majeure. Ce cumul de risques majore la vulnérabilité myocardique et expose le patient à des accidents rythmiques graves.

En conséquence, l'utilisation de l'hydroxyzine est formellement contre-indiquée chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT ou traités par des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes,

imposant une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque et un contrôle électrocardiographique préalable.

7. Interactions pharmacocinétiques communes

L'administration concomitante de modificateurs de l'absorption digestive, tels que les résines chélatrices (colestipol), les topiques gastro-intestinaux, les antiacides ou les adsorbants, induit une interférence physico-chimique au sein de la lumière intestinale. Ce mécanisme de séquestration de la molécule active réduit significativement sa biodisponibilité, constituant un risque pharmacocinétique qui affecte l'ensemble des psychotropes. Ainsi, la diminution des concentrations plasmatiques qui en résulte peut compromettre l'efficacité du traitement. Cette interaction, classée en précaution d'emploi, impose en pratique le respect d'un intervalle d'au moins deux heures entre la prise du topique et celle du psychotrope afin de garantir une absorption optimale.

8. Conclusion

L'ensemble des parties que nous venons d'aborder met en évidence la multiplicité des dangers iatrogènes associés à la prescription des psychotropes. Qu'il s'agisse des antidépresseurs, des anxiolytiques ou des hypnotiques, la sécurité du patient repose sur un équilibre entre l'efficacité thérapeutique et la maîtrise des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'analyse a démontré que l'inhibition ou l'induction des cytochromes (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2) peut transformer un traitement standard en un risque de toxicité aiguë, par accumulation systémique ou allongement de l'intervalle QT, ou, à l'inverse, en un échec thérapeutique par défaut d'activation des prodrogues ou élimination accélérée. Parallèlement, les synergies pharmacodynamiques, telles que le syndrome sérotoninergique, la dépression respiratoire, la dépression centrale ou le fardeau anticholinergique, constituent des urgences vitales ou des facteurs de fragilité majeure, particulièrement chez le sujet âgé. L'influence souvent sous-estimée de la phytothérapie et des habitudes alimentaires vient complexifier ce

tableau, rappelant que chaque modification du schéma thérapeutique peut rompre la stabilité clinique.

Maîtriser tous ces mécanismes de danger est indispensable pour assurer une pratique officinale sûre et efficace. Dès lors, l'enjeu n'est plus seulement de comprendre ces risques, mais de les anticiper activement. C'est dans cette perspective que s'organisent les stratégies de prévention et le rôle central du pharmacien d'officine, garant ultime de la sécurité du patient au cœur du parcours de soins.

9. Stratégies de Prévention et Rôle du Pharmacien d'Officine

Le pharmacien d'officine agit comme le dernier rempart de sécurité avant l'administration du traitement. Dans le contexte complexe des psychotropes, sa mission est double : garantir l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques d'iatrogénie médicamenteuse.

Cette partie analyse les leviers concrets permettant de sécuriser la dispensation : de l'analyse pharmaceutique rigoureuse à l'éducation thérapeutique du patient, en passant par la collaboration avec les prescripteurs. L'objectif est de démontrer comment le pharmacien optimise la prise en charge pour prévenir efficacement les interactions délétères.

9.1 L'Analyse Pharmaceutique : Identification et Évaluation des Risques

9.1.1 Le contrôle de l'ordonnance

L'analyse pharmaceutique constitue la première étape critique du processus de sécurisation, permettant de détecter les risques d'interactions en amont de la délivrance. Ce contrôle rigoureux s'articule autour de deux piliers indissociables : l'analyse réglementaire et l'analyse pharmacothérapeutique. (52)

D'une part, l'analyse réglementaire garantit la conformité légale de l'ordonnance, vérifiant la validité de la prescription et le respect des cadres spécifiques aux psychotropes (durées de prescription limitées, ordonnances sécurisées pour certains stupéfiants). D'autre part, l'analyse pharmacothérapeutique permet d'évaluer la pertinence clinique du traitement pour identifier d'éventuelles redondances thérapeutiques. L'association injustifiée de deux molécules de la même classe, comme deux benzodiazépines, doit être signalée car elle majore le risque de sédation excessive, de dépression respiratoire et de chute, particulièrement chez le sujet âgé.

Parallèlement, le pharmacien assure une vérification stricte des dosages, une étape vitale pour les psychotropes à marge thérapeutique étroite. Enfin, l'analyse systématique des associations contre-indiquées ou déconseillées permet de prévenir des complications majeures, comme le syndrome sérotoninergique ou

l'allongement de l'intervalle QT, en s'appuyant sur les référentiels actualisés de l'ANSM.

9.1.2 L'historique médicamenteux et le Dossier Pharmaceutique (DP)

L'utilisation systématique du Dossier Pharmaceutique (DP) constitue un levier de sécurité majeur en offrant une visibilité transversale sur l'ensemble des délivrances effectuées. L'accès à cet outil est aujourd'hui largement facilité par un mode d'ouverture désormais automatique, sauf opposition du patient dans un délai de six semaines, garantissant ainsi un suivi complet et détaillé. Ce dispositif, totalement gratuit et simple d'utilisation, est indispensable pour identifier les situations de nomadisme médical, où la multiplication des prescripteurs peut conduire à des redondances thérapeutiques ou à des interactions entre molécules prescrites par des spécialistes différents ignorant les traitements en cours.(53)

Au-delà de l'ordonnance, le pharmacien doit impérativement intégrer l'automédication dans son analyse de risque. Certaines substances en vente libre ou à base de plantes présentent des dangers d'interactions cliniquement significatives, ce qui peut réduire l'efficacité de nombreux psychotropes ou induire une toxicité grave. Cette vigilance permet ainsi de pallier l'invisibilité des pratiques d'automédication et de sécuriser la prise en charge globale du patient.

9.1.3 Évaluation du terrain patient

La pertinence de l'analyse pharmaceutique repose également sur la prise en compte des caractéristiques physiopathologiques du patient, qui peuvent exacerber la dangerosité des interactions médicamenteuses. Le sujet âgé représente, à ce titre, une population particulièrement vulnérable en raison des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement (diminution de la masse hydrique, augmentation de la masse grasse, ralentissement du métabolisme). L'introduction de psychotropes, ou leur accumulation par interaction, majore considérablement le risque de chute (par hypotension orthostatique ou sédation excessive) et les épisodes de confusion mentale, impactant directement l'autonomie et le pronostic vital du patient.

Ainsi, l'évaluation de la fonction organique est déterminante. Les insuffisances rénales ou hépatiques altèrent profondément le métabolisme et l'élimination des psychotropes, augmentant ainsi leur demi-vie et leur concentration plasmatique. Une interaction qui serait mineure chez un sujet sain peut devenir critique chez un patient insuffisant. Le pharmacien doit donc être capable d'interpréter les constantes biologiques (comme la clairance de la créatinine) pour ajuster les posologies ou alerter le prescripteur sur la nécessité d'une alternative thérapeutique plus sûre.

9.2 Stratégies de Gestion et Interventions Pharmaceutiques

9.2.1 L'ajustement du schéma posologique

Une fois le risque d'interaction ou d'effet indésirable identifié, le pharmacien doit mettre en œuvre des mesures correctives concrètes pour sécuriser la délivrance. L'ajustement du schéma posologique constitue à cet égard une intervention de première intention. En s'appuyant sur les principes de la chronopharmacologie, le pharmacien peut proposer un décalage stratégique des prises afin d'éviter la sommation des pics de concentration plasmatique de molécules sédatives. Cette approche permet de minimiser la somnolence diurne et les risques de chutes, tout en garantissant une couverture thérapeutique efficace durant les périodes critiques (54). L'optimisation de l'administration repose également sur des conseils précis concernant la prise par rapport aux repas. Le pharmacien doit adapter ses recommandations au profil pharmacocinétique de chaque psychotrope : certains nécessitent une prise à jeun pour garantir une biodisponibilité maximale, tandis que d'autres doivent être administrés au cours d'un repas pour améliorer la tolérance digestive ou ralentir l'absorption et ainsi lisser les pics de concentration. Ces précisions, sont fondamentales pour prévenir les pics plasmatiques et limiter l'impact clinique des interactions médicamenteuses.

9.2.2 La proposition d'alternatives en lien avec le prescripteur

Lorsque l'interaction identifiée présente un risque clinique majeur ne pouvant être résolu par un simple ajustement des prises, le pharmacien se doit d'être proactif et suggérer des alternatives thérapeutiques au médecin. Cette démarche vise

notamment à limiter l'impact des interactions médicamenteuses. Cette substitution permet de maintenir l'efficacité du traitement tout en évitant le surdosage ou inefficacité des médicaments associés. Le rôle du pharmacien est ici de conseiller le choix de molécules possédant une efficacité thérapeutique similaire, mais présentant un profil métabolique ou une demi-vie plus adaptés au contexte clinique du patient. Cette concertation présente des avantages majeurs : elle permet une optimisation thérapeutique personnalisée et assure la continuité des soins sans exposer le patient à une toxicité évitable.

9.2.3 La gestion des effets indésirables

Le pharmacien d'officine exerce une vigilance particulière à l'égard des effets indésirables, qui constituent souvent les premiers signes cliniques d'une interaction médicamenteuse en cours. Savoir identifier ces manifestations lors de l'entretien de dispensation permet d'intervenir précocement avant l'apparition de complications graves.

Dans ce cadre, le pharmacien doit être particulièrement attentif aux signes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou d'une imprégnation atropinique. Ces décompensations, bien que d'origines pharmacologiques distinctes, résultent souvent d'une sommation d'effets entre plusieurs psychotropes ou d'une interaction pharmacocinétique augmentant anormalement les concentrations plasmatiques. L'enjeu pour le pharmacien est de savoir corréler les plaintes exprimées par le patient ou les changements physiologiques observés avec le profil pharmacologique de l'ordonnance. Ce repérage systématique au comptoir transforme le simple acte de délivrance en un véritable acte de suivi thérapeutique. En identifiant ces signaux d'alerte, le pharmacien est alors en mesure de suspecter une interaction cliniquement significative et d'engager une collaboration avec le prescripteur pour réévaluer la balance bénéfice-risque du traitement.

9.3 L'Éducation Thérapeutique et l'Accompagnement du Patient

Pour prévenir efficacement les interactions médicamenteuses, le patient doit être un véritable acteur de sa propre sécurité. L'éducation thérapeutique menée à l'officine vise à lui donner les clés de compréhension de son traitement, réduisant ainsi les risques liés à une mauvaise utilisation des psychotropes.

9.3.1 Le Bilan Partagé de Médication (BPM)

Le Bilan Partagé de Médication (BPM) s'inscrit comme un outil privilégié pour sécuriser le parcours de soins, ciblant particulièrement les populations les plus exposées au risque iatrogène, notamment les patients âgés de 65 ans et plus en situation de polymédication. Ce dispositif permet au pharmacien d'analyser la pharmacopée du patient, évaluant l'adéquation du traitement à son mode de vie et s'assurant de la bonne compréhension des posologies. (55)

L'entretien pharmaceutique, pilier du BPM, constitue un moment d'échange privilégié pour la détection des effets secondaires. En interrogeant le patient sur son ressenti quotidien, le pharmacien peut identifier des signaux d'alerte discrets que le patient n'associerait pas nécessairement à son traitement. Cette approche qualitative permet de suspecter des interactions médicamenteuses naissantes qui ne sont pas encore cliniquement bruyantes, mais qui impactent déjà la qualité de vie.

Un autre aspect crucial de cet accompagnement est la vérification de l'observance thérapeutique. Une mauvaise adhésion thérapeutique peut en effet fausser l'évaluation clinique et aggraver les risques d'interactions :

- Un patient qui augmente ses doses de façon autonome (sur-observance) s'expose à un risque de toxicité.
- À l'inverse, une interruption brutale ou une prise irrégulière peut masquer une interaction réelle.

Le rôle du pharmacien est donc de s'assurer que le patient a compris non seulement le but de son traitement, mais aussi les risques liés au non-respect des posologies et des horaires de prise. En renforçant l'observance par des outils

pédagogiques, le pharmacien stabilise les concentrations plasmatiques des psychotropes et limite ainsi l'imprévisibilité des interactions médicamenteuses.

9.3.2 Information sur l'automédication et l'hygiène de vie

La sécurité des patients sous psychotropes dépend largement de leur capacité à identifier les substances interférant avec leur traitement. Le pharmacien doit donc mener une éducation ciblée sur les risques liés à l'automédication et aux habitudes de vie, souvent perçues comme anodines par le patient, mais susceptibles de modifier profondément la réponse thérapeutique.

Le pharmacien doit sensibiliser le patient aux risques concrets liés à la consommation d'alcool ou de substances psychoactives. Au-delà de l'aspect métabolique, il s'agit de prévenir les accidents liés à une baisse brutale de la vigilance, notamment lors de la conduite automobile. Le pharmacien accompagne le patient dans la compréhension de l'impact de son mode de vie sur la stabilité de sa pathologie.

De plus, il est primordial de déconstruire l'image d'innocuité souvent associée aux produits « naturels ». Le pharmacien doit systématiquement interroger le patient sur son recours à la phytothérapie, notamment le millepertuis, dont l'impact sur les concentrations plasmatiques peut conduire à un échec thérapeutique majeur. De même, l'usage de plantes à visée sédatrice (comme la valériane) doit être étroitement surveillé pour éviter une somnolence diurne excessive. Le rôle du pharmacien est ici d'instaurer un dialogue de confiance afin d'inciter le patient à déclarer toute prise spontanée, permettant ainsi d'écarter les produits incompatibles avec ses traitements.

9.3.3 Les outils de suivi

Pour prévenir les accidents iatrogènes et les erreurs de dosage, sources majeures d'interactions évitables, le pharmacien dispose d'outils logistiques et numériques permettant de structurer le quotidien du patient.

1. Le pilulier et la Préparation des Doses à Administrer (PDA)

Le recours à un pilulier, qu'il soit rempli par le patient ou préparé à l'officine (PDA), constitue une mesure de sécurité fondamentale. En organisant les prises de manière chronologique, cet outil limite les risques de double prise accidentelle ou d'omission, deux facteurs qui déstabilisent les concentrations plasmatiques des psychotropes.

2. Les fiches de suivi et carnets de liaison

La mise en place de supports écrits, tels que des fiches de suivi personnalisées, permet au patient de noter ses observations (effets ressentis, horaires réels de prise). Ce document sert de support de communication lors des entretiens pharmaceutiques et des visites médicales. Il transforme le patient en observateur actif, capable de signaler rapidement des variations de son état clinique qui pourraient traduire une interaction médicamenteuse débutante.

3. Le recours à la santé numérique

L'intégration d'applications mobiles de rappel de prise et de suivi thérapeutique représente une évolution majeure dans l'accompagnement officinal. Ces outils numériques offrent une double sécurité : ils garantissent la régularité des prises grâce à des notifications en temps réel et permettent souvent de centraliser l'historique médicamenteux. Le pharmacien joue ici un rôle de conseil en orientant le patient vers des applications certifiées et sécurisées, favorisant ainsi une meilleure adhésion au traitement et une réduction des risques d'interactions liés à un mésusage.

9.4 Outils Numériques et Collaboration Pluriprofessionnelle

9.4.1 Logiciels d'Aide à la Prescription et à la Dispensation (LAP/LAD)

La gestion des interactions médicamenteuses liées aux psychotropes ne repose pas uniquement sur l'expertise isolée du pharmacien, mais fait partie intégrante d'un environnement numérique et collaboratif.

1. Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD) et bases de données

L'analyse pharmaceutique moderne est largement soutenue par les Logiciels d'Aide à la Dispensation (LAD). Ces outils automatisent la détection des risques en croisant instantanément les molécules prescrites avec le profil du patient. Le principal avantage de ces systèmes réside dans leur capacité à identifier systématiquement des interactions complexes qui pourraient échapper à la seule vigilance humaine.

Cependant, l'utilisation de ces logiciels rencontre une limite majeure : la « fatigue des alertes ». La multiplication de signaux informatiques pour des interactions de faible pertinence clinique peut induire une forme de désensibilisation chez le professionnel. Pour pallier ce risque, le pharmacien doit faire preuve d'esprit critique pour hiérarchiser les alertes et ne pas laisser l'automatisme remplacer l'analyse clinique.

Pour affiner son jugement, le pharmacien s'appuie sur des bases de données de référence et des outils de validation scientifique tels que le Vidal, la base Thériaque ou le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Ces ressources, régulièrement actualisées, permettent de qualifier précisément le niveau de contrainte (contre-indication, association déconseillée ou précaution d'emploi) et dictent la conduite à tenir.

9.4.2 La communication avec le prescripteur

Le choix du canal de communication dépend du degré d'urgence et de la complexité de l'interaction détectée. L'appel téléphonique est l'outil privilégié pour les situations critiques qui nécessitent une décision immédiate avant la délivrance. Pour les échanges plus complexes ou nécessitant une traçabilité rigoureuse, l'utilisation de messageries sécurisées de santé (type MSsanté) est devenue la norme. Ces outils garantissent la confidentialité des données médicales tout en permettant une transmission fluide des avis pharmaceutiques, assurant ainsi que chaque décision prise soit documentée et intégrée au dossier médical du patient.

Au-delà de la relation bilatérale entre le pharmacien et le prescripteur, la coordination s'organise désormais à l'échelle locale via les Communautés

Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS). Ces structures jouent un rôle déterminant dans la sécurisation des parcours en psychiatrie, où les patients bénéficient souvent d'un suivi pluridisciplinaire (psychiatre, médecin généraliste, infirmier).

La CPTS facilite la mise en place de protocoles de soins coordonnés et favorise une meilleure connaissance mutuelle des professionnels d'un même territoire. Dans le cadre des psychotropes, elle permet d'harmoniser les pratiques de surveillance, de faciliter la sortie d'hospitalisation et de prévenir les ruptures de prise en charge qui sont souvent sources de nouveaux risques d'interactions ou d'iatrogénie.

9.4.3 La Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est l'étape finale essentielle de la sécurité des médicaments, surtout pour les psychotropes dont les interactions peuvent créer des tableaux cliniques complexes. Le pharmacien a l'obligation légale de signaler tout effet indésirable suspecté, grave ou inattendu, auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Cette démarche, fondée sur la simple suspicion, ne nécessite pas de certitude sur le lien de causalité. En documentant précisément les cas rencontrés à l'officine, le pharmacien permet aux autorités sanitaires (ANSM) de réévaluer la balance bénéfice-risque des associations médicamenteuses et d'actualiser les référentiels de bon usage. Par cette vigilance active, le pharmacien d'officine participe directement à la protection de la santé publique et à la sécurisation continue des stratégies thérapeutiques.

9.5 Conclusion

L'analyse des stratégies de prévention révèle une mutation profonde de l'exercice officinal. Le pharmacien s'est imposé comme un véritable gestionnaire de risques et un expert clinique. Cette évolution se manifeste par le passage d'un acte de dispensation purement logistique à un acte intellectuel à haute valeur ajoutée, où l'intervention pharmaceutique et l'accompagnement personnalisé deviennent les piliers de la sécurité du patient. Dans le domaine des psychotropes, cette expertise

est le dernier rempart permettant de transformer une prescription complexe en un traitement sûr et optimisé.

Toutefois, cette mission de sécurisation impose au pharmacien une veille scientifique rigoureuse et une formation continue permanente. Face à l'arrivée constante de nouvelles molécules et à l'évolution rapide des connaissances sur le métabolisme enzymatique, l'actualisation des compétences est indispensable. C'est à cette seule condition que le pharmacien pourra continuer d'assurer son rôle central dans le parcours de soins, garantissant ainsi que l'innovation thérapeutique en santé mentale reste toujours au service de la sécurité du patient.

Bibliographie

1. La santé mentale, Grande Cause nationale 2025 | solidarites.gouv.fr [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://solidarites.gouv.fr/la-sante-mentale-grande-cause-nationale-2025>
2. Consommation d'Antidépresseurs en France : Statistiques (2024) [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://feelapp.care/blog/consommation-antidepresseurs-france/>
3. Les consommations de médicaments psychotropes en France. [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/les-consommations-de-medicaments-psychotropes-en-france>
4. Covid-19 : usage des médicaments - rapport 6 - EPI-PHARE [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6/>
5. Actualité - L'ANSM lance une campagne de sensibilisation au bon usage des médicaments dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie - ANSM [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-lance-une-campagne-de-sensibilisation-au-bon-usage-des-medicaments-dans-le-traitement-de-lanxiete-et-de-linsomnie>
6. Épisode dépressif caractérisé (EDC) de l'adulte | ameli.fr | Médecin [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/medecin/sante-prevention/pathologies/episode-depressif-caracterise-adulte>
7. Les médicaments antidépresseurs - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>
8. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et risque hémorragique identifié : penser aux IPP [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30818-inhibiteurs-de-la-recapture-de-la-serotonine-et-risque-hemorragique-identifie-penser-aux-ipp.html>
9. CH Geneve. Syndrome serotoninergique et interactions médicamenteuses [Internet]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2006_33_5_6.pdf
10. Plasticité cérébrale et neuropathologies : Nouvelles voies pour le médicament | médecine/sciences [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2005/01/medsci2005211p104/medsci2005211p104.html
11. Benzodiazépines [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>

12. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. 2013. Disponible sur: https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/01/ANSM_Rapport%20Benzo_08012014.pdf
13. Les médicaments de l'anxiété - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/medicaments.html>
14. Buspirone : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/buspirone-6705.html>
15. Étifoxine, neurostéroïdes et anxiété - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700608713903>
16. Prégabaline : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pregabaline-22716.html>
17. Les traitements de l'insomnie - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/medicaments.html>
18. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
19. Long-term use of melatonin supplements to support sleep may have negative health effects | American Heart Association [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://newsroom.heart.org/news/long-term-use-of-melatonin-supplements-to-support-sleep-may-have-negative-health-effects>
20. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700616301269?via%3Dihub>
21. Les interactions médicamenteuses - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/interactions-medicamenteuses.html>
22. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
23. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>

24. Variabilités pharmacocinétiques [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
25. L'effet stabilisant de membrane : quelles conséquences et quels traitements ? [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2008/donnees/pdf/043_delahaye.pdf
26. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61200859/extrait#5.2._Propri%C3%A9t%C3%A9s_pharmacocin%C3%A9tiques
27. Populations physiologiques (normales) particulières [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/97-populations-physiologiques-normales-particulieres>
28. Pharmacocinétique clinique (système ADME) [Internet]. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2024/04/ADME-MD.pdf>
29. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
30. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et mortalité par cancer du sein chez les femmes sous tamoxifène : une étude de cohorte populationnelle - PubMed [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20142325/>
31. Génotype CYP2D6, utilisation d'antidépresseurs et métabolisme du tamoxifène pendant le traitement adjuvant du cancer du sein | JNCI : Journal of the National Cancer Institute | Oxford Academic [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/97/1/30/2521239?redirectedFrom=fulltext&login=false>
32. Citalopram | C₂₀H₂₁FN₂O | CID 2771 - PubChem [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citalopram#section=Chemical-Gen-Co-Occurrences-in-Patents>
33. Citalopram : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/citalopram-7036.html>
34. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur:

https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/63063793/extrait#4.4._Mises_en_garde_sp%C3%A9ciales_et_pr%C3%A9cautions_d_emploi

35. Interactions entre le pamplemousse et les médicaments : fruit défendu ou conséquences évitables ? - PMC [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3589309/>
36. Interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes avec les antidépresseurs de deuxième génération : une mise à jour - PubMed [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691982/>
37. IMAO comme antidépresseurs [Internet]. [cité 7 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-anti-depresseurs>
38. Escitalopram : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/escitalopram-21916.html>
39. Citalopram et escitalopram : allongement de l'intervalle QT - GOV.UK [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/citalopram-and-escitalopram-qt-interval-prolongation>
40. Adrénaline : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html#int>
41. Oxybate de sodium : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxybate-de-sodium-4515.html#int>
42. Juste prescription en gériatrie : le cas particulier des psychotropes [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30993-juste-prescription-en-geriatrie-le-cas-particulier-des-psychotropes.html>
43. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et risque hémorragique - CRPV [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/inhibiteurs-de-la-recapture-de-la-s%C3%A9rotonine-et-risque-h%C3%A9morragique>
44. Variabilités pharmacocinétiques [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
45. Inductions enzymatiques [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/100-inductions-enzymatiques>

46. Le millepertuis induit le métabolisme hépatique des médicaments par l'activation du récepteur X du prégénane | PNAS [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.130155097>
47. Interaction médicamenteuse entre le millepertuis et le zolpidem chez des sujets sains - PubMed [Internet]. [cité 15 févr 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21058968/>
48. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62370693/extrait#5.2._Propri%C3%A9t%C3%A9s_pharmacocin%C3%A9tiques
49. CIRCADIN 2 mg cp LP - VIDAL [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/circadin-2-mg-cp-lp-83685.html#interactions>
50. Zolpidem : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/zolpidem-5836.html#int>
51. Juste prescription en gériatrie : le cas particulier des psychotropes [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30993-juste-prescription-en-geriatrie-le-cas-particulier-des-psychotropes.html>
52. Vincent Melard. Intervention pharmaceutique : mobiliser les connaissances de l'officinal à partir d'une ordonnance afin de produire des interventions pharmaceutiques et pérenniser leurs actions [Internet]. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04522166v1/file/2023_MELARD%20Vincent.pdf
53. Mon Dossier Pharmaceutique | CNOP [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/mes-droits/mon-dossier-pharmaceutique>
54. Chronopharmacologie et traitements psychiatriques - ScienceDirect [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700609755356>
55. Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués | ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 8 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>

Annexe

Annexe 1 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques			
Alprazolam	XANAX	Anxiolytique	10-20
Bromazépam	LEXOMIL	Anxiolytique	20
Clobazam	URBANYL	Anxiolytique	20
Clorazépate dipotassique	TRANXENE	Anxiolytique	30-150
Clotiazépam	VERATRAN	Anxiolytique	4
Diazépam	VALIUM	Anxiolytique	32-47
Ethyl loflazépate	VICTAN	Anxiolytique	77
Lorazépam	TEMESTA	Anxiolytique	10-20
Oxazépam	SERESTA	Anxiolytique	8
Prazépam	LYSANXIA	Anxiolytique	30-150
Nordazepam	NORDAZ	Anxiolytique	30-150
Clotiazepam	VERATRAN	Anxiolytique	4
Chlordiazépoxide	LIBRAX	Anxiolytique	6-30
Hypnotiques			
Loprazolam	HAVLANE	Hypnotique	8
Nitrazepam	MOGADON	Hypnotique	16-48
Lormétazépam	NOCTAMIDE	Hypnotique	10

Témazépam	NORMISON	Hypnotique	5-8
Estazolam	NUCTALON	Hypnotique	8-24
Apparentées aux benzodiazépines			
Zolpidem	STILNOX	Hypnotique	0,7-3,5
Zopiclone	IMOVAN	Hypnotique	5
Anticonvulsivant			
Clonazépam	RIVOTRIL	Antiépileptique	19-60
Midazolam	BUCCOLAM	Antiépileptique	1-4
demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazepam, alprazolam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazepam, oxazépam, tétrazépam, zolpidem, zopiclone demi-vie longue > 24 h : bromazépam, prazépam, clonazépam, clorazépate, diazépam, éthyl loflazépate, nordazepam, clobazam, chlórdiazépoxyde,			

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des principaux effets indésirables par classes d'antidépresseurs

Classes	Molécules	Effets indésirables
ISRS	- Fluoxétine (Prozac®) - Sertraline (Zoloft®) - Paroxétine (Deroxat®, Divarius®) - Citalopram (Seropram®) - Escitalopram (Seroplex®) - Fluvoxamine (Floxyfral®) - Vortioxétine (Brintellix®)	- Troubles digestifs (nausées, vomissements) - Céphalées (fluoxétine, escitalopram) - Prise de poids - Baisse de la libido, troubles de l'érection - Hyponatrémie - Augmentation de l'intervalle QT (Citalopram, escitalopram)
IRSNA	- Venlafaxine (Effexor®) - Duloxétine (Cymbalta®) - Milnacipran (Ixel®),	- Troubles digestifs (nausées, vomissements) - Céphalées (duloxétine, milnacipran) - Prise de poids - Baisse de la libido, troubles de l'érection - Sécheresse buccale - Constipation (venlafaxine)
IMAO	- Iproniazide (Marsilid®) - Moclobémide (Moclamine®)	- Insomnie - Anxiété, agitation - Risque suicidaire - HTA en cas d'ingestion de tyramine - Hypotension orthostatique - Nausées, vertiges
Antidépresseurs tricycliques ou	- Clomipramine (Anafranil®) - Dosulépine (Prothiaden®) - Imipramine (Tofranil®) - Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) - Amoxapine (Defanyl®)	- <u>Effets anticholinergiques centraux et périphériques</u> : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, tachycardie, confusion mentale, l'abaissement du seuil épileptogène

apparentés (Imipraminiques)	- Trimipramine (Surmontil®) - Doxépine (Quitaxon®) - Maprotiline (Ludiomil®)	- <u>Effets adrénoalytiques alpha</u> : hypotension orthostatique, tachycardie réactionnelle - <u>Effets antihistaminiques H1</u> : sédation, prise de poids
Antagoniste alpha-2 adrénergiques présynaptiques	- Miansérine (Athymil®) - Mirtazapine (Norset®)	- Sécheresse buccale (mirtazapine) - Somnolence - Prise de poids - Hypotension (miansérine) - Agranulocytose rare (miansérine) - Réactions cutanées graves rare (mirtazapine)
Tianeptine	- Tianeptine (Stablon®)	- Anorexie, - Troubles du sommeil - Tachycardie - Troubles digestifs (nausées, vomissements ou constipation) - Toxicité hépatique - Abus, dépendance
Agomélatine	- Agomélatine (Valdoxan®)	- Céphalées - Troubles digestifs - Augmentation de ALAT/ASAT - Hépatites cytolytiques (rare)
Eskétamine	- Eskétamine (Spravato®)	- Sédation - Nausées, vomissements - Céphalées, dysgueusie - Manifestations dissociatives et troubles de la perception - Hypertension transitoire

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des principaux effets indésirables par classes d'anxiolytiques

Classes	Molécules	Effets indésirables
Benzodiazépines anxiolytiques	- Alprazolam (Xanax®) - Bromazépam (Lexomil®) - Clobazam (Urbanyl®) - Clorazépate dipotassique (Tranxene®) - Clotiazépam (Veratran®) - Diazépam (Valium®) - Ethyl loflazépate (Victan®) - Lorazépam (Temesta®) - Oxazépam (Seresta®) - Prazépam (Lysanxia®) - Nordazepam (Nordaz®) - Clotiazepam (Veratran®) -Chlordiazépoxide (Librax®)	- <u>Effet rebond et syndrome de sevrage</u> si arrêt brutal (anxiété, insomnie, irritabilité, céphalées, sueurs, confusion, tremblements) - Risque de dépendance psychique puis physique - Troubles de la mémoire : amnésie - Risque de chute : surtout chez les personnes âgées - Troubles du comportement : désinhibition, euphorie, agressivité - Dépression respiratoire centrale - Asthénie, somnolence
Agoniste partiel 5-HT1A	- Buspirone (Buspar®)	- Vertiges, céphalées, nausées - Nervosité, agitation
Antihistaminique H1	- Hydroxyzine (Atarax®)	- <u>Effets anticholinergiques centraux et périphériques</u> : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, tachycardie, confusion mentale, troubles de l'accommodation - <u>Effets antihistaminiques</u> : somnolence, vertiges, troubles de la vigilance - Syndrome de sevrage si arrêt brutal après consommation chronique à forte dose
Benzoxazines	- Etifoxine (Stresam®)	- Somnolence - Éruptions cutanées
	- Prégabaline (Lyrica®)	- Somnolence

Antiépileptique		- Céphalées - Asthénie - Sécheresse buccale - Risque de dépendance et mésusage
ISRS et IRSNA	- Escitalopram, Paroxétine (ISRS) - Venlafaxine, Duloxétine (IRSNA)	- Voir Annexe 2
Antipsychotiques de 1 ^{er} génération (Neuroleptiques)	- Sulpiride (Dogmatil®) - Cyamémazine (Tercian®)	- <u>Effets extrapyramidaux</u> : dyskinésies aiguës et tardives, syndrome parkinsonien - Hyperprolactinémie avec baisse de la libido - <u>Effets anticholinergiques</u> : sécheresse buccale, constipation, mydriase, rétention urinaire, trouble de l'accommodation - <u>Syndrome malin</u> : hyperthermie, pâleur, rigidité musculaire, troubles de la conscience - Somnolence, Dépression - Prise de poids, hyperglycémie, diabète, hyperlipidémie - Hypotension orthostatique - Allongement de l'intervalle QT

**Annexe 4 : Tableau récapitulatif des principaux effets indésirables par classes
d'Hypnotiques**

Classes	Molécules	Effets indésirables
Benzodiazépines hypnotiques et leurs apparentés	<u>Benzodiazépines :</u> - Loprazolam (Havlane®) - Nitrazepam (Mogadon®) - Lormétazépam (Noctamide®) - Témazépam (Normison®) - Estazolam (Nuctalon®) <u>Apparentés aux</u> <u>Benzodiazépines :</u> - Zolpidem (Stilnox®) - Zopiclone (Imovan®)	<u>Benzodiazépines :</u> Voir annexe 3 <u>Apparentés aux Benzodiazépines:</u> Voir annexe 3 Zopiclone: - Somnolence diurne - Goût amer dans la bouche Zolpidem : -Cauchemars, hallucinations, agitation, dépression
Antihistaminiques H1 sédatifs	-Alimémazine (Théralène®) -Prométhazine (Phenergan®) - Doxylamine (Donormyl®).	- <u>Effet antihistaminique</u> : somnolence - <u>Effets anticholinergiques</u> : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, trouble de l'accommodation
Agoniste mélatoninergiques MT1 et MT2	- Mélatonine (Circadin®)	- Somnolence - Céphalées, vertiges - Nausées, vomissements Anxiété, irritabilité, épisodes dépressifs - Eruptions cutanées - Convulsions (rare)

**Annexe 5 : Médicaments qui peuvent provoquer un syndrome
sérotoninergique**

Classe	Médicaments
IMAO	Moclobémide, Iproniazide
ATD tricycliques	Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine, Trimipramine
ISRS	Fluoxétine, Sertraline, Paroxétine, Escitalopram, Citalopram, Fluvoxamine
IRSNA	Venlafaxine, Duloxétine, Milnacipran, Bupropion
Triptans	Sumatriptan, Zolmitriptan, Almotriptan, Rizatriptan, Eletriptan, Naratriptan, Frovatriptan
Opiacés	Péthidine, Tramadol, Fentanyl, Dextrométhorphan
Herbes	Millepertuis
Produit de diagnostic	Bleu de méthylène
Antibiotique	Linézolide
Régulateur de l'humeur	Lithium
Autre	Tryptophane

Annexe 6 : Tableau de synthèse des interactions pharmacocinétiques liées aux cytochromes P450 pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE)
(22)

Cytochrome	Substrats à Marge Thérapeutique Étroite (MTE)	Inhibiteurs (Augmentent la toxicité)	Inducteurs (Risque d'échec thérapeutique)
CYP1A2	Théophylline, Clozapine, Ropinirole, Méthadone, Théophylline, Caféine	Fluvoxamine , Ciprofloxacine, Enoxacine	Tabac
CYP2C9	Warfarine (et autres AVK)	Miconazole	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, <i>griséofulvine</i>)
CYP2C19	Phénytoïne, Diazépam	Voriconazole, Ticlopidine	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, <i>griséofulvine</i>)
CYP2D6	Flécaïnide, Propafénone, Métoprolol (si IC*), Tamoxifène	Paroxétine , Fluoxétine , Divers (bupropion, quinidine,	Non inductible

		terbinafine, cinacalcet)	
CYP3A4	Rivaroxaban, Apixaban Inhibiteurs de la tyrosine kinase Pimozide Immuno- suppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) Ergotamine, dihydroergotamine; amiodarone, disopyramide Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone simvastatine, atorvastatine Vinca-alkaloïdes cytotoxiques, ifosfamide	Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir, Cobicistat Antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) Macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) Amiodarone Diltiazem, vérapamil Pamplemousse (jus ou fruit)	Millepertuis, Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, griséofulvine)

Annexe 7 : Tableau comparatif des paramètres pharmacocinétiques des principales classes d'antidépresseurs

Classe/ Molécule	Absorption	Distribution	Métabolisme (Hépatique)	Élimination
ISRS	Bonne absorption par voie orale.	Forte liaison aux protéines plasmatiques (>90%) et volume de distribution élevé.	Substrat CYP2D6 majeur pour fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine. Substrat CYP2C19 pour sertraline, citalopram et escitalopram.	Principalement éliminé par les urines et fèces. Fluoxétine et paroxétine (puissants inhibiteurs de CYP2D6), fluvoxamine (puissant inhibiteur de CYP1A2 et CYP2C19)
IRSNA	Absorption rapide. Biodisponibilité variable (de 40 à 85%).	Liaison aux protéines plasmatiques variable.	CYP2D6 majeur pour venlafaxine et CYP1A2 majeur pour duloxétine.	Principalement éliminé par les urines
Imipraminiques et apparentés	Absorption rapide par voie orale mais biodisponibilité réduite car premier passage hépatique important.	Forte liaison protéines plasmatiques (~90%).	Métabolisme complexe (CYP2D6 , 1A2, 3A4) par déméthylation et hydroxylation.	Majoritairement par les urines (~60%) et les fèces par voie biliaire.
IMAO-A Moclobémide	Absorption rapide et complète.	Liaison aux protéines plasmatiques modérées (~50%).	Substrat CYP2C19 (Métabolisme hépatique intense).	Presque entièrement par voie rénale.

Miansérine Mirtazapine	Absorption rapide et complète. Biodisponibilité d'environ 30 à 50% en raison de l'effet de premier passage hépatique	Liaison aux protéines plasmatiques (~85%).	Métabolisme via CYP1A2 , 2D6 et 3A4.	Elimination de 75% par les urines et à 15% dans les fèces.
Agomélatine et Tianeptine	Bonne résorption	Liaison aux protéines plasmatiques (~95%)	CYP1A2 majeur pour agomélatine. Pas d'implication des CYP pour tianeptine	Elimination rénale
Esketamine (Spravato®)	Absorption rapide par voie nasale	Liaison aux protéines plasmatiques modérées (~45%)	Principalement par CYP2B6 et CYP3A4	Par les urines

Annexe 8 : Tableau comparatif des paramètres pharmacocinétiques des principales classes d'anxiolytiques

Classe / Molécule	Absorption	Distribution	Métabolisme (Hépatique)	Élimination
Benzo-diazépines Anxiolytiques	Absorption rapide et excellente biodisponibilité Délai d'action rapide.	Forte liaison aux protéines plasmatiques. Passe la barrière hémato-encéphalique (BHE), la barrière foeto placentaire (BFP) et dans le lait maternel.	Métabolisme hépatiques en phase I surtout par les CYP3A4 puis phase II par la glucuro-conjugaison pour oxazépam et lorazépam. Métabolites actifs pour certaines molécules (oxazépam est un métabolite commun à plusieurs BZD)	Rénale majoritaire. Demi-vies variables selon la molécule (voir annexe 1)
Étifoquine	Absorption rapide	Passage placentaire	Inconnu	Par voie rénale.
Prégabaline	Absorption rapide. Biodisponibilité élevée (> 90%) (indépendante de la dose).	Pas de liaison aux protéines plasmatiques. Vd modéré.	Métabolisme négligeable (<2%) Ne passe pas par les cytochromes P450.	90% sous forme inchangée par voie rénale. Demi-vie d'environ 6h.
Buspirone	Absorption rapide par voie orale. Biodisponibilité < 5% car effet de premier passage important.	Liaison aux protéines plasmatiques élevée (~90%).	Métabolisme hépatique exclusivement via CYP3A4 . Métabolite actif (1-PP).	Élimination rénale à 60% et fécale à 40%. Demi-vie variable de 2 à 11h.

Hydroxyzine	Absorption rapide par le tractus gastro-intestinal. Effet de premier passage important	Large distribution. Passage marqué de la BHE.	Métabolisme hépatique via CYP3A4 et CYP3A5. Métabolisme en cétirizine.	Elimination rénale sous forme de métabolites. Demi-vie environ 20h.
--------------------	--	---	--	---

Annexe 9 : Tableau comparatif des paramètres pharmacocinétiques des hypnotiques

Classe / Molécule	Absorption	Distribution	Métabolisme (Hépatique)	Élimination
Benzo-diazépines Hypnotiques	Absorption rapide et excellente biodisponibilité Délai d'action rapide.	Forte liaison aux protéines plasmatiques. Passe la BHE, la BFP et dans le lait maternel.	Métabolisme hépatique surtout par les CYP3A4.	Rénale majoritaire. Demi-vies variables selon la molécule (voir annexe 1)
Apparentés aux BZD (Z-Drugs)	Absorption rapide et complète. Délai d'action court.	Liaison aux protéines plasmatiques modérées.	Métabolisme hépatiques	Rénale majoritaire. Demi-vie courte.
Phéno-thiazines antihistaminiques	Bonne absorption orale.	Passe la BFP et dans le lait maternel .	Métabolisme hépatique important	Rénale majoritaire Demi-vie variable (souvent > 10h).
Doxylamine	Absorption rapide par le tube digestif.	Passe la BFP	Métabolisme hépatique	Rénale. Demi-vie environ 10h
Mélatonine	Absorption variable et biodisponibilité faible (~15%) car effet de premier passage important.	Passage par la BFP et le lait maternel. Liaison aux protéines plasmatiques (~60%).	Métabolisé par CYP1A et CYP2C19	Rénale majoritaire (90% sous forme de métabolites conjugués). Demi-vie environ : 4h.

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

Nom : ADJABI
Prénom : Zohra

Titre de la thèse : Prévenir et éviter les interactions médicamenteuses liées à l'usage des psychotropes : Anxiolytiques, hypnotiques et antidépresseurs

Mots-clés : pharmacocinétique, hypnotique, antidépresseurs, pharmacodynamique, anxiolytique, interactions médicamenteuses

Résumé : Cette thèse étudie la prévention des interactions médicamenteuses (IM) liées aux antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques, une priorité de santé publique face à la consommation massive de ces molécules. On y retrouve les risques pharmacocinétiques avec le rôle central des cytochromes P450 et du cycle ADME et pharmacodynamiques, pouvant mener à des complications graves comme le syndrome sérotoninergique, la dépression respiratoire ou l'allongement de l'intervalle QT. La vulnérabilité des sujets âgés et les interactions avec la phytothérapie, tel que le millepertuis sont des sujets également traités. Le pharmacien d'officine est présenté comme l'acteur pivot de la sécurité, utilisant des outils comme le Dossier Pharmaceutique et le Bilan Partagé de Médication pour intercepter l'iatrogénie. La conclusion insiste sur l'importance de l'éducation thérapeutique et de la collaboration interprofessionnelle pour sécuriser le traitement des patients.

Membres du jury :

Président : Pr. Karrouit Younes

Membres extérieurs : Dr Ramla Suleyman ; Dr Varlet Céline