

ACADÉMIE D'ORLÉANS TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

Année 2023

N° 94

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Antoine LEROYER
Né le 16 juillet 1996 à Mayenne (53)

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 NOVEMBRE
2023**

**PLACE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS SOUFFRANT DE
TROUBLES PSYCHIATRIQUES**

JURY

Président :

Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, TOURS.

Membres :

M. JUSTE Matthieu, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, TOURS.

M. TEMPREMANT Grégory, Docteur en Pharmacie, titulaire et Président de l'URPS Pharmaciens Hauts-de-France, COMINES.

Mme ABOUD Elise, Docteur en Pharmacie et Pharmacien adjoint, TOULOUSE.

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 07/11/2023

*L'étudiant
LEROYER Antoine*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, **aux membres de mon jury** :

À ma présidente de jury, madame Maupoil. Je vous remercie grandement d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. C'est un honneur pour moi de conclure mon parcours étudiant à vos côtés, tant les échanges m'auront été précieux tout au long de ces études et de mon parcours associatif. Merci encore pour tout.

À monsieur Juste, un grand merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Votre aide et vos conseils m'ont été très précieux tout au long de ce projet. Au-delà de ce travail, je me souviendrai longtemps de nos discussions concernant l'évolution du métier de pharmacien d'officine et des positions portées par l'ANEPF.

À monsieur Tempremant, un grand merci d'avoir accepté ma sollicitation quant à votre participation au jugement de mon travail. Votre participation dans ce jury me paraissait essentiel tant votre implication dans ce sujet est importante. Encore un grand merci.

À Élise, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de juger mon travail et d'y prendre part. C'est un honneur pour moi de t'avoir dans mon jury de thèse, après toutes ces années partagées à la faculté. Merci pour ça, merci pour tout.

Ensuite, **à ma famille** :

Papa, maman, Mélanie, un grand merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu tout au long de mes études. Vous avez été un véritable soutien, tant dans ma scolarité que dans mon parcours associatif qui a pu vous faire peur. Merci pour tout, je vous serais éternellement reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes grands-parents, je sais que les études vous ont parues très longues mais voilà la fin. J'espère que vous êtes fiers de moi et que vous viendrez à l'officine de temps en temps pour que je puisse bien m'occuper de vous. Merci pour tout votre soutien.

Tata Nathalie, un grand merci pour ton soutien lors de mes études et pour tous ces bons moments partagés depuis de nombreuses années maintenant. Merci pour tout.

À mes copains :

Camille, Maëva, Corentin. Meilleurs amis d'enfance, on en aura partagé des moments ! Merci pour tout, je sais que l'on se voit beaucoup moins et que l'on ne se donne pas forcément de nouvelles, mais vous êtes toujours là et vous êtes d'un précieux soutien. J'espère que vous êtes fiers !

Angéline, Maxime, Maxence, Anna, Héloïse, Elise. Ami(e)s de la fac, merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Je ne suis pas certain que l'on se souvienne de tout, mais vous avez fait de mes années fac d'excellents souvenirs. J'espère que l'on réussira à garder des contacts peu

importe nos différences de parcours et nos différents milieux professionnels. J'ai déjà hâte de voir les futurs moments passés tous ensembles.

À Valentin et Aurélie. Mes copains d'Indochine. Merci pour tous ces moments de folie nous ayant conduits aux quatre coins de la France et parfois au-delà de nos frontières.

À mes différents bureaux associatifs,

À l'P.A.C.E.P.T. et particulièrement au bureau 2018-2019. J'ai pris la présidence de cette association corporative des étudiants en pharmacie de Tours après à peine 1 an de membre actif. Un grand saut dans le bain mais le début d'une belle expérience associative qui restera gravée dans ma mémoire. Un grand merci à tous les membres de mon bureau, à savoir Aude, Raphaël, Claire, Angéline, Clément, Clémence, Tarek, Guillaume, Numan, Clément (*aka* Krokrou), Marion, Nina et Pauline. Une pensée particulière pour toi Tarek, j'espère que tu es bien et que tu as gardé ton sourire là-haut.

Une mention particulière pour mon bureau restreint, et en particulier à Raphaël. Merci pour tout. Tu es devenu un de mes meilleurs amis et je ne pouvais imaginer une telle complicité avant ce mandat. J'ai été fier que tu sois dans mon bureau, puis de faire partie du tien. J'espère que tu t'épanouiras dans ta vie professionnelle et que l'on continuera à passer d'aussi bons moments.

À l'ANEPPF et particulièrement au bureau 2020-2021. Après presque 3 ans d'engagement au local à Tours, me voilà rendu à prendre une césure et à accepter de prendre la présidence de cette belle association nationale. Jamais simple de réaliser un mandat national avec des interlocuteurs tels que les ministères ou les syndicats professionnels, mais nous aurons mené à bien le mandat malgré la COVID et des confinements successifs et je vous suis extrêmement reconnaissant de m'avoir suivi dans cette aventure. Alors un grand merci à vous Adrien, Valentin, Remy, Capucine, Hortense, Chloë, Chloé, Marion, Nina, Athénaïs, Tristan, Yann, Eva, Katherine, Dorian, Alexandre, Théo, Charlotte, Loïc, Léa. Pas besoin d'en dire plus, vous savez déjà tout. Pour les prochains bureaux nationaux, n'oubliez jamais que votre combat est et doit rester les étudiants en pharmacie.

Aux vieux ; Gaya, Léa, Arthur. Quelle fierté d'avoir pu échanger pendant de très longs moments avec vous. Vous m'avez aidé dans mon parcours associatif par vos précieux conseils et maintenant, vous êtes de véritables amis.

Mamie Léa, mention particulière pour ces nombreuses discussions que l'on a pu et que l'on continue d'avoir au quotidien. Tu es une véritable confidente et je suis très fier de te connaître tant tu es géniale. Je parlais de toi comme « mon mentor » dans l'associatif lors de mon bilan de fin de mandat à la corpo, je pense que depuis toutes ces années, cela s'est confirmé. Merci pour tout, et merci d'avoir fait de moi le parrain de cette petite puce incroyable qu'est Amélie.

Aux différentes équipes officinales avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler. Un merci tout particulier à la pharmacie de la Loire, et notamment à madame Duchiron, pour son accueil lors de tous mes stages de la 2^{ème} à la 6^{ème} année de pharmacie. Vous m'avez fait découvrir l'officine, vous m'avez fait aimé l'officine et vous m'avez formé. Si je suis le pharmacien que je suis aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous et avec toute l'équipe. Un grand merci, pour tout.

Enfin, le dernier remerciement ira à **Claire** :

Claire, merci de m'avoir fait confiance il y a quelques années maintenant. Heureusement qu'il y a eu ce mandat associatif à l'A.C.E.P.T. pour que nos routes se croisent. Je suis très fier de partager ta vie, et honoré d'être ton futur mari. Merci de ton soutien inconditionnel, dans le personnel comme dans le professionnel. Merci de faire de moi qui je suis aujourd'hui. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve, mais nul doute que cet avenir sera joyeux. Je t'aime.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	16
INTRODUCTION	18
I. LA PSYCHIATRIE ET LES DIFFÉRENTS TROUBLES PSYCHIATRIQUES À L'OFFICINE....	20
1. DEFINITION DE LA PSYCHIATRIE.....	20
2. HISTOIRE DE LA PSYCHIATRIE	20
2.1. Avant 1950.....	20
2.2. Entre 1950 et 2000	21
2.3. Après 2000.....	22
3. LES DIFFÉRENTS TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET LEURS PRISES EN CHARGE	23
3.1. Les troubles dépressifs.....	23
3.1.1. Définition et physiopathologie.....	23
3.1.2. Épidémiologie	24
3.1.3. Prise en charge pharmacologique : les antidépresseurs	24
3.1.3.1. Les imipraminiques tricycliques ou apparentés	24
3.1.3.2. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).....	26
3.1.3.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).....	28
3.1.3.4. Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO)	30
3.1.3.5. Les antidépresseurs « atypiques »	32
3.1.3.5.1. L'agomélatine (Valdoxan [®]).....	32
3.1.3.5.2. La miansérine (Athymil [®])	33
3.1.3.5.3. La mirtazapine (Norset [®]).....	35
3.1.3.5.4. La tianeptine (Stablon [®])	37
3.2. Les troubles anxieux	38
3.2.1. Définition et physiopathologie.....	38
3.2.2. Épidémiologie	39
3.2.3. Prise en charge pharmacologique : les anxiolytiques et les hypnotiques.....	40
3.2.3.1. Les antidépresseurs	40
3.2.3.2. Les benzodiazépines et apparentés.....	40
3.2.3.3. Les antihistaminiques.....	43
3.2.3.3.1. Hydroxyzine (Atarax [®])	43
3.2.3.3.2. Doxylamine (Donormyl [®]) / Alimémazine (Théralène [®]) / Prométhazine (Phenergan [®]).....	44
3.2.3.3.2.1. La doxylamine (Donormyl [®])	44
3.2.3.3.2.2. L'alimémazine (Théralène [®]).....	45
3.2.3.3.2.3. La prométhazine (Phenergan [®]).....	46
3.2.3.4. Autres anxiolytiques et hypnotiques	47
3.2.3.4.1. Buspirone (Buspirone [®]).....	47
3.2.3.4.2. Prégabaline (Lyrica [®]).....	48
3.2.3.4.3. Etifoxine (Stresam [®]) et Anxemil [®]	49
3.2.3.4.4. BZD et apparentés :	50
3.2.3.4.4.1. Les BZD : lormétazépam (Noctamide [®]), loprazolam (Havlane [®]), estazolam (Nuctalon [®]) et nitrazépam (Mogadon [®]).....	50
3.2.3.4.4.2. Les apparentés : zopiclone (Imovane [®]), zolpidem (Stilnox [®])	52
3.3. Les troubles bipolaires	54
3.3.1. Définition et physiopathologie.....	54
3.3.2. Épidémiologie	55
3.3.3. Prise en charge pharmacologique : les thymorégulateurs	55
3.3.3.1. Le lithium (Téralithe [®])	56

3.3.3.2.	L'acide valproïque (Dépamide [®] , Dépakote [®])	58
3.3.3.3.	Autres antiépileptiques	59
3.3.3.3.1.	Lamotrigine (Lamictal [®])	59
3.3.3.3.2.	Carbamazépine (Tegretol [®])	62
3.3.3.4.	Les antipsychotiques atypiques	63
3.4.	Les troubles schizophréniques	65
3.4.1.	Définition et physiopathologie	65
3.4.2.	Épidémiologie	68
3.4.3.	Prise en charge pharmacologique : les antipsychotiques	68
3.4.3.1.	Les antipsychotiques typiques = de 1 ^{ère} génération	71
3.4.3.2.	Les antipsychotiques atypiques = de 2 ^{ème} génération	73
II.	PLACE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES	75
1.	PLACE DES MEDICAMENTS DE LA SPHERE PSYCHIATRIQUE DANS LE MARCHE OFFICINAL	75
1.1.	Les antidépresseurs	77
1.1.1.	Année 2021	77
1.1.2.	Année 2022	79
1.1.3.	Comparaison 2021 / 2022	82
1.2.	Les anxiolytiques et les hypnotiques	83
1.2.1.	Année 2021	83
1.2.2.	Année 2022	86
1.2.3.	Comparaison 2021 / 2022	88
1.3.	Les thymorégulateurs	89
1.3.1.	Année 2021	89
1.3.2.	Année 2022	90
1.3.3.	Comparaison 2021 / 2022	91
1.4.	Les antipsychotiques	92
1.4.1.	Année 2021	92
1.4.2.	Année 2022	93
1.4.3.	Comparaison 2021 / 2022	95
1.5.	Part globale de ces traitements dans le marché officinal français	96
1.5.1.	Sur l'année 2021	96
1.5.2.	Sur l'année 2022	97
1.5.3.	Comparaison globale entre 2021 et 2022	99
2.	LE ROLE DU PHARMACIEN	100
2.1.	D'après le code de la santé publique	100
2.2.	Surveillance des effets indésirables et des situations à risque	102
2.2.1.	Gestion des différents effets indésirables	102
2.2.2.	Les situations à risque	106
2.2.2.1.	Liées aux interactions médicamenteuses	106
2.2.2.1.1.	Les différents types d'interactions médicamenteuses	106
2.2.2.1.2.	Rôle des cytochromes dans les interactions médicamenteuses	107
2.2.2.2.	Liées à des problèmes d'observance	110
3.	LES SIGNES D'ALERTE	111
4.	LES STRUCTURES D'ACCOMPAGNEMENT	112
III.	QUELLES PERSPECTIVES DANS LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ?	115
1.	METHODOLOGIE	115
2.	ANALYSE DES REponses A L'ENQUETE	121
2.1.	Rubrique 1 : questions générales	121
2.2.	Rubrique 2 : à propos des étudiants en pharmacie	122
2.3.	Rubrique 3 : à propos des pharmaciens d'officine	124
2.4.	Rubrique 4 : l'officine et son environnement	125
2.5.	Rubrique 5 : la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques à l'officine	128

IV. MISE EN PLACE D'UNE FORMATION À DESTINATION DES PHARMACIENS D'OFFICINE ET DE LEURS ÉQUIPES	138
1. PROPOSITION D'UN MODE OPERATOIRE.....	138
2. PROPOSITION D'UN PROGRAMME DE FORMATION	141
2.1. <i>La place de la psychiatrie en France</i>	<i>142</i>
2.2. <i>Les différentes structures d'accompagnement du patient souffrant de troubles psychiatriques dans le département d'Indre-Et-Loire.....</i>	<i>144</i>
2.3. <i>La communication et les conduites à tenir avec un patient souffrant de troubles psychiatriques .</i>	<i>147</i>
2.4. <i>Présentation de cas cliniques liés à la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques</i>	<i>150</i>
CONCLUSION	152
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	154
ANNEXES	168

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH : hormone adrénocorticotrophine (*Adreno CorticoTropic Hormone*)

ADH : hormone anti diurétique

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANEPF : association nationale des étudiants en pharmacie de France

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APLEAT : association pour l'écoute et l'accueil en addictologie et toxicomanie

ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine de type II

ASMR : amélioration du service médical rendu

BHE : barrière hémato-encéphalique

BZD : benzodiazépine

CARRUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CATTP : centre d'accueil thérapeutique à temps partiel

CEPS : comité économique des produits de santé

CH : centre hospitalier

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CIM : classification internationale des maladies

CFTM : classification française des troubles mentaux

CIM : classification internationale des maladies

CMP : centre médico-psychologique

CNAM : caisse nationale d'assurance maladie

CPCMS : collège des pharmaciens conseillers et maitres de stage

CPK : créatine phosphokinase

CSAPA : centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CSP : code de la santé publique

CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes

DP : dossier pharmaceutique

Dress : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

ECG : électrocardiogramme

EMA : agence européenne du médicament (*european medicines agency*)

ETP : éducation thérapeutique du patient

FNAPSY : fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie

GABA : acide gamma-aminobutyrique

HAD : hospitalisation à domicile

HAS : haute autorité de santé

HBP : hypertrophie bénigne de la prostate

HCFEA : haut conseil de la famille, de l'enfance et de l'âge

HJ : hospitalisation de jour

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMAO : inhibiteur de la mono amine oxydase

IMC : indice de masse corporelle

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

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

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LGO : logiciel de gestion d'officine

LSD : acide lysergique diéthylamine

MAS : maison d'accueil spécialisée

MDPH : maison départementale pour les personnes handicapées

NFS : numération formule sanguine

OMS : organisation mondiale de la santé

PSSM : premiers secours en santé mentale

PTSM : projet territorial de santé mentale

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SMR : service médical rendu

SPF : santé publique France

THC : delta-9-tétrahydrocannabinol

TOC : trouble obsessionnel compulsif

TSO : traitement de substitution aux opiacés

UNCAM : union nationale des caisses d'assurance maladie

URPS : union régionale des professionnels de santé

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des antidépresseurs tricycliques (29)	25
Figure 2 : Mécanisme d'action et cible pharmacologique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (29)	27
Figure 3 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (29)	29
Figure 4 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des inhibiteurs de la mono amine oxydase (40)	31
Figure 5 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la miansérine (29)	34
Figure 6 : "Récepteurs sérotoninergiques et régulation des fonctions impliquées dans la dépression" (48)	35
Figure 7 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la mirtazapine (29)	36
Figure 8 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des benzodiazépines (63)	42
Figure 9 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la prégabaline (77)	48
Figure 10 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la lamotrigine (77)	60
Figure 11 : Les différentes voies dopaminergiques (130)	67
Figure 12 : Aperçu du tableau publié par la CNAM avec l'exemple du diazépam	76
Figure 13 : Illustration de la méthodologie de l'analyse de la place de la sphère psychiatrique dans le marché du médicament en France en 2021 et en 2022	77
Figure 14 : Diagramme de répartition des différentes classes d'antidépresseurs, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France	79
Figure 15 : Diagramme de répartition des différentes classes d'antidépresseurs, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France	81
Figure 16 : Diagramme de répartition des différents médicaments indiqués dans le traitement des troubles anxieux, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France	85
Figure 17 : Diagramme de répartition des différents médicaments impliqués dans le traitement des troubles anxieux, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France	88
Figure 18 : Diagramme de répartition des différents médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France	90
Figure 19 : Diagramme de répartition des différents médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France	91
Figure 20 : Diagramme de répartition des deux classes d'antipsychotiques, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France	93
Figure 21 : Diagramme de répartition des deux classes d'antipsychotiques, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France	95
Figure 22 : Diagramme de répartition de la part de marché de la psychiatrie parmi le marché global du médicament, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France et sans tenir compte de l'homéopathie	96

Figure 23 : Diagramme de répartition des différentes classes médicamenteuses dans la part de marché de la psychiatrie, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France	97
Figure 24 : Diagramme de répartition de la part de de marché de la psychiatrie parmi le marché global du médicament, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France et sans tenir compte de l'homéopathie	98
Figure 25 : Diagramme de répartition des différentes classes médicamenteuses dans la part de marché de la psychiatrie, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France	98
Figure 26 : Le cycle de vie d'un médicament	105
Figure 27 : Pyramide des différents degrés d'interactions médicamenteuses	107
Figure 28 : Diagramme en barres de la répartition des répondants selon leur genre	121
Figure 29 : Diagramme de répartition des différents métiers des répondants à l'enquête	122
Figure 30 : Histogramme de la répartition des étudiants ayant participé à l'enquête en fonction de leur ville d'étude	122
Figure 31 : Diagramme de répartition du niveau d'études des étudiant(e)s répondants	123
Figure 32 : Diagramme de répartition de l'expérience au comptoir des étudiant(e)s ayant répondu à l'enquête	123
Figure 33 : Diagramme de répartition du statut des pharmaciens d'officine ayant répondu à l'enquête	124
Figure 34 : Diagramme en barres de la répartition des pharmaciens ayant répondu à l'enquête en fonction de la période d'obtention de leur diplôme	124
Figure 35 : Histogramme de la répartition territoriale des répondants à l'enquête	125
Figure 36 : Diagramme de répartition de la typologie des officines des répondants à l'enquête	126
Figure 37 : Diagramme de répartition du nombre de personnes que comptent les équipes des répondants à l'enquête	126
Figure 38 : Diagramme de répartition de la participation des officines aux entretiens pharmaceutiques	127
Figure 39 : Diagramme de répartition de la participation des officines répondantes aux bilans de médication	127
Figure 40 : Diagramme de répartition de la participation des officines répondantes à des programmes d'éducation thérapeutique	128
Figure 41 : Diagramme en barres des classes médicamenteuses en lien avec la psychiatrie que les répondants estiment le plus délivrer dans leur pratique quotidienne	129
Figure 42 : Diagramme de répartition de la proportion d'ordonnances de traitements de la sphère psychiatrique délivrées par les répondants à l'enquête	130
Figure 43 : Diagramme de répartition de la tendance d'évolution quant à la part des patients souffrant de troubles psychiatriques au cours des dernières années selon les répondants	130
Figure 44 : Diagramme de répartition du recours aux interventions pharmaceutiques sur des ordonnances de psychiatrie par les répondants à l'enquête	131
Figure 45 : Diagramme de répartition de la fréquence des interventions pharmaceutiques liées aux ordonnances de psychiatrie pour les répondants ayant affirmé avoir recours à ces interventions pharmaceutiques	131

Figure 46 : Histogramme du ressenti de l'aisance des répondants face à la gestion des patients souffrant de troubles psychiatriques à l'officine selon une échelle de 0 à 5	132
Figure 47 : Diagramme en barres des connaissances des répondants quant à diverses structures d'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques	133
Figure 48 : Diagramme de répartition de la formation des répondants à la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques	134
Figure 49 : Diagramme de répartition de l'efficacité ressentie par les répondants concernant la formation reçue pour la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques ...	134
Figure 50 : Diagramme de répartition du besoin des répondants à suivre une formation complémentaire portant sur l'orientation / l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques	135
Figure 51 : Diagramme en barres de la forme que devrait prendre la formation complémentaire sur l'orientation / l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques selon les répondants à l'enquête	136
Figure 52 : Diagramme de répartition du bénéfice de la création d'un outil d'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques pour les répondants à l'enquête	136
Figure 53 : Diagramme de répartition de l'avis des répondants quant à l'intégration d'un éventuel outil d'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques dans les LGO	137
Figure 54 : Illustration du plan d'action "AÉRER" selon PSSM France	149

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : "Effets des médicaments sur la concentration de la lamotrigine", d'après le RCP (100)	61
Tableau 2 : Les différents antipsychotiques, en fonction de la famille chimique et de la génération	70
Tableau 3 : Nombre de boîtes d'imipraminiques remboursées en France en 2021	78
Tableau 4 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine remboursées en France en 2021	78
Tableau 5 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline remboursées en France en 2021	78
Tableau 6 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la mono amine oxydase remboursées en France en 2021	78
Tableau 7 : Nombre de boîtes d'antidépresseurs atypiques remboursées en France en 2021 ..	79
Tableau 8 : Nombre de boîtes d'imipraminiques remboursées en France en 2022	80
Tableau 9 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine remboursées en France en 2022	80
Tableau 10 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline remboursées en France en 2022	80
Tableau 11 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la mono amine oxydase remboursées en France en 2022	80
Tableau 12 : Nombre de boîtes d'antidépresseurs atypiques remboursées en France en 2022	81
Tableau 13 : Comparaison entre le nombre de boîtes d'antidépresseurs remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022	82
Tableau 14 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée anxiolytique remboursées en France en 2021	83
Tableau 15 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée hypnotique / sédative remboursées en France en 2021	83
Tableau 16 : Nombre de boîtes d'antihistaminiques utilisés dans les troubles anxieux remboursées en France en 2021	84
Tableau 17 : Nombre de boîtes d'Anxemil ®, de buspirone, de Stresam ® et de prégabaline remboursées en France en 2021	84
Tableau 18 : Nombre de boîtes d'apparentés aux benzodiazépines remboursées en France en 2021	85
Tableau 19 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée anxiolytique remboursées en France en 2022	86
Tableau 20 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée hypnotique / sédative remboursées en France en 2022	86
Tableau 21 : Nombre de boîtes d'antihistaminiques utilisés dans les troubles anxieux remboursées en France en 2022	87
Tableau 22 : Nombre de boîtes d'Anxemil ®, de buspirone, de Stresam ® et de prégabaline remboursées en France en 2022	87
Tableau 23 : Nombre de boîtes d'apparentés aux benzodiazépines remboursées en France en 2022	87

Tableau 24 : Comparaison entre le nombre de boites de molécules indiquées dans le traitement des troubles anxieux remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022	88
Tableau 25 : Nombre de boites de molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires remboursées en France en 2021	89
Tableau 26 : Nombre de boites de molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires remboursées en France en 2022	90
Tableau 27 : Comparaison entre le nombre de boites de thymorégulateurs remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022	91
Tableau 28 : Nombre de boites d'antipsychotiques de 1ère génération remboursées en France en 2021	92
Tableau 29 : Nombre de boites d'antipsychotiques de 2ème génération remboursées en France en 2021	93
Tableau 30 : Nombre de boites d'antipsychotiques de 1ère génération remboursées en France en 2022	94
Tableau 31 : Nombre de boites d'antipsychotiques de 2ème génération remboursées en France en 2022	94
Tableau 32 : Comparaison entre le nombre de boites d'antipsychotiques remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022	95
Tableau 33 : Nombre global de boites relatives aux traitements psychiatriques remboursées en France en 2021	96
Tableau 34 : Nombre global de boites relatives aux traitements psychiatriques remboursées en France en 2022	97
Tableau 35 : Comparaison globale en fonction du nombre de boites relatives à la psychiatrie toute classe confondue remboursées en France entre 2021 et 2022	99
Tableau 36 : Principaux effets indésirables retrouvés avec les traitements psychiatriques et classes médicamenteuses / molécules sans classe particulière impliquées	103
Tableau 37 : Cytochromes impliqués de manière majoritaire dans le métabolisme des médicaments de la sphère psychiatrique	108
Tableau 38 : Les différentes molécules de la sphère psychiatrique inducteurs et inhibiteurs des différents cytochromes impliqués dans le métabolisme de ces mêmes molécules	109
Tableau 39 : Coordonnées des CMP et des CATTP accessibles dans le département d'Indre-et-Loire	145

INTRODUCTION

Le monde a fait face ces deux dernières années à une crise sanitaire sans précédent et la France n'est pas exempte de ses conséquences. La santé mentale des Français n'est plus un sujet exceptionnel, il en est de même de la psychiatrie.

Notre quotidien est en effet durablement impacté par cette crise sanitaire, mais il est à noter que la démocratisation du sujet de la santé mentale est un retentissement bénéfique de celle-ci. En prenant l'exemple des étudiants en pharmacie, d'après l'enquête bien-être 2020-2021, l'ANEPF (Association Nationale des Étudiants en Pharmacie de France) estime que 46% des étudiants en pharmacie considèrent qu'ils ont une santé mentale plutôt mauvaise à mauvaise, soit presque 1 étudiant sur 2 (1).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la santé mentale comme « un état de bien-être mental qui nous permet d'affronter les sources de stress de la vie, de réaliser notre potentiel, de bien apprendre et de bien travailler, et de contribuer à la vie de la communauté » (2). La santé mentale fait donc partie intégrante de la santé, définie quant à elle comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (3). La santé mentale est ainsi un sujet majeur dans la prise en charge du patient à l'officine.

Le pharmacien est l'intermédiaire entre la thérapeutique et le patient. Il est à la fois le premier et le dernier maillon de la chaîne du parcours de soin du patient. C'est lui qui va délivrer le traitement médicamenteux et c'est lui qui est parfois le premier interlocuteur de ce parcours puisque c'est un professionnel de santé accessible sans rendez-vous et réparti sur l'ensemble du territoire national. Il joue donc un rôle primordial dans la détection de ces troubles, la prise en charge et l'orientation de ces patients.

Ce travail de thèse a ainsi pour ambition de compléter et de consolider la formation des pharmaciens d'officine à l'accompagnement et à l'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques. Il est important que des modules de formation continue soient créés et ouverts aux pharmaciens d'officine, dans l'ensemble des facultés, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients. Ces formations, idéalement réalisées en interprofessionnalité, doivent permettre aux pharmaciens, déjà confrontés à la réalité du terrain et à ces patients, d'avoir toutes les clés pour devenir de véritables acteurs du parcours de soin.

À ce titre, il sera utile d'exposer un tour d'horizon de l'histoire de la psychiatrie (avant 1950, entre 1950 et 2000 puis après les années 2000) afin de dresser un premier tableau des évolutions liées à cette discipline médicale.

Ensuite, le versant des pathologies psychiatriques sera évoqué, notamment à travers une présentation des différents troubles psychiatriques (les troubles dépressifs, les troubles anxieux, les troubles bipolaires ainsi que les troubles schizophréniques). Les différents traitements inhérents à ces troubles seront décrits afin de faire un rappel sur les différentes classes thérapeutiques rencontrées quotidiennement à l'officine.

Le travail se poursuivra avec la place et le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de ces patients. Un questionnaire destiné aux pharmaciens et plus largement aux équipes officinales incluant les préparateurs en pharmacie ainsi que les étudiants en pharmacie sera ensuite présenté. Ce travail a pour but d'évaluer l'aisance et les connaissances des équipes officinales en globalité dans la prise en charge et l'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Pour conclure cette thèse d'exercice, nous discuterons du développement d'un module de formation continue à Tours, ouvert aux pharmaciens diplômés ainsi qu'aux étudiants en pharmacie et aux équipes officinale, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients et de rendre les pharmaciens de demain moins vulnérables face à d'éventuelles craintes.

I. LA PSYCHIATRIE ET LES DIFFÉRENTS TROUBLES PSYCHIATRIQUES À L'OFFICINE

1. Définition de la psychiatrie

La psychiatrie, du grec « psyche » signifiant « âme ou esprit » et « iatros » signifiant médecin, est classiquement définie comme « la spécialité médicale dont l'objet est l'étude et le traitement des maladies mentales, des troubles psychologiques » (4).

Les troubles psychiatriques, parfois décrits par les termes « troubles mentaux » ou « troubles psychiques », se définissent quant à eux, selon l'OMS, par « un ensemble anormal de pensées, de perceptions, d'émotions, de comportements et de relations avec autrui » (5).

2. Histoire de la psychiatrie

2.1. Avant 1950

Dans le passé, notamment à l'antiquité ou lors du moyen âge, il n'était pas question de psychiatrie mais de « folie », alors définie comme une punition divine. Les traitements étaient alors basés sur des croyances religieuses ou « magiques ».

Les premiers établissements type « asiles » sont apparus en Espagne, dans les années 1420. En France, le traitement médical de ces patients était réalisé dans un « hôtel-Dieu », avec seulement 6 établissements recensés vers 1780 (Aix, Avignon, Lyon, Marseille, Paris, et Rouen)

À partir du XVIIIème siècle, la psychiatrie a évolué en tant que discipline médicale, notamment à partir de 1774 avec le français Philippe Pinel alors considéré comme le père de la psychiatrie. Pinel est un médecin qui va permettre la refonte du système grâce à la spécialisation de la médecine mentale, la classification des troubles en fonction des signes cliniques ou encore la création d'institutions spécialisées pour le traitement : c'est la création des asiles en France.

Historiquement (et ce jusqu'à la fin du XVIIIème siècle), les traitements reposaient majoritairement dans les saignées, les purges (pour éliminer les humeurs accumulées dans les viscères) ou encore les bains. Il y avait également l'utilisation de purgatifs et émétiques pour la plupart issus du monde végétal. Une utilisation de l'opium est également recensée.

C'est en 1808 qu'a été inventé le terme de « psychiatrie », par Johann Christian Reil, médecin allemand, dans son ouvrage intitulé « Rhapsodies sur la psychiatrie ». Il y décrit ainsi une branche spécifique de la médecine, se consacrant à l'étude, au diagnostic et au traitement des maladies mentales.

En 1820, Esquirol a pris la suite de Pinel, aboutissant ainsi à la naissance de la réglementation psychiatrique en 1838, restant en vigueur jusqu'en 1990. C'est une loi qui impose la création d'hôpitaux psychiatriques de manière obligatoire et ce dans chaque département. (6)

La notion de schizophrénie est quant à elle évoquée par Eugen Bleuler, psychiatre suisse, à partir de 1911, pour décrire une maladie mentale caractérisée par une désintégration des processus mentaux, notamment la pensée, les émotions et la perception. L'œuvre de Bleuler a été traduite en Français qu'en 1993. (7)

À propos des traitements, il est fait état de « la cure de Sakel », une cure insulinaire, à partir de 1932 pour le traitement de la schizophrénie. Ce traitement repose sur un coma hypoglycémique provoqué par une injection d'insuline. (8)

À partir de 1934 ont été recensées les premières utilisations de la convulsivothérapie par injection intraveineuse (IV) d'huile camphrée puis de dérivés synthétiques. C'est à partir de 1938 qu'est utilisé l'électrochoc et qu'est construit le premier sismothère à l'origine d'une thérapie appelée de différentes manières, à savoir la sismothérapie, l'électroconvulsivothérapie, l'électronarcose ou encore l'électrostimulation corticale. (9)

2.2. Entre 1950 et 2000

Le Manuel Statistique et Diagnostic, de l'anglais Diagnostic and Statistical Manual (DSM), a été créé pour les besoins de l'expérimentation médicamenteuse et s'est imposé en fin de siècle comme référence pour la classification et la définition des troubles psychiatriques, parallèlement à l'essor des neurosciences et de la psychiatrie biologique. Le premier DSM a été publié en 1952.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pour la première fois, a reconnu la nécessité d'introduire les troubles mentaux dans sa classification internationale des maladies (CIM). Une deuxième version très similaire (DSM-II) a été publiée parallèlement à la publication de la CIM-8 en 1968. En France, il y a également eu la publication par l'INSERM d'une classification française des troubles mentaux (CFTM) avec 20 catégories diagnostiques. Cette classification sera revue en 2015. (10)

Une circulaire datant du 15 mars 1960 a posé le principe de la sectorisation avec une équipe pluridisciplinaire en charge de la santé mentale de la population de son secteur géographique de rattachement, en considérant que chaque secteur représente environ 70 000 habitants.

La loi du 27 juin 1990, réformant la loi de 1838, vise à mieux protéger les droits et la liberté des malades, et pose divers principes, dont ceux de la prévention, des prises en charge ambulatoires et de l'hospitalisation libre comme règle. Cette loi n'est aujourd'hui plus en vigueur, remplacée par une nouvelle loi en 2011. (11)

À propos des traitements, la découverte des neuroleptiques date de 1952 par Delay et Deniker avec la chlorpromazine comme chef de file. C'est la naissance de la psychopharmacologie.

L'utilisation du lithium est recensée à partir de 1949 pour le traitement de la psychose maniaco-dépressive. Les sels de lithium sont ainsi reconnus comme les premiers traitements préventifs de troubles mentaux.

Enfin, la découverte des premiers antidépresseurs, notamment de l'imipramine et de l'iproniazide date de 1957. Pour les premiers tranquillisants, c'est le méprobamate en 1955 puis les benzodiazépines telles que chlordiazépoxide en 1960 ou encore le diazépam en 1963. (12)

2.3. Après 2000

La loi du 5 juillet 2011 (13), relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et modalités de leur prise en charge, remplace la loi de juin 1990. Cette loi présente plusieurs évolutions dans la prise en charge des patients atteints de troubles psychiatriques, avec par exemple (14) (15) :

- La mention d'un régime de « soins sans consentement », remplaçant ainsi la notion d'hospitalisation ;
- Les hospitalisations à la demande d'un tiers sont remplacées par les soins à la demande d'un tiers ;
- Les hospitalisations d'office deviennent des soins à la demande du représentant de l'état ;
- Il est créé la notion de « péril imminent », permettant l'admission de patients à la demande d'un tiers sans présence de tiers ;
- Il est fait mention d'une période d'observation et de soins initiale ne pouvant dépasser 72 heures, devant permettre l'obtention du consentement du patient pour des soins libres.

Depuis la promulgation de cette loi, divers « plans santé mentale » ont été publiés. Il y a notamment eu la publication du « plan santé mentale 2005/2008 », lancé par Philippe Douste-Blazy (alors ministre des solidarités, de la santé et de la famille) avec pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients, ainsi que la promotion de la santé mentale.

L'OMS a quant à elle publié son « plan d'action global pour la santé mentale » (16), courant de 2013 jusqu'en 2030. Contrairement au « plan santé mentale 2005/2008 », c'est cette fois un plan à visée mondiale, ayant pour objectif d'améliorer la santé mentale à l'échelle internationale.

Depuis la crise sanitaire provoquée par la Covid-19, la santé mentale est apparue comme une priorité. L'OMS estime que cette crise a eu des conséquences pesantes sur la santé mentale, puisqu'elle mentionne que « la dépression et l'anxiété ont augmenté de plus de 25% au cours de la première année de la pandémie seulement » (17).

Toujours selon l’OMS, une enquête publiée en vue de la journée mondiale de la santé mentale de 2020 mentionne que « la pandémie de COVID-19 entraîne des perturbations ou une interruption des services de santé mentale essentiels dans 93 % des pays, alors que la demande de soins augmente » (18).

Considérant l’importance de la santé mentale, il apparaît donc évident que la psychiatrie est une discipline en constante évolution et qui impacte l’activité quotidienne des professionnels de santé, dont les pharmaciens d’officine.

3. Les différents troubles psychiatriques et leurs prises en charge

3.1. Les troubles dépressifs

3.1.1. Définition et physiopathologie

La dépression est une pathologie résultant d’un déficit dans les neurotransmissions sérotoninergiques, adrénergiques ainsi que dopaminergiques. Les neurotransmetteurs concernés sont impliqués dans le fonctionnement normal du cerveau, notamment dans le sommeil, l’appétit, l’humeur ou encore la motivation. Une altération du fonctionnement de ces transmissions explique donc les symptômes de la dépression (19).

Le terme « dépression » est souvent associé à la « déprime », à la notion d’« épisode dépressif majeur » ou encore d’« épisode dépressif caractérisé ». D’après la classification du DSM-5 (de l’anglais DSM pour Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) publié par l’Association Américaine de psychiatrie (American Psychiatric Association), le terme « dépression » correspond à l’épisode dépressif caractérisé (anciennement « épisode dépressif majeur »). Cette classification a été publiée en 2013. (20)

Un épisode dépressif caractérisé se traduit par une combinaison de symptômes, provoquant une souffrance personnelle, une altération de la qualité de la vie, une augmentation du taux de mortalité ou encore une aggravation du pronostic d’autres maladies.

Parmi les symptômes, sont principalement retrouvés :

- Des symptômes comportementaux : tristesse, pleurs, anhédonie, adynamie physique et intellectuelle, idées morbides voire suicidaires, désertion sociale, résignation.
- Des symptômes cognitifs : problèmes de concentration, troubles de la mémoire.
- Des symptômes végétatifs : troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), troubles de l’appétit, troubles de la libido.
- Des symptômes somatiques : céphalées, douleur épigastrique, tensions musculaires.

3.1.2. Épidémiologie

Force est de constater que le nombre de patients se présentant au comptoir avec une ordonnance pour des médicaments antidépresseurs est en constante augmentation. La récente crise sanitaire mondiale n'a fait qu'aggraver une situation déjà préoccupante : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les cas d'anxiété et de dépression sont en hausse de 25% dans le monde en raison de la pandémie (21).

D'après Santé Publique France (SPF), environ 1 personne sur 10 a vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois. De plus, d'après le baromètre 2017 publié par cette même entité, la prévalence de ce trouble atteint les 10% dans la population des 18 à 75 ans, touchant 2 fois plus les femmes que les hommes (22). L'INSERM estime quant à elle qu'1 personne sur 5 a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie (23). L'OMS évalue à 5% le nombre d'adultes souffrant de ce trouble mental dans le monde (24).

3.1.3. Prise en charge pharmacologique : les antidépresseurs

Les antidépresseurs ont été découverts assez récemment puisqu'il s'agit d'une découverte du XXIème siècle. En effet, la découverte des premiers antidépresseurs remonte à 1957 (25) avec l'apparition de l'iproniazide et de l'imipramine.

Dans l'ordre de mise sur le marché, il y a tout d'abord les imipraminiques dont le chef de file est l'imipramine, puis les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine puis les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. (26)

Les différentes classes et les molécules en faisant partie seront développées de manière globale dans la suite de ce travail.

3.1.3.1. Les imipraminiques tricycliques ou apparentés

Dans la classe des antidépresseurs imipraminiques se retrouvent la clomipramine (Anafranil[®]), l'imipramine (Tofranil[®]), la trimipramine (Surmontil[®]), l'amitriptyline (Laroxyl[®], Elavil[®]), la doxépine (Quitaxon[®]), la dosulepine (Prothiaden[®]), la maprotiline (Ludiomil[®]) ou encore l'amoxapine (Défanyl[®]).

L'amoxapine (Défanyl[®]) n'est cependant plus commercialisé depuis le 31/12/2022 (26).

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, les antidépresseurs tricycliques (ou apparentés) sont des psychotropes qui vont agir grâce à une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette inhibition a lieu en présynaptique, ce qui permet d'augmenter la

concentration de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique et ainsi de favoriser la transmission synaptique.

L'effet inhibiteur est perceptible au bout de 2 à 3 semaines (28), ce qui représente le temps nécessaire pour observer un effet thérapeutique et donc un effet pour le patient traité.

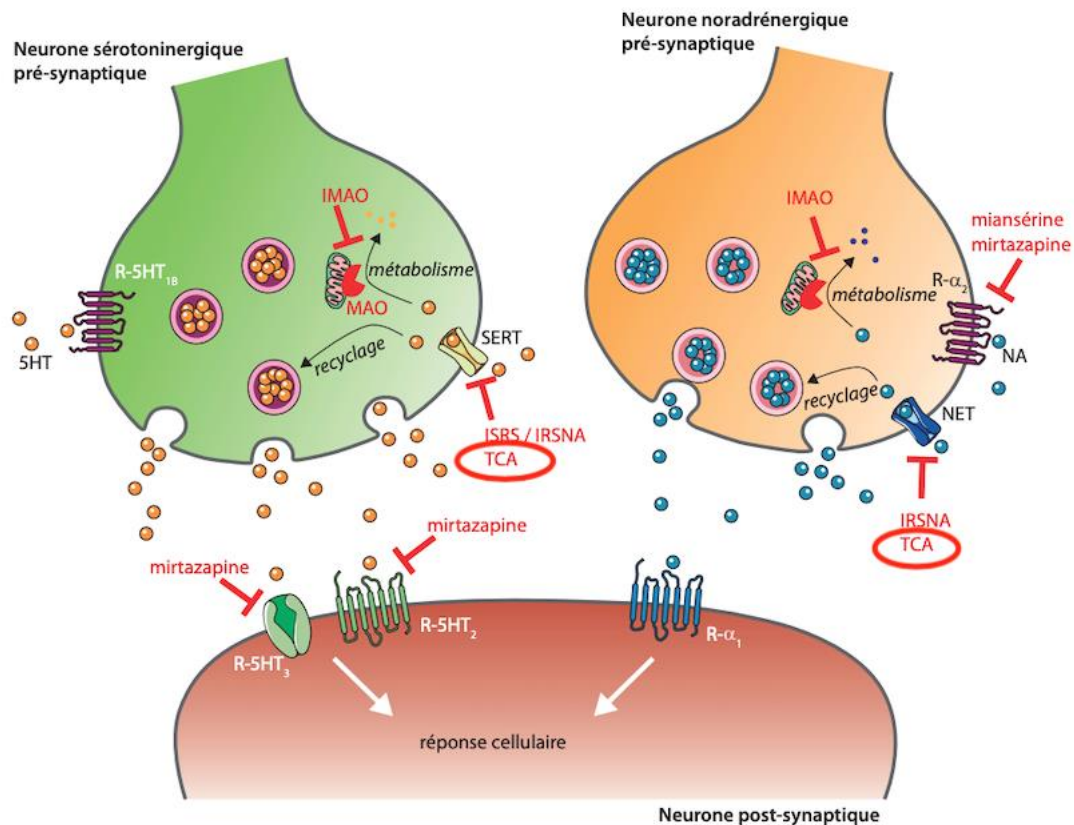


Figure 1 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des antidépresseurs tricycliques (29)

Concernant les propriétés pharmacologiques, il est fait mention de molécules thymoanaleptiques, c'est-à-dire de molécules stimulantes de l'humeur. Cette propriété permet donc de jouer sur l'un des symptômes de la dépression que peut être la tristesse pathologique.

Ce sont des molécules qui présentent une absorption digestive rapide. Elles présentent également un effet de premier passage hépatique important entraînant donc une biodisponibilité de la molécule assez faible (au travers de la production de métabolites actifs ou inactifs). L'élimination de ces molécules est quant à elle principalement urinaire.

Effets indésirables :

Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques peuvent être expliqués par des effets atropiniques périphériques et centraux, mais également des effets neuropsychiques notamment par un blocage des récepteurs α_1 (centraux et périphériques) (28).

Parmi les effets indésirables notables de cette classe, sont retrouvés principalement des troubles digestifs avec une possible constipation, de rétention urinaire ou encore de sécheresse buccale.

Les patients peuvent également ressentir une sédation, des troubles de la conduction (tachycardie) ou encore des dysfonctions érectiles.

Les molécules présentent également des toxicités, pouvant conduire à des convulsions, des troubles du rythme ou encore une dépression respiratoire en cas de surdosage aigu (30). Il faudra donc être particulièrement vigilant quant à l'apparition de signes atropiniques, pouvant être la conséquence d'un surdosage.

Précautions d'emploi :

Cette classe d'antidépresseurs est contre-indiquée (30) en cas :

- d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)
- de glaucome à angle fermé
- de cardiopathies, notamment en cas d'infarctus du myocarde (IDM) récent
- de présence d'autres traitements comme d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, d'oxitriptan ou encore de brimonidine.

L'oxitriptan (Levotonine[®]) étant un précurseur de la sérotonine, l'association entre un imipraminique et cette molécule pourrait entraîner l'apparition d'un syndrome sérotoninergique se manifestant par de la diarrhée, une tachycardie ou encore des sueurs et des tremblements (31).

3.1.3.2. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Dans la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) se retrouvent la fluoxétine (Prozac[®]), la fluvoxamine (Floxyfral[®]), la paroxétine (Deroxat[®], Divarius[®]), la sertraline (Zoloft[®]), la vortioxétine (Brintellix[®]), le citalopram (Seropram[®]) ou encore l'escitalopram (Seroplex[®]).

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, ce sont des molécules qui vont agir uniquement sur les transmissions sérotoninergiques : ce sont des molécules qui vont agir par inhibition sélective de la recapture de la sérotonine. Elles permettent donc d'augmenter la concentration de sérotonine dans la fente synaptique.

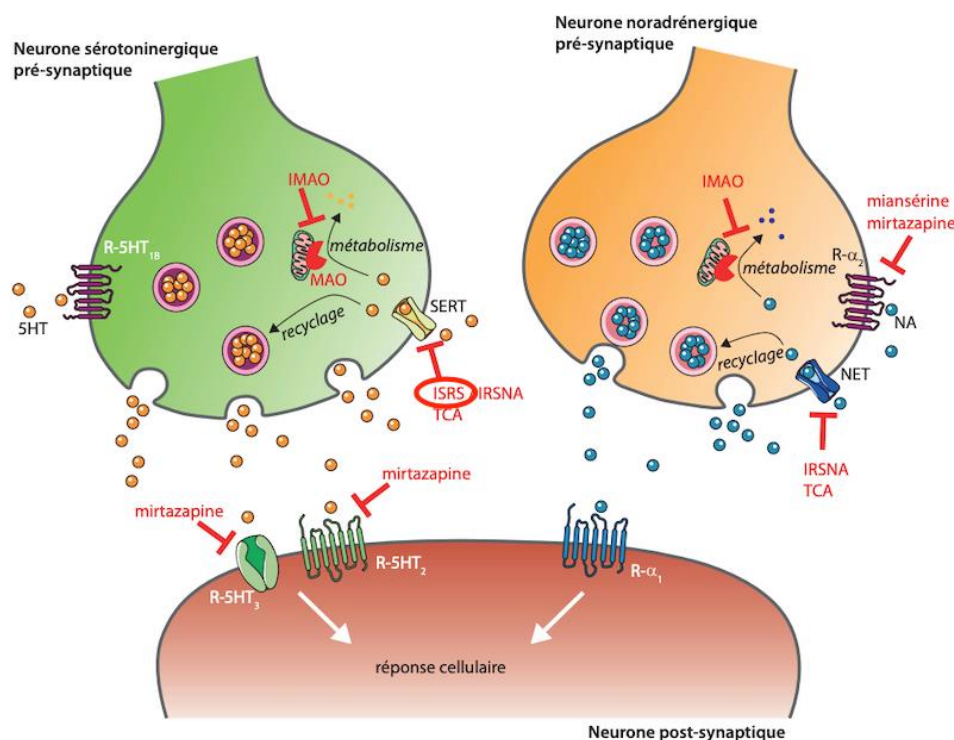


Figure 2 : Mécanisme d'action et cible pharmacologique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (29)

La particularité de cette classe d'antidépresseurs est le délai d'action de celle-ci : il faut compter un délai de 2 à 4 semaines pour observer l'effet *via* l'antagonisme vis-à-vis des récepteurs 5-HT₂ (28).

Concernant les propriétés pharmacologiques, comme pour les tricycliques, il s'agit aussi de molécules thymoanaleptiques. Le métabolisme de ces molécules est principalement hépatique avec un effet de premier passage hépatique et la transformation en métabolites actifs. L'élimination est quant à elle majoritairement urinaire.

Du fait de l'action sur les transmissions sérotoninergiques uniquement, ces molécules ne présentent pas d'effets atropiniques et présentent moins de cardiotoxicité par rapport à la précédente classe que sont les imipraminiques.

Effets indésirables :

Parmi les principaux effets indésirables peuvent être retrouvés des troubles digestifs avec des nausées et des vomissements notamment en début de traitement. Il est également fréquent de rencontrer des hyponatrémies par sécrétion inappropriée d'ADH (hormone anti-diurétique), des convulsions, de la somnolence, des insomnies, des céphalées (28) (32).

Certaines molécules présentent des effets indésirables : par exemple, le citalopram et l'escitalopram présentent des effets indésirables cardiaques puisque ce sont des molécules pouvant provoquer des troubles du rythme avec un allongement de l'intervalle QT.

En cas de surdosage, le risque principal est l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. L'apparition de ce syndrome conduira à l'arrêt immédiat du traitement.

Précautions d'emploi :

Les molécules de cette classe médicamenteuse sont contre-indiquées (32) en cas :

- d'utilisation concomitante d'un IMAO irréversible (risque de syndrome sérotoninergique) ;
- d'insuffisance rénale sévère (citalopram, escitalopram) ;
- d'allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT, ou en cas d'utilisation concomitante d'un autre médicament risquant d'allonger l'intervalle QT.

La fluoxétine et la paroxétine sont de puissants inhibiteurs enzymatiques, ce qui peut provoquer des problèmes en cas d'association avec des médicaments métabolisés par les cytochromes P-450. Par exemple, la fluoxétine et la paroxétine sont de puissants inhibiteurs du cytochrome 2D6, responsable du métabolisme du tamoxifène, du métoprolol, de la flécaïnide ou encore du propafénone (33).

En prenant l'exemple du métoprolol, il s'agit d'un β -bloquant indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En utilisant un inhibiteur enzymatique de manière concomitante à ce traitement, la concentration de métoprolol va se retrouver augmentée, provoquant un risque de majoration des effets de cette molécule et notamment de bradycardie excessive dans ce cas.

3.1.3.3. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Dans la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline se retrouvent la duloxétine (Cymbalta[®]), le milnacipran (Ixel[®]) ainsi que la venlafaxine (Effexor[®]).

Mécanisme d'action :

Comme le nom de la classe l'indique, ce sont des antidépresseurs qui vont présenter des propriétés sur les transmissions sérotoninergiques ainsi que noradrénergiques.

Ce sont des molécules qui vont agir sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ce qui permet d'augmenter la concentration de ces deux neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

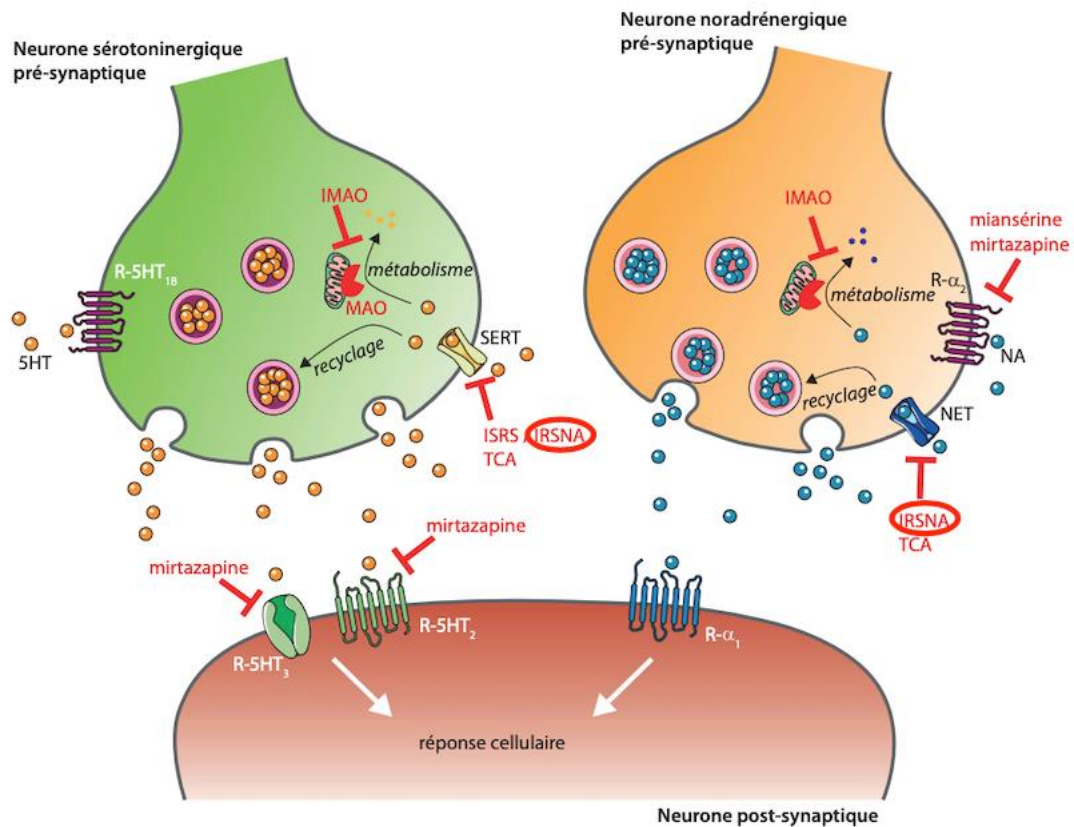


Figure 3 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (29)

En termes de propriétés pharmacologiques, la duloxétine et le milnacipran vont avoir une absorption digestive comprise entre 50% (duloxétine) et 85% (milnacipran). Au niveau de la liaison aux protéines plasmatiques, elle va être comprise entre 13% (pour le milnacipran, plus ou moins 30% pour la venlafaxine) et 95% (pour la duloxétine), ce qui va influencer sur les posologies des molécules employées dans les traitements. (34)

La forme libre est la seule qui est active de manière pharmacologique. Cependant, il existe un équilibre réversible entre la forme libre et la forme liée. Plus le principe actif se lie aux protéines plasmatiques, moins la forme libre est importante et plus la posologie doit être augmentée. Cependant, il faudra être vigilant quant au risque majoré de survenue d'effets indésirables. (35)

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables sont retrouvés des effets noradrénergiques périphériques avec notamment de l'hypertension artérielle. Étant donné les effets sérotoninergiques périphériques, il est également possible pour les patients d'avoir des nausées et des vomissements. Il est aussi possible de ressentir des vertiges, des céphalées, une hypersudation ou encore un effet sédatif (28) (34).

Il existe un syndrome de sevrage avec ces molécules, ce qui implique que l'arrêt devra être progressif : il devra se faire sur 1 à 2 semaines. Ce syndrome de sevrage peut se manifester par des paresthésies, c'est-à-dire par une sensation de fourmillement, de picotement ou encore d'engourdissement notamment dans les extrémités (36), ou encore par des vertiges.

Précautions d'emploi :

Ces molécules sont contre-indiquées (28) (34) en cas de :

- d'utilisation concomitante d'un IMAO à cause du risque de syndrome sérotoninergique. Cette contre-indication entraîne le recours à un intervalle de 15 jours pour un passage de l'IMAO vers un IRSNA ou de 5 à 7 jours pour le passage d'un IRSNA à un IMAO).
- pour le milnacipran : l'utilisation est contre-indiquée si présence de digitaliques, d'iproniazide ou encore de triptans dans le traitement de la personne.
- pour la duloxétine : l'utilisation est contre-indiquée si présence de fluvoxamine, ce ciprofloxacine ou encore d'enoxacine, tous les trois inhibiteurs du CYP1A2 (37), cytochrome impliqué dans le métabolisme de la duloxétine. L'utilisation concomitante de ces molécules pourrait provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de la duloxétine et ainsi provoquer des effets indésirables.
- pour la venlafaxine : l'utilisation est contre-indiquée si le patient est traité par des triptans. Il y a également des associations déconseillées, notamment avec l'adrénaline et la noradrénaline ou encore des antidépresseurs sérotoninergiques. L'association est également déconseillée avec la cimétidine, la clonidine, l'entacapone ou encore le tramadol.

3.1.3.4. Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (IMAO)

Dans la classe médicamenteuse que constituent les inhibiteurs de la mono amine oxydase, deux sous catégories seront distinguées :

- les IMAO non sélectif et irréversible : c'est dans cette sous-catégorie qu'est classifiée l'iproniazide (Marsilid[®]) ;
- les IMAO sélectifs de type A et réversible : c'est dans cette sous-catégorie qu'est classifiée la moclobémide (Moclamine[®]).

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, ces molécules vont agir via une inhibition de la monoamine-oxydase de type A et de la monoamine-oxydase de type B. Les IMAO sélectifs de type A ont pour caractéristique d'inhiber sélectivement la monoamine-oxydase de type A.

Ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme de noradrénaline et de la sérotonine pour la monoamine-oxydase A ; dans le métabolisme de la dopamine pour la monoamine-oxydase B.

En inhibant ces enzymes, la dégradation des neurotransmetteurs cités ci-dessus (à savoir dopamine, noradrénaline et sérotonine) est empêchée, ce qui permet d'augmenter les concentrations de ces derniers dans les neurones pré-synaptique, entraînant ainsi une libération accentuée dans la fente synaptique et donc une meilleure réponse cellulaire in fine (38).

La monoamine oxydase de type A est également impliquée dans le métabolisme de la tyramine, retrouvé dans de nombreux aliments / boissons, comme dans le chocolat ou le fromage par exemple (39). C'est ce qui va conduire à de nombreuses précautions d'emploi, qui seront exposées plus tard.

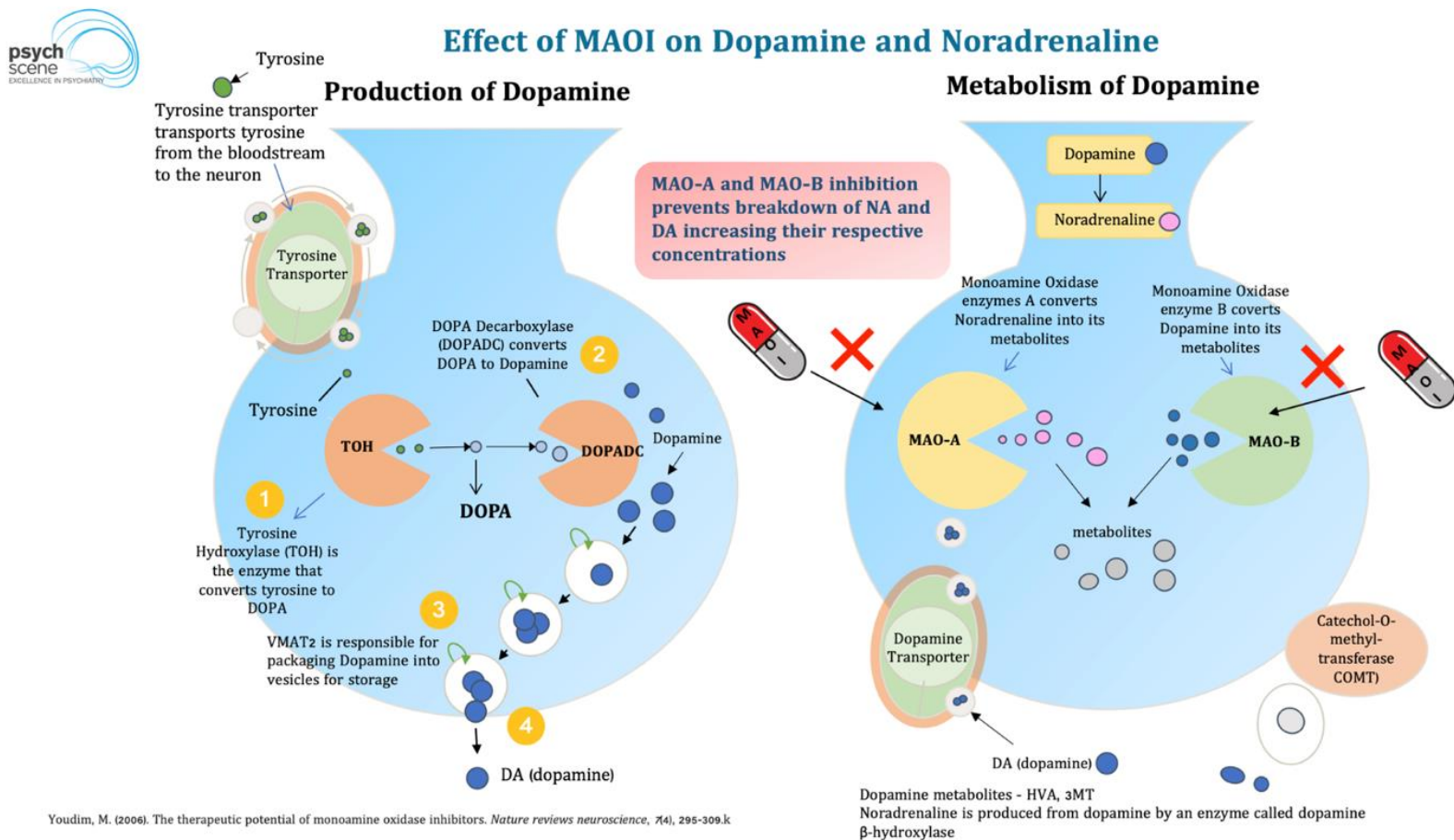


Figure 4 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des inhibiteurs de la mono amine oxydase (40)

Concernant les propriétés pharmacocinétiques, ce sont des molécules qui vont présenter un métabolisme principalement hépatique. Cette propriété pharmacocinétique explique la nécessité d'adapter les doses de moclobémide lorsque le patient présente une insuffisance hépatique. Quant à l'iproniazide, l'insuffisance hépatique constitue une contre-indication à l'utilisation de cette molécule.

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables communs (41) (42) sont retrouvés des insomnies, des céphalées ou encore une sécheresse buccale. Il est également mentionné la notion d'hypotension orthostatique pour ces 2 molécules, ou encore de crise hypertensive en cas d'association avec d'autres molécules.

Précautions d'emploi :

Ces deux molécules vont, comme beaucoup de molécules, présenter des contre-indications, notamment (28) (41) (42) :

- en cas de grossesse et d'allaitement ;
- en cas de présence d'autres molécules telles que la carbamazépine, la midodrine ou encore la brimonidine. C'est aussi le cas lors d'association avec du tramadol, de la péthidine ou encore du dextrométhorphan à cause du risque de syndrome sérotoninergique ;

- l'iproniazide est contre-indiqué lors d'une alimentation avec des produits riches en tyramine, comme le fromage, la bière ou le chocolat par exemple, en raison du risque de crise hypertensive. Cet effet indésirable porte le nom de « cheese effect », résultant de l'interaction entre l'IMAO et la tyramine.

Il existe également des précautions particulières, notamment avec l'iproniazide en cas d'anesthésie générale. En effet, un arrêt du traitement par iproniazide devra être effectué 15 jours avant l'anesthésie, en raison de sa durée d'action considérée comme très longue (43).

Les interactions médicamenteuses étant très nombreuses avec ces deux molécules, il est important d'avoir un suivi de ces patients et d'avoir un regard sur les différents traitements au comptoir.

3.1.3.5. Les antidépresseurs « atypiques »

Cette classe d'antidépresseurs regroupe 4 molécules, à savoir l'agomélatine (Valdoxan[®]), la miansérine (Athymil[®]), la mirtazapine (Norset[®]) ou encore la tianeptine (Stablon[®]). Étant donné les différents mécanismes d'action de ces molécules, elles seront présentées l'une après l'autre.

3.1.3.5.1. L'agomélatine (Valdoxan[®])

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, il s'agit d'un antidépresseur dit mélatoninergique, c'est-à-dire qui va agir sur les récepteurs de la mélatonine, à savoir les récepteurs MT1 et MT2. Cette molécule va également agir *via* une action antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} (44).

Étant donné la propriété agoniste sur les récepteurs de la mélatonine, c'est une molécule présentant une action le cycle du sommeil, permettant notamment d'améliorer l'endormissement et donc la qualité du sommeil du patient (45).

À propos des propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule dont la biodisponibilité est considérée comme faible, à savoir moins de 5%. C'est une molécule absorbée rapidement et de manière importante par l'organisme après une administration par voie orale. Son métabolisme est quant à lui hépatique, principalement par le CYP1A2. L'élimination sera quant à elle urinaire, surtout sous la forme de métabolites, la demi-vie étant d'environ 1 à 2 heures (44) (45).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, les patients peuvent ressentir des céphalées, des vertiges, des insomnies ou encore de la somnolence. Des désordres digestifs peuvent aussi arriver, notamment des diarrhées, de la constipation ou encore des douleurs abdominales. Il est également rapporté une augmentation des enzymes hépatiques, notamment des transaminases (44) (45).

Précautions d'emploi :

Étant donné le risque au niveau hépatique pour les patients, il s'agit d'un traitement nécessitant une surveillance particulière.

En effet, « des précautions doivent être prises avant l'instauration du traitement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de leur traitement, et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou recevant un traitement concomitant exposant à un risque d'atteinte hépatique » (44).

Ce contrôle devra être effectué à l'instauration du traitement, puis au bout de 3, 6, 12 et 24 semaines, soit sur 6 mois de traitement. Le traitement devra être suspendu si la valeur biologique des transaminases est supérieure à 3 fois la normale.

3.1.3.5.2. La miansérine (Athymil[®])

L'Athymil[®] est un princeps qui n'est plus commercialisé. En effet, seule la molécule générique est disponible sur le marché, à différents dosages et selon différents laboratoires en fonction des génériques.

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, il s'agit d'une molécule possédant des propriétés antagonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques pré-synaptiques et des récepteurs sérotoninergiques, à savoir les récepteurs 5-HT₂ et 5-HT₃. L'action antagoniste sur les récepteurs adrénergiques permet une augmentation de la concentration en noradrénaline, et donc d'améliorer la neurotransmission défaillante dans la physiologie de la dépression.

Il s'agit d'une molécule qui va présenter des propriétés sédatives et anxiolytiques.

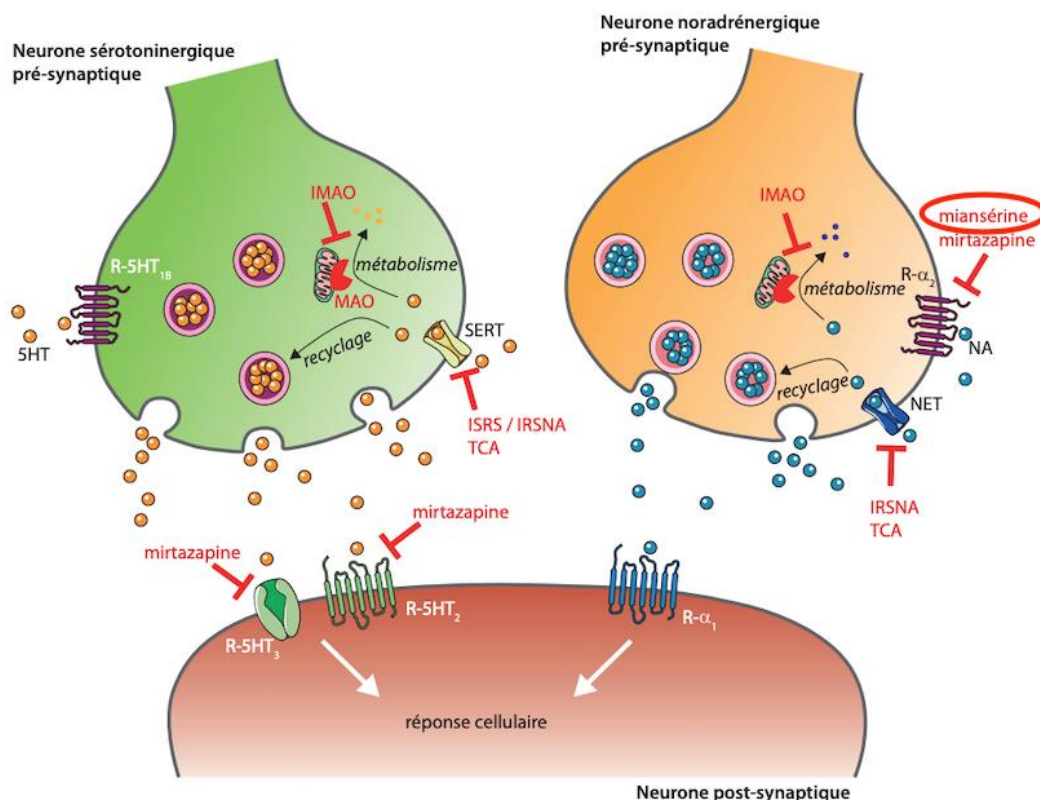


Figure 5 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la miansérine (29)

À propos des propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule présentant une biodisponibilité moyenne, à savoir d'environ 20 à 30%. L'absorption digestive est rapide et le métabolisme est également hépatique, comme pour l'agomélatine. L'élimination est cette fois mixte, c'est-à-dire urinaire et fécale, bien qu'elle soit majoritairement urinaire. La demi-vie est ici d'environ 17 heures (28) (46) (47).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables de la miansérine, les patients peuvent ressentir une levée de l'inhibition psychomotrice, de la somnolence, une prise de poids ou encore des troubles digestifs.

Au niveau biologique, il est également possible d'observer des anomalies hépatiques ainsi qu'une agranulocytose, notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans et lors du premier mois de traitement (46). C'est ainsi qu'« un contrôle de l'hémogramme est (...) recommandé, notamment lorsque le malade présente une fièvre, une angine ou d'autres signes d'infection ».

Précautions d'emploi :

Étant donné le risque de levée de l'inhibition psychomotrice, il faut être particulièrement vigilant chez les patients à risque suicidaire.

Étant une molécule provoquant une libération de noradrénaline et de sérotonine, une précaution devra être observée en cas d'association avec un ISRS ou avec un IRSNA.

En cas de traitement concomitant pour une épilepsie, il faut être vigilant notamment avec les inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine ou la phénytoïne. En effet, l'association

pourrait provoquer une diminution du taux plasmatique de miansérine et donc d'une diminution de l'efficacité du traitement (47).

3.1.3.5.3. La mirtazapine (Norset ®)

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, il s'agit d'une molécule qui va agir de manière similaire à la miansérine avec une action antagoniste sur les récepteurs alpha-adrénergiques pré-synaptiques, et notamment les récepteurs α_2 adrénergiques. Cela permet ainsi d'améliorer la neurotransmission noradrénergique, ainsi que la neurotransmission sérotoninergique via une stimulation des récepteurs α_1 -adrénergiques présents sur les neurones sérotoninergiques (48) .

Pour les transmissions sérotoninergiques, il s'agit notamment des récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂ et 5-HT₃, par un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT₁ et un effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ notamment de type A et C, ainsi que sur les récepteurs 5-HT₃.

Ces récepteurs sont des cibles majeures car ceux-ci sont impliqués dans la régulation des fonctions impliquées dans les troubles dépressifs (figure 6) :

- Les récepteurs 5-HT_{1A} sont impliqués dans la mémoire et l'humeur ;
- Les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} sont impliqués dans la cognition et l'anhédonie ;
- Les récepteurs 5-HT₃ sont impliqués dans l'anxiété et l'impulsivité.

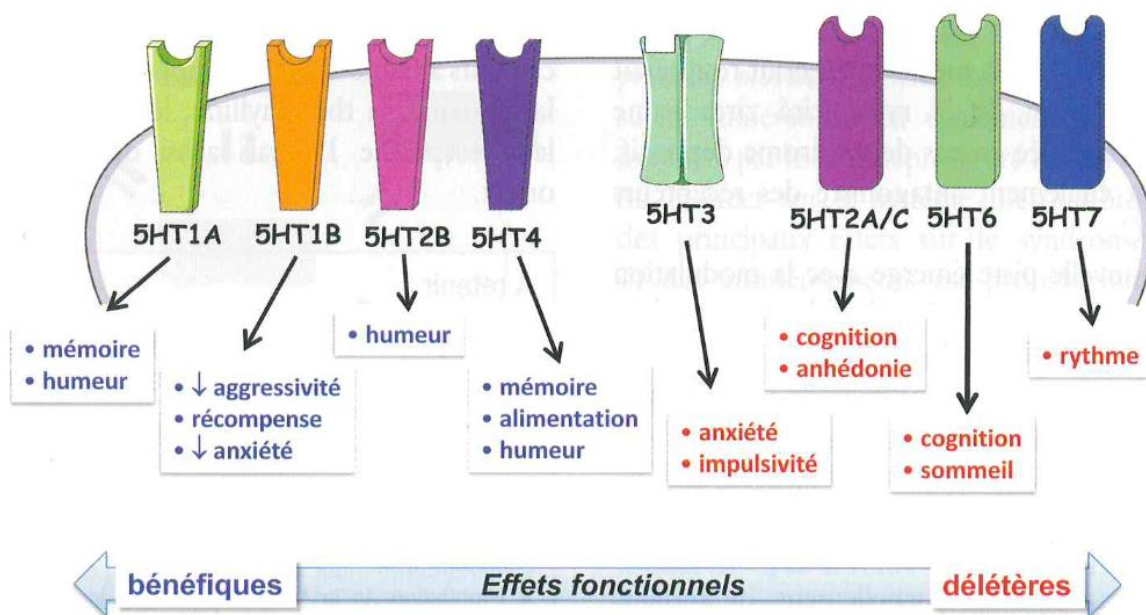


Figure 6 : "Récepteurs sérotoninergiques et régulation des fonctions impliquées dans la dépression" (48)

Enfin, une action antagoniste sur les récepteurs histaminiques H₁ permet d'expliquer les propriétés sédatives de cette molécule (49).

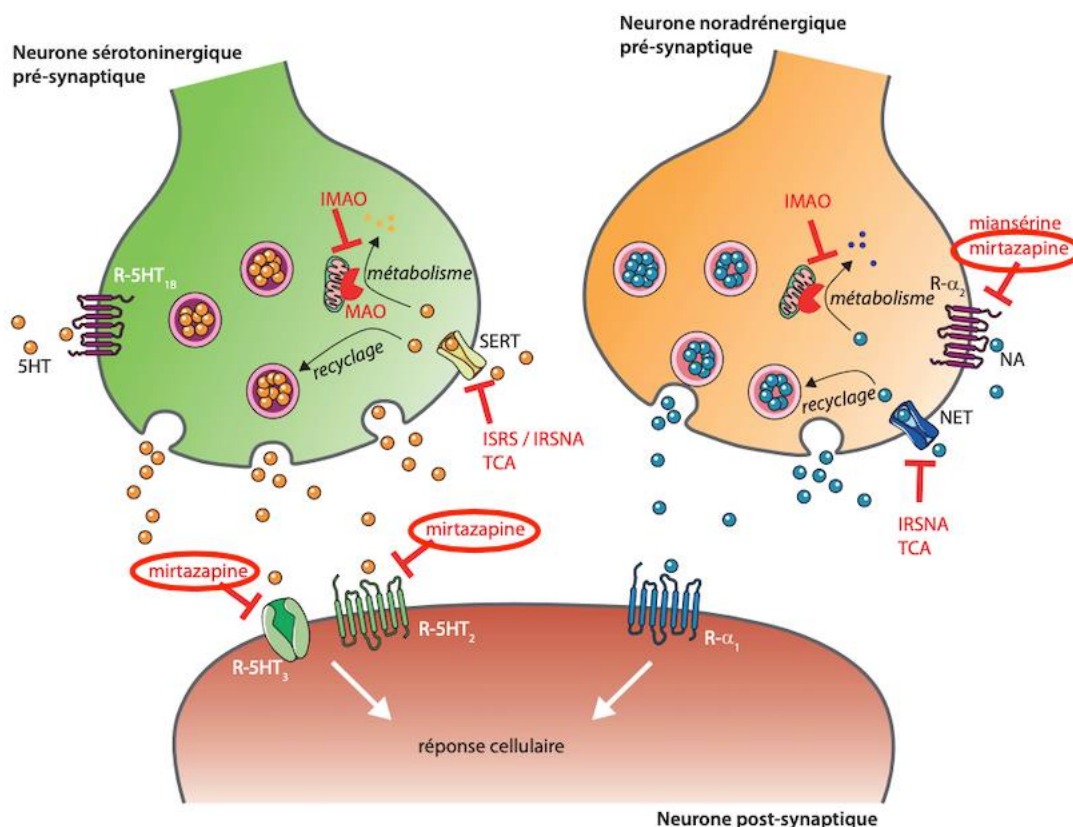


Figure 7 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la mirtazapine (29)

À propos des propriétés pharmacocinétiques, c'est une molécule qui va également présenter une absorption rapide, sa biodisponibilité étant d'environ 50%. Le métabolisme est quant à lui principalement hépatique, avec une influence des CYP2D6, 1A2 et 3A4. Enfin, l'élimination est mixte, comme la miansérine, à savoir urinaire et fécale, la demi-vie étant comprise entre 20 et 40 heures (28) (49) (50).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables imputables à cette molécule sont retrouvés la somnolence, une augmentation de l'appétit et une prise de poids, de la confusion, de l'anxiété, des insomnies, des sensations vertigineuses ou encore une sécheresse de la bouche. Il est également possible de ressentir des troubles digestifs, tels que des nausées, des diarrhées, des vomissements ou encore de la constipation (49).

Des cas d'affections hématologiques et du système lymphatique sont également mentionnés dans les effets indésirables recensés par le VIDAL, notamment au niveau de la lignée granulocytaire ainsi que sur les éosinophiles.

Précautions d'emploi :

À l'image de la miansérine, la mirtazapine est également une molécule qui possède des propriétés sédatives. Une vigilance particulière devra donc être portée sur la consommation concomitante d'alcool, qui pourrait majorer cet effet sédatif. De plus, pour les mêmes raisons que pour la miansérine, une précaution doit être observée en cas d'association avec un ISRS ou avec un IRSNA.

Étant donné le risque de levée de l'inhibition psychomotrice, il faut être particulièrement vigilant chez les patients à risque suicidaire.

En cas de traitement concomitant pour une épilepsie, une surveillance devra être effectuée quant aux crises : le traitement sera modifié ou suspendu en fonction de l'apparition ou d'une fréquence plus importante des crises.

3.1.3.5.4. La tianeptine (Stablon ®)

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, il s'agit d'une molécule inductrice de la recapture pré-synaptique de la sérotonine. L'action est réalisée grâce à l'augmentation de l'activité des cellules pyramidales de l'hippocampe, et du taux de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe (51).

À propos des propriétés pharmacocinétiques, c'est une fois de plus une molécule possédant une absorption rapide. Le métabolisme est majoritairement hépatique, sans implication des cytochromes. L'élimination est quant à elle majoritairement urinaire, sous forme de métabolites, la demi-vie étant d'environ 2h30 (52).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables recensés pour la tianeptine sont retrouvés des cas d'anorexie, de cauchemars, d'insomnie, de somnolence, de céphalées, d'asthénie, de troubles cardiaques (tachycardie, douleur thoracique), de bouffées de chaleur, de dyspnée ou encore de troubles digestifs (nausées, vomissements, flatulences) (53).

Précautions d'emploi :

Une surveillance particulière devra être réalisée pour les patients présentant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool. Il faut informer les patients du risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement, la posologie étant réduite petit à petit sur une période de 1 à 2 semaines.

Si le patient traité par du Stablon ® doit subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement devra être arrêté 24 à 48 h avant l'intervention, en accord avec les médecins du patient et notamment l'anesthésiste (53).

Enfin, s'agissant d'une molécule relevant du régime des assimilés stupéfiants, des modalités particulières sont nécessaires à sa délivrance (54) :

- la prescription est limitée à 28 jours ;
- l'ordonnance doit être sécurisée, c'est-à-dire sur un papier filigrané blanc, avec mentions pré-imprimées en bleu, un numéro de lot et un carré en micro-lettres en bas à droite de l'ordonnance (55) ;
- l'ordonnance peut être rédigée par tout prescripteur ;
- l'ordonnance doit être présentée dans les 3 mois suivant son édition, et sera délivrée en intégralité si elle est présentée dans ce délai (pas de délai de carence pour les assimilés stupéfiants) ;
- le renouvellement ainsi que le chevauchement sont interdits.

3.2. Les troubles anxieux

3.2.1. Définition et physiopathologie

D'après le DSM-V, « les troubles anxieux regroupent des troubles qui partagent les caractéristiques d'une peur et d'une anxiété excessives et des perturbations comportementales qui leur sont apparentées. » (20). L'anxiété est quant à elle définie comme « l'anticipation d'une menace future », contrairement à la peur définie comme « la réponse émotionnelle à une menace imminente réelle ou perçue ».

Comme pour la dépression, il n'est pas rare d'entendre des personnes dire présenter des troubles anxieux (ou de l'anxiété). Les troubles anxieux sont caractérisés comme tels à partir du moment où « les symptômes persistent pendant au moins six mois et entravent le fonctionnement de la vie quotidienne » (56).

Parmi les troubles anxieux, plusieurs grands troubles sont répertoriés :

- **Les troubles paniques** : ce sont des troubles qui se traduisent par des crises anxieuses soudaines, violentes et imprévisibles, sans déclencheur identifié. Ces crises sont accompagnées par des manifestations somatiques intenses, conduisant au développement de conduites d'évitement de toutes les situations que le patient croit associées à ces crises de paniques. Selon le DSM-V (20), « une attaque de panique est une montée brusque de crainte ou de malaise intense qui atteint son acmé en quelques minutes ».
- **Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC)** : ces troubles sont définis comme une peur exagérée de provoquer un événement indésirable si un certain rituel n'est pas exécuté. Ce sont des idées fixes obsédantes et persistantes contre la volonté du patient, par exemple : en cas de doute à la réalisation d'une tâche comme fermer une porte à clé, le TOC va se manifester par un besoin obsessionnel de vérifier que la porte est bien fermée.
- **Les troubles phobiques** : ce sont des troubles qui vont se traduire par une peur excessive, irrationnelle et persistante vis-à-vis d'un objet ou d'une situation particulière, également associés à des manifestations somatiques conduisant à des conduites d'évitement. Dans cette « sous-catégorie » de troubles anxieux sont identifiés d'autres troubles, notamment le trouble d'anxiété sociale (anciennement appelé « phobie sociale ») où les sources de stress peuvent être d'être ou de manger en public ou bien de faire un discours par exemple.
- **Les syndromes post-traumatiques** : le syndrome de stress post-traumatique se traduit par une réaction émotionnelle chronique déclenchée par une situation extrême durant laquelle la vie du sujet a été mise en jeu ou perçue comme tel, pouvant intervenir immédiatement ou avec une latence pouvant aller jusqu'à plusieurs années. En termes

de symptômes seront retrouvés une reviviscence du drame tels que des cauchemars, des souvenirs ou des hallucinations ; une hypervigilance permanente avec des insomnies, des troubles de la concentration ou encore des sursauts ; des comportements d'évitement associés au traumatisme.

- **L'anxiété généralisée** : il s'agit d'un trouble se traduisant par une inquiétude chronique, injustifiée et permanente, durant depuis au moins six mois. Toujours d'après le DSM-V, « la caractéristique essentielle de l'anxiété généralisée est une anxiété et des soucis excessifs (attente avec appréhension) concernant plusieurs événements ou activités. [...] Le sujet éprouve de la difficulté à contrôler ses préoccupations et à empêcher les pensées inquiétantes d'interférer avec l'attention portée aux tâches en cours. » (20). De manière globale, elle est fréquemment associée aux quatre types de troubles cités ci-dessus.

Comme vu à l'instant, les symptômes vont varier en fonction du type de trouble anxieux dont souffre le patient mais il n'est pas rare que ces troubles anxieux s'entrecroisent et provoquent ainsi une anxiété généralisée. À propos de l'attaque de panique décrite dans les troubles paniques, le DSM-V fait mention que celle-ci n'est pas spécifique aux troubles paniques. Il est également possible de la retrouver dans n'importe quel trouble anxieux et dans n'importe quel trouble mental de manière générale (20).

Au niveau physiopathologique, ce sont des troubles où différentes structures cérébrales vont se retrouver impliquées. En effet, le système limbique est impliqué avec l'amygdale et l'hippocampe, ainsi que le cortex préfrontal (57). C'est ce système limbique qui est impliqué dans la gestion des émotions.

Les neurotransmissions impliquées dans ce mécanisme sont le glutamate et le GABA, eux-mêmes contrôlés par la noradrénaline, la sérotonine, l'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) ou encore la dopamine. Un déséquilibre entre le glutamate et le GABA sera à l'origine de l'apparition de l'anxiété. L'anxiété serait ainsi causée par un contrôle absent ou inadapté par le cortex préfrontal, provoquant une diminution de l'inhibition par les neurones inhibiteurs GABAergiques favorisant ainsi la neurotransmission excitatrice entre les deux parties de l'amygdale, et donc l'anxiété (58).

3.2.2. Épidémiologie

D'après le DSM-V, « de nombreux troubles anxieux se développent dans l'enfance et tendent à persister lorsqu'ils ne sont pas traités. » (20). En effet, le dernier rapport du Haut Conseil de la Famille, de l'Enfance et de l'Âge (HCFEA) fait état d'une augmentation considérable de la consommation de psychostimulants, d'hypnotiques ou encore de sédatifs, dans la population pédiatrique (entre 0 et 19 ans), sur la période 2014-2021 : « + 78,07 % pour les psychostimulants ; + 155,48 % pour les hypnotiques et sédatifs ». Dans ce même rapport, il est

fait mention que pour l'année 2021, cette augmentation est de « +16% pour les anxiolytiques ; de +224% pour les hypnotiques. » (59).

D'après un rapport publié par la HAS en 2007, 15% des adultes âgés de 18 à 65 ans souffriraient de troubles anxieux sévères sur une année donnée, et 21% de cette même classe populationnelle en présenteraient au cours de leur vie (60).

Santé Publique France estime quant à elle, dans son dossier thématique consacré à la dépression et à l'anxiété, que 284 millions de personnes seraient atteintes de troubles anxieux dans le monde (56).

Toujours d'après le DSM-V, « la plupart apparaissent plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (ratio approximatif de 2/1). » (20).

3.2.3. Prise en charge pharmacologique : les anxiolytiques et les hypnotiques

3.2.3.1. Les antidépresseurs

Étant donné les mécanismes physiopathologiques évoqués ci-dessus, il est compréhensible que des molécules antidépresseurs puissent avoir une action sur le traitement des troubles anxieux, notamment pour les antidépresseurs ayant une action sur les transmissions sérotoninergiques.

Toutes les molécules précédemment décrites ne seront pas revues en détail dans cette partie.

Ainsi, seront retrouvés dans le traitement des troubles anxieux (28) (58):

- Certains ISRS : le citalopram (Seropram[®]), l'escitalopram (Seroplex[®]), la fluoxétine (Prozac[®]), la fluvoxamine (Floxyfral[®]), la paroxétine (Deroxat[®]) ou la sertraline (Zoloft[®]) ;
- Certains IRSNA : la duloxétine (Cymbalta[®]) ou la venlafaxine (Effexor[®]) ;
- Certains tricycliques : la clomipramine (Anafranil[®]).

3.2.3.2. Les benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines (BZD) ont été découvertes dans les années 1960, avec comme chefs de file la chlordiazépoxide (Librium[®]) et le diazépam (Valium[®]). C'est en 1960 que la chlordiazépoxide devient un médicament (commercialisé à l'époque sous le nom de marque Librium[®]), le diazépam sera quant à lui lancé en 1963 (61). Le Librium[®] n'est pas commercialisé en France, il existe cependant un médicament dénommé Librax[®], contenant de la chlordiazépoxide et du clidinium, indiqué selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le « traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes s'accompagnant de troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique » (62).

En termes de propriétés pharmacologiques, les BZD sont des molécules qui vont présenter :

- Des propriétés anxiolytiques ;
- Des propriétés hypnotiques / sédatives ;
- Des propriétés anticonvulsivantes ;
- Des propriétés myorelaxantes ;
- Des propriétés amnésiantes.

Ces propriétés sont communes à l'ensemble des BZD, mais certaines molécules vont présenter des propriétés dominantes ce qui permet d'adapter le choix de la molécule en fonction de l'indication souhaitée.

Dans le cadre du traitement des troubles anxieux, seules les BZD présentant des propriétés anxiolytiques, hypnotiques et sédatives seront évoquées dans ce travail de thèse d'exercice.

Parmi les benzodiazépines présentant des **propriétés anxiolytiques** sont retrouvées : l'alprazolam (Xanax[®]), le bromazépam (Lexomil[®]), le clobazam (Urbanyl[®]), le clorazépate (Tranxène[®]), le clotiazépam (Vératran[®]), le diazépam (Valium[®]), le loflazépate (Victan[®]), le lorazépam (Temesta[®]), le nordazépam (Nordaz[®]), l'oxazépam (Seresta[®]) ou encore le prazépam (Lysanxia[®]).

Enfin, parmi les benzodiazépines présentant des **propriétés hypnotiques / sédatives** sont retrouvées : l'estazolam (Nuctalon[®]), le lormétazépam (Noctamide[®]), le loprazolam (Havlane[®]), le nitrazépam (Mogadon[®]).

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, les BZD sont des molécules qui vont agir sur les transmissions GABAergiques. En effet, ce sont des molécules qui vont se fixer aux sous-unités α des récepteurs GABA-A : ce sont des agonistes des sites modulateurs de ces récepteurs.

Le récepteur GABA-A est un récepteur-canal Chlore Cl⁻, c'est-à-dire que la fixation d'un ligand permet de moduler l'ouverture du canal et donc l'entrée ou non dans la cellule d'anions Cl⁻.

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC : physiologiquement, quand le GABA se fixe sur ses récepteurs, il provoque une diminution de l'excitabilité neuronale.

Les BZD sont des molécules se fixant sur un site modulateur allostérique du récepteur GABA-A, ce qui permet d'augmenter la fréquence d'ouverture du canal chlore.

Cette ouverture plus fréquente entraîne une augmentation de l'entrée des anions chlorure, provoquant ainsi une hyperpolarisation cellulaire et la génération d'un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI). L'excitabilité neuronale est donc diminuée, l'effet du GABA potentialisé ce qui permet in fine d'augmenter l'effet anxiolytique du médicament.

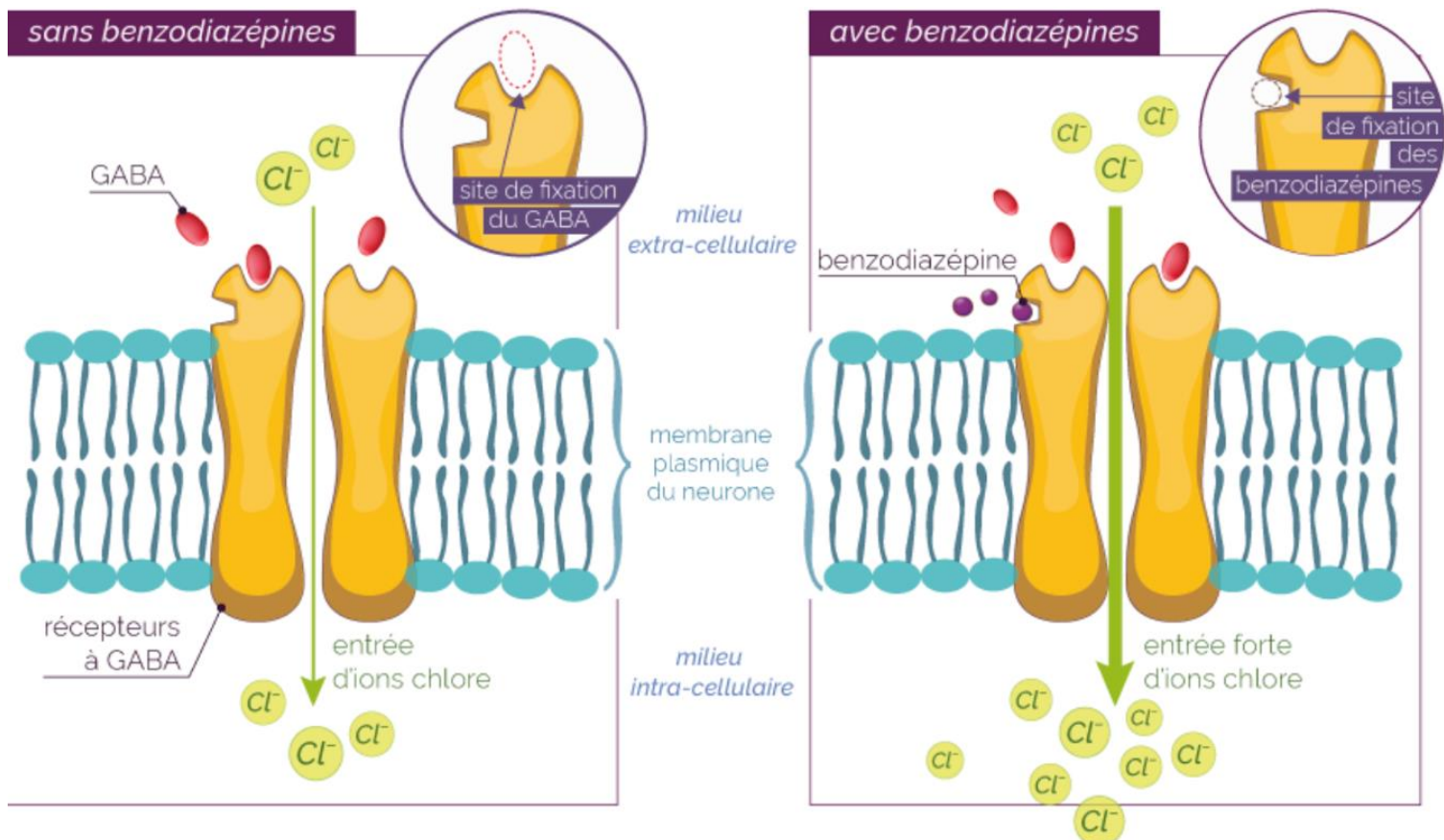


Figure 8 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques des benzodiazépines (63)

À propos des propriétés pharmacocinétiques, comme cité précédemment, ce sont des molécules qui vont présenter des propriétés communes comme des propriétés anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes, myorelaxantes ou encore amnésiantes.

Ces molécules présentent une absorption digestive rapide et complète. Le délai d'action est variable entre les molécules, en fonction du caractère lipophile de la molécule. Ce sont des molécules qui vont également présenter des demi-vie variables, ce qui permet aux molécules à demi-vie courte d'être utilisées comme hypnotique et celles à demi-vie longue d'être utilisées comme anxiolytique. Pour le métabolisme, il est principalement hépatique et passe par la formation de métabolites actifs. L'élimination est quant à elle urinaire, et en métabolites inactifs (28) (64).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables imputables à cette classe médicamenteuse peuvent être retrouvés une amnésie antérograde, une hypotonie musculaire, de la somnolence, des difficultés de concentration ou encore des réactions paradoxales notamment chez les enfants et les sujets âgés (irritabilité, agressivité, excitation, cauchemars). Il est également possible de retrouver des effets tels que de la somnolence diurne ou des sensations ébrieuses.

En cas de surdosage, les patients peuvent ressentir les effets suivants : sensation d'ébriété, somnolence, coma, dépression respiratoire (64).

Précautions d'emploi :

Ces molécules provoquent également un phénomène de tolérance, c'est-à-dire que l'effet va diminuer progressivement pour une même dose en fonction du temps de traitement.

Il existe également un risque de dépendance physique et psychique à ces molécules, ce qui peut provoquer un phénomène de sevrage (anxiété, insomnie, céphalées, myalgie, hallucinations, irritabilité) à l'arrêt du traitement : l'arrêt devra donc être progressif, le plus généralement sur 6 à 12 semaines (28).

Chez la personne âgée, étant donné les effets indésirables potentiels, ces molécules doivent être utilisées avec prudence, ce qui va notamment passer par une diminution de la dose.

Ces molécules pouvant subir un passage transplacentaire et dans le lait maternel, une vigilance devra être observée chez la femme enceinte et/ou allaitante. En effet, d'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), « si un anxiolytique est indispensable, on choisira la posologie minimum efficace pour la durée du traitement la plus courte possible ». En pratique, l'oxazépam (Seresta[®]) sera principalement utilisé mais le CRAT cite également le clorazépate (Tranxène[®]), le diazépam (Valium[®]), le nordazépam (Nordaz[®]) ou encore le prazépam (Lysanxia[®]) (65).

La durée de prescription de ces molécules est limitée à 12 semaines, sauf exception pour :

- Le Tranxène[®] 20 mg : prescription effectuée sur une ordonnance sécurisée et limitée à 28 jours puisqu'il s'agit d'un médicament assimilé stupéfiant (65).
- Molécules hypnotiques (Noctamide[®], Havlane[®], Zopiclone[®], Zolpidem[®], Mogadon[®], Nuctalon[®]) : prescription limitée à 4 semaines.

3.2.3.3. Les antihistaminiques

Parmi les antihistaminiques utilisés dans les troubles anxieux est retrouvé l'hydroxyzine (Atarax[®]).

D'autres antihistaminiques sont cette fois utilisés dans le traitement de l'insomnie étant donné leurs propriétés sédatives, comme la doxylamine (Donormyl[®]), l'alimémazine (Théralène[®]), ou encore la prométhazine (Phenergan[®]).

3.2.3.3.1. Hydroxyzine (Atarax[®])

Mécanisme d'action :

Il s'agit d'un antihistaminique H1 de première génération. Cette molécule est un antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques, présentant ainsi des propriétés anticholinergiques en plus de l'action anxiolytique. Dérivé de la pipérazine, il s'agit d'une molécule également indiquée comme sédatif ou comme antiprurigineux (66).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule qui est absorbée rapidement. À propos du métabolisme, il s'agit d'un métabolisme hépatique et la molécule subit un important effet de premier passage hépatique. Le métabolisme permet la formation de métabolites actifs comme la cétirizine. Quant à l'élimination, elle est principalement urinaire (67).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables recensés pour cette molécule sont retrouvés de la somnolence, de l'excitation ou encore de la constipation. Il est également possible pour les patients d'expérimenter des troubles de l'accommodation ou encore des troubles cardiaques tels que des arythmies ou encore un allongement de l'intervalle QT.

En cas de surdosage, les patients vont principalement ressentir des effets anticholinergiques (= atropiniques) : sensation de bouche sèche, constipation, mydriase, confusion chez la personne âgée, risque de rétention urinaire. Ils peuvent également ressentir des effets tels que des nausées ou des vomissements, ainsi qu'une potentielle dépression respiratoire.

Précautions d'emploi :

Étant donné les divers effets indésirables pouvant être vécus par les patients, une surveillance de la fonction cardiaque sera nécessaire.

Contrairement aux BZD, il s'agit d'une molécule qui ne provoque pas de dépendance, qu'elle soit physique ou psychique. Cependant, à l'image des BZD, il s'agit également d'une molécule dont la prescription est limitée à 12 semaines (68).

3.2.3.3.2. Doxylamine (Donormyl[®]) / Alimémazine (Théralène[®]) / Prométhazine (Phenergan[®])

La doxylamine (Donormyl[®]), l'alimémazine (Théralène[®]) et la prométhazine (Phenergan[®]) sont également des molécules antihistaminiques plutôt utilisées à visée hypnotique.

3.2.3.3.2.1. La doxylamine (Donormyl[®])

Mécanisme d'action :

Il s'agit d'une molécule antihistaminique de la classe des éthanolamines. C'est une molécule qui va présenter des propriétés sédatives ainsi que des propriétés anticholinergiques. D'après la base de données publique des médicaments, « il a été démontré qu'il [le succinate de doxylamine] réduit le délai d'endormissement et améliore la durée et la qualité du sommeil » (69).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule qui présente une absorption digestive rapide. Le métabolisme est principalement hépatique, à travers une déméthylation et N-acétylation. L'élimination est quant à elle majoritairement urinaire et sous forme inchangée (70).

Effets indésirables :

Étant donné le mécanisme d'action et les propriétés anticholinergiques de la molécule, la doxylamine est susceptible de provoquer des effets anticholinergiques tels que de la constipation, de la rétention urinaire, une sécheresse buccale ou encore des troubles visuels.

La base de données publique mentionne également un risque de « rhabdomyolyse et une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine », ainsi qu'une « somnolence diurne, qui nécessite une réduction de la posologie » (69).

Précautions d'emploi :

Compte-tenu de l'effet sédatif de cette molécule, elle doit être utilisée avec prudence chez toutes les personnes ayant un travail où ils doivent conduire des machines. De plus, l'utilisation concomitante d'alcool est déconseillée à cause du risque de majoration de la sédation.

3.2.3.3.2.2. L'alimémazine (Théralène®)

Mécanisme d'action :

Il s'agit également d'une molécule antihistaminique de la classe des phénothiazines, présentant des propriétés sédatives, anti dopaminergiques, anticholinergiques et adrénolytiques (71).

Bien que ce soit un antihistaminique, cette molécule ne possède plus d'indication dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques.

D'après la base de données publique des médicaments, ainsi que le VIDAL, il n'y a pas d'information concernant les propriétés pharmacocinétiques de cette molécule. En effet, « Les données de pharmacocinétique avec l'alimémazine font défaut. » (71).

Effets indésirables :

Étant donné les propriétés de cette molécule, elle va être à l'origine d'une multitude d'effets indésirables.

Toujours d'après la base de données publique des médicaments (71), il est fait état de plusieurs grandes classes d'effets indésirables : des affections cardiaques (palpitations, troubles du rythme, allongement de l'intervalle QT), des affections vasculaires telles que de l'hypotension orthostatique, des affections hématologiques (leucopénie, neutropénie, agranulocytose), des affections hépatobiliaires (ictère), des affections des organes reproducteurs et du sein

(hyperprolactinémie, troubles de l'éjaculation et de l'érection), des affections de la peau (photosensibilisation), des affections respiratoires (hyperviscosité des sécrétions bronchiques), des affections du système immunitaire (réactions allergiques systémiques), des affections psychiatriques (troubles de l'humeur, état confusionnel, hallucinations, excitation) ou encore des affections du système nerveux (vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration, sédation ou somnolence en début de traitement, tremblements, syndrome extrapyramidal).

Du fait des propriétés anticholinergiques de cette molécule, il peut également y avoir des effets indésirables anticholinergiques : sécheresse buccale, rétention urinaire, mydriase, poussée de glaucome aigu.

Précautions d'emploi :

À l'image de la doxylamine évoquée précédemment et à l'image des autres molécules sédatives, l'alimémazine doit être utilisée avec prudence chez toutes les personnes ayant un travail où elles doivent conduire des machines. L'utilisation concomitante d'alcool est également déconseillée à cause du risque de majoration de la sédation.

Il est également recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil durant la durée du traitement, étant donné le risque de photosensibilisation.

3.2.3.3.2.3. La prométhazine (Phenergan ®)

Mécanisme d'action :

Il s'agit d'un antihistaminique ayant une action antagoniste sur les récepteurs histaminergiques H1, présentant des effets sédatifs et des effets anticholinergiques faibles. À l'image de l'alimémazine, la prométhazine présente également des propriétés adrénolytique et anti dopaminergique (72).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule qui, après absorption digestive, diffuse largement dans les tissus. Son métabolisme est principalement hépatique, bien qu'une partie du métabolisme se réalise au niveau de la paroi intestinale.

Effets indésirables (72) :

À propos des effets indésirables recensés pour cette molécule, des effets anticholinergiques peuvent être vécus par les patients.

D'autres effets sont également mentionnés dans la fiche du produit, tels que de la somnolence (surtout en début de traitement), de l'hypotension orthostatique, des troubles de l'équilibre / des vertiges, des troubles du mouvement (dyskinésies, mouvements anormaux), une dépression respiratoire, une photosensibilisation ou encore des effets hématologiques (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique).

Précautions d'emploi :

Comme pour les deux précédentes molécules, il faut être vigilant quant à l'utilisation de cette molécule chez les conducteurs de machines à cause du risque de somnolence. Il en est de même pour l'utilisation concomitante d'alcool, pouvant majorer le risque de sédation.

Une vigilance particulière doit également être réalisée chez les patients épileptiques, notamment à cause du risque d'abaissement du seuil épileptogène.

Enfin, étant donné le risque de photosensibilisation attribuable à cette molécule, il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil durant la durée du traitement.

3.2.3.4. Autres anxiolytiques et hypnotiques

3.2.3.4.1. Buspirone (Buspirone ®)

Mécanisme d'action :

La buspirone est une molécule possédant un mécanisme d'action complexe, principalement basé sur les transmissions sérotoninergiques et dopaminergiques. En effet, selon les connaissances actuelles, il semblerait qu'elle agisse par agonisme partiel des récepteurs 5-HT_{1A} pré et post-synaptiques, ainsi que par antagonisme des récepteurs D₂ présynaptiques (73).

Les propriétés anxiolytiques ne sont pas associées à d'autres propriétés telles que la propriété sédative, myorelaxante et anticonvulsivante comme c'est le cas pour les BZD par exemple.

En termes de propriétés pharmacocinétiques, c'est une molécule qui est rapidement absorbée. Elle présente une forte liaison aux protéines plasmatiques puisque celle-ci est de 95%. Concernant le métabolisme, celui-ci est principalement hépatique (notamment par le CYP 3A4) avec un fort effet de premier passage hépatique. L'élimination des métabolites est quant à elle majoritairement urinaire et secondairement biliaire (74).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables recensés pour cette molécule sont retrouvés de la nervosité, des insomnies, un état confusionnel, des vertiges, des céphalées, de la somnolence, des troubles du rythme, une douleur pharyngolaryngée, des troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales, vomissements), des sueurs froides, des douleurs musculosquelettiques ou encore de la fatigue (73).

Précautions d'emploi :

Comme il s'agit d'une molécule anxiolytique, la durée de prescription maximale est limitée à 12 semaines (75).

3.2.3.4.2. Prégabaline (Lyrica®)

Mécanisme d'action :

La prégabaline est une molécule analogue du GABA. Il s'agit d'une molécule utilisée principalement dans le traitement des douleurs neuropathiques ou de l'épilepsie, mais elle présente également une indication dans les troubles anxieux généralisés.

Son mécanisme d'action repose sur la fixation à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendants dans le SNC. Cette fixation va entraîner une réduction de l'entrée de calcium par blocage de ces canaux, entraînant in fine une réduction de la libération de neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate, ou la noradrénaline. Ainsi, l'excitabilité neuronale sera réduite (76).

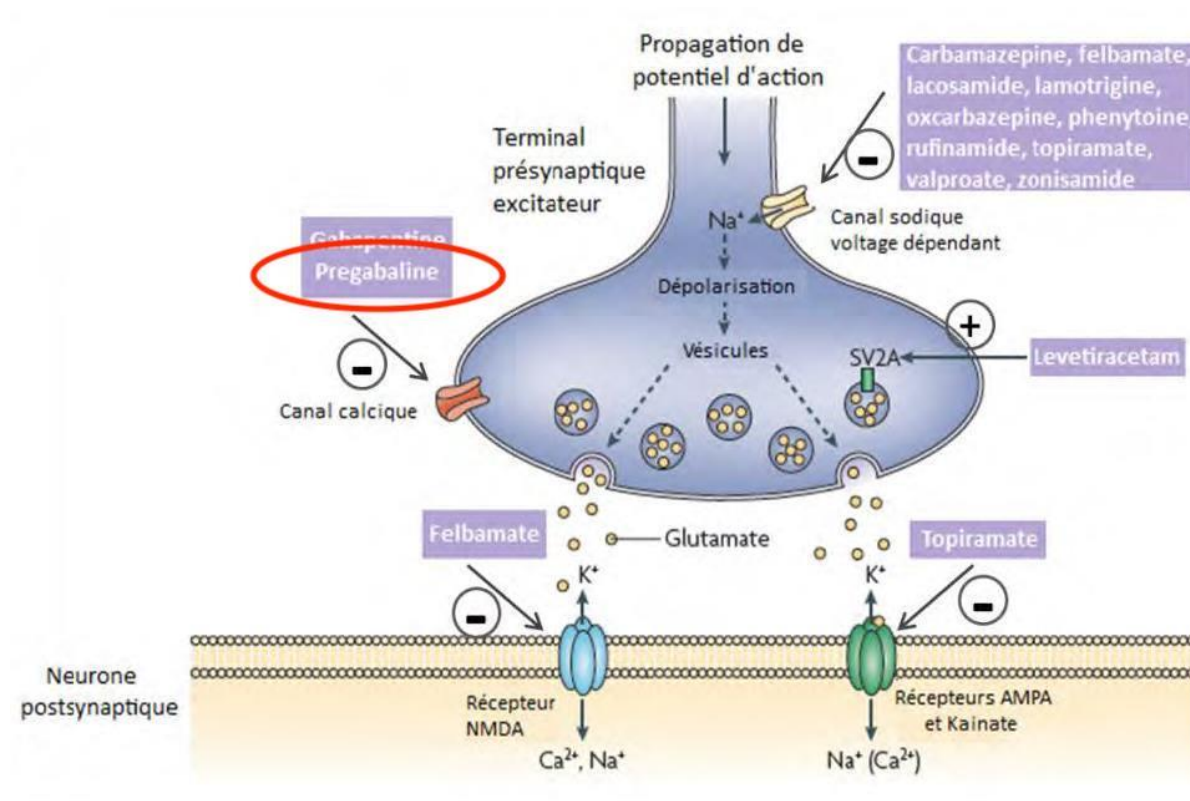


Figure 9 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la prégabaline (77)

À propos des propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule présentant une absorption digestive rapide. Cette molécule n'est pas ou très peu métabolisée (< 2%) et son élimination est quasi exclusivement urinaire sous forme inchangée (78).

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables recensés pour la prégabaline sont retrouvés : des étourdissements, de la somnolence, des céphalées, une augmentation de l'appétit et une prise de poids, des troubles psychiatriques tels que de l'euphorie ou encore des hallucinations, une diplopie, des

vertiges, des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements ou constipation, des crampes musculaires, ou encore des troubles de l'érection (79).

Précautions d'emploi :

Cette molécule pouvant occasionner de la somnolence, l'association avec de l'alcool ou des BZD est déconseillée compte-tenu du risque de majoration de cette somnolence. Toujours lié à ce risque, une surveillance doit avoir lieu chez les personnes âgées en raison du risque de chutes majoré.

La base de données publique des médicaments mentionne également un risque de symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement, avec comme symptômes : « insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements. » (79).

Étant un médicament dont l'usage est détourné à des visées euphorisantes, depuis le 24/05/2021, la prescription doit être réalisée sur une ordonnance sécurisée, avec une durée maximale de prescription de 6 mois (80).

3.2.3.4.3. Etifoxine (Stresam ®) et Anxemil ®

Le Stresam ® et l'Anxemil ® sont des produits disponibles en pharmacie, utilisés à visée sédatrice. À propos du Stresam ®, il s'agissait précédemment d'un traitement remboursé mais ce changement dans la prise en charge est effectif depuis le 13/11/2021, après la publication du journal officiel en date du 22/09/2021, en raison d'un service médical rendu (SMR) jugé insuffisant par la haute autorité de santé (HAS) (81).

Mécanisme d'action :

L'Anxemil ® est un médicament à base de plantes, puisqu'il est composé par de la passiflore. La passiflore est une plante inscrite à la pharmacopée européenne, avec comme indication « Emploi traditionnel en cas de troubles mineurs du sommeil chez l'adulte et l'enfant et en cas de tension nerveuse légère [...]. » d'après le dictionnaire de l'académie de pharmacie (82).

Pour le Stresam ®, il s'agit d'un médicament composé d'étifoxine, molécule présentant une action régulatrice neurovégétative, c'est-à-dire que la molécule va permettre la régulation du système neurovégétatif impliqué dans les processus physiologiques du corps humain (83).

D'après la base de données publique des médicaments, le mécanisme d'action de l'étifoxine reposerait sur les transmissions GABAergiques notamment via une action directe et indirecte sur le récepteur GABA-A (84).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, c'est une molécule bien absorbée par voie orale, et qui subit une élimination principalement urinaire.

Effets indésirables :

Aucun effet indésirable n'est mentionné pour l'Anxemil ®.

À propos du Stresam[®], divers effets indésirables sont mentionnés dans la fiche RCP (84) : somnolence légère en début de traitement, éruptions cutanées, manifestations allergiques (urticaire, œdème de Quincke, syndrome de DRESS, syndrome de Stevens Johnson), hépatites, métrorragies chez les femmes sous contraception orale, colite lymphocytaire.

Une alerte de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant l'étifoxine a été publiée et envoyée à l'ensemble des professionnels de santé le 07/06/2022, à propos de « réactions cutanées graves et cytolysé hépatique avec étifoxine gélules 50 mg (Stresam[®] et génériques) : nouvelles contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi » (85), faisant suite à une réévaluation de l'agence européenne du médicament (EMA).

Dans cette note d'information, il est fait mention des délais de survenue des principaux effets indésirables, notamment les toxidermies qui « surviennent généralement après quelques jours et jusqu'à 1 mois de traitement, selon les réactions. » et les réactions hépatiques qui « surviennent généralement 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement. ».

Ainsi, « Les professionnels de santé doivent informer les patients de stopper la prise de l'étifoxine et de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent les effets suivants : réactions cutanées ou allergiques graves ; jaunisse, vomissements, fatigue, douleurs abdominales, qui peuvent être des signes de problèmes hépatiques graves ; diarrhée aqueuse ».

Précautions d'emploi :

L'Anxemil[®] est un produit non listé, il est donc disponible sans ordonnance.

Pour le Stresam[®], étant un produit appartenant à la liste I, il s'agit d'un produit soumis à prescription médicale et dont celle-ci est limitée à 12 semaines comme pour les autres anxiolytiques (86).

Étant donné les risques d'effets indésirables mentionnés précédemment pour l'étifoxine, une surveillance particulière devra être nécessaire chez les patients présentant des antécédents de réactions cutanées et/ou de troubles hépatiques.

3.2.3.4.4. BZD et apparentés :

3.2.3.4.4.1. Les BZD : lormétazépam (Noctamide[®]), loprazolam (Havlane[®]), estazolam (Nuctalon[®]) et nitrazépam (Mogadon[®])

Mécanisme d'action :

Les benzodiazépines ayant été vues précédemment dans la partie 3.2.3.2., le mécanisme d'action de ces 4 molécules ne sera pas revu dans le détail. Ils vont agir en perturbant le cycle du sommeil, puisque ce sont des molécules qui vont diminuer la latence et le nombre de réveil et qui vont augmenter la durée du sommeil (28). La différence entre ces 4 molécules repose dans la durée d'action :

- Le loprazolam (demi-vie de 8 heures) et le lormétazépam (demi-vie de 10 heures) sont des benzodiazépines d'action intermédiaire ;
- Le nitrazépam (demi-vie entre 16 et 48 heures) et l'estazolam (demi-vie de 17 heures) sont des benzodiazépines d'action prolongée.

En termes de propriétés pharmacocinétiques, il s'agit de molécules présentant une absorption digestive rapide puisque le pic plasmatique est obtenu entre 30 et 120 minutes. Le métabolisme est hépatique et l'élimination est urinaire, principalement sous la forme de métabolites inactifs (87).

Effets indésirables :

Les effets indésirables imputables aux benzodiazépines à visée hypnotique sont globalement les mêmes que pour les benzodiazépines à visée anxiolytique, précédemment évoqués.

Ce sont des molécules susceptibles de provoquer de la somnolence, des sensations ébrieuses ou encore une hypotonie. En cas d'usage prolongé, ce sont des molécules susceptibles de provoquer une tolérance avec un risque de dépendance physique et psychique. Ceci peut conduire à la survenue d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt (87).

Précautions d'emploi :

Comme ce sont des molécules hypnotiques, la durée de prescription est limitée à 4 semaines (= 28 jours).

D'après les recommandations de la HAS, ce sont des médicaments qui doivent être prescrits à la plus faible dose et pour la plus courte durée possible. En effet, dans son communiqué de presse du 24/07/2014, la HAS précise : « alors que leur durée de prescription est limitée à 4 semaines, on observe que leur consommation peut s'étendre sur plusieurs mois voire plusieurs années. Or, au-delà de 28 jours, l'efficacité est incertaine, les risques d'effets délétères augmentent (somnolence diurne, troubles de la mémoire, chutes, accidents...) ainsi que celui de dépendance. » (88).

Pouvant provoquer de la somnolence, la prise d'alcool est déconseillée avec ces molécules étant donné le risque de majoration de celle-ci.

Ce sont des molécules qui doivent être utilisées avec prudence notamment chez la personne âgée : une réduction de la dose de 50 à 70% devra avoir lieu (87).

3.2.3.4.4.2. Les apparentés : zopiclone (Imovane[®]), zolpidem (Stilnox[®])

Le zopiclone et le zolpidem sont des molécules dites apparentées aux BZD puisqu'elles fonctionnent sur le même principe, à savoir en favorisant les transmissions GABAergiques. La différence est qu'elles se fixent sur une sous-unité distincte du récepteur GABA-A, par rapport aux BZD.

Agissant sur l'architecture du sommeil, la différence par rapport aux BZD « classiques » est que la durée du sommeil paradoxal est moins modifiée.

Mécanisme d'action :

Le zopiclone est une molécule appartenant à la famille chimique des cyclopyrrolones. C'est une molécule qui va présenter un effet hypnotique rapide, mais également les autres effets attribuables aux BZD à savoir les effets myorelaxant, anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant et amnésiant (89).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, l'absorption digestive est rapide. Le métabolisme est hépatique, avec une élimination urinaire majoritairement sous forme métabolisée. La demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures.

Le zolpidem est une molécule appartenant à la famille chimique des imidazopyridines. Les propriétés pharmacologiques, comme pour le zopiclone, sont semblables aux BZD (90).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, l'absorption digestive est également rapide. Le métabolisme est hépatique, l'élimination est réalisée sous forme inchangée, principalement de manière urinaire et fécale. La demi-vie d'élimination est quant à elle de 2,4 heures.

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables sont retrouvés :

- Pour le **zopiclone** : une somnolence diurne, des troubles digestifs (goût amer après la prise), une hypotonie, une sensation de bouche sèche, des céphalées, une asthénie, une possibilité de rebond transitoire à l'arrêt avec une majoration de l'insomnie (91).
- Pour le **zolpidem** : une sensation d'ébriété, une somnolence diurne, des céphalées, des troubles digestifs (nausées, vomissements), des cauchemars, une asthénie, des troubles visuels (diplopie), une dépendance avec un syndrome de sevrage à l'arrêt (92).

Précautions d'emploi :

Étant des molécules hypnotiques et pouvant donc provoquer de la somnolence, une vigilance doit être portée chez les patients conduisant des machines.

Il en est de même pour la consommation d'alcool associée à ces traitements : l'association est déconseillée en raison du risque de majoration de la somnolence.

Comme pour les benzodiazépines hypnotiques vues précédemment, la durée de prescription est également limitée à 4 semaines (= 28 jours).

Il existe une particularité pour le Zolpidem : depuis avril 2017, il s'agit d'une molécule devant être prescrite sur une ordonnance sécurisée afin de limiter le risque d'abus et de mésusage (93).

3.3. Les troubles bipolaires

3.3.1. Définition et physiopathologie

Les troubles bipolaires sont des troubles de l'humeur, appelés par le passé psychoses maniaco-dépressives. Ces troubles sont caractérisés par l'alternance d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs majeurs, associés à des périodes de rémission plus ou moins prolongées (94).

Ce qui est défini par épisode maniaque d'après la fiche technique fournie en 2015 par la HAS, c'est un épisode qui est caractérisé par une élévation de l'humeur ou une agitation psychomotrice, le tout sur une durée de plus d'une semaine impliquant un retentissement fonctionnel majeur (95).

Les troubles bipolaires correspondent à un ensemble de syndromes complexes et hétérogènes, les mettant à l'interface entre les troubles dépressifs et les troubles schizophréniques. D'après le DSM-V, il y a 3 types de troubles principaux appartenant aux troubles bipolaires (20) :

- **Le trouble bipolaire de type I** : c'est un trouble qui va se caractériser par la présence d'épisodes maniaques, avec ou sans épisode dépressif majeur.
- **Le trouble bipolaire de type II** : c'est un trouble qui va se caractériser par une alternance d'épisodes hypomaniaques et d'épisodes dépressifs majeurs, ce qui veut dire que la phase maniaque sera moins marquée dans le trouble bipolaire de type I.
- **Le trouble cyclothymique** : ce trouble va se caractériser par une alternance d'épisodes hypomaniaques et de symptômes dépressifs. Ce sont des patients qui vont présenter des variations fréquentes et excessives de l'humeur, dont « le diagnostic [...] s'applique aux adultes qui présentent pendant au moins 2 ans (pour les enfants, pendant une année complète) à la fois des périodes hypomaniaques et dépressives sans jamais répondre aux critères complets d'un épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif caractérisé ».

Comme décrit ci-dessus, la symptomatologie des troubles bipolaires va reposer sur les cycles que constituent les épisodes maniaques et les épisodes dépressifs (94).

En termes de physiopathologie, l'apparition d'un trouble bipolaire est associée à des facteurs de risque tels que des prédispositions génétiques, des problèmes de développement psychoaffectif (deuil, maltraitance, etc.) ou encore des facteurs environnementaux (conflits conjugaux, difficultés au travail, etc.) (96). Les mécanismes biologiques impliqués dans les troubles bipolaires ne sont pas très clairs, bien qu'une dérégulation des neurotransmissions dites monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine) et une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire pourraient être à l'origine de l'apparition de ces troubles.

Le tryptophane, acide aminé essentiel, pourrait également jouer un rôle dans le développement des troubles bipolaires. En effet, le tryptophane étant directement lié à la sérotonine étant donné son rôle de précurseur, une privation de celui-ci va impliquer un déficit en sérotonine et donc le développement potentiel de troubles cognitifs (97).

3.3.2. Épidémiologie

La HAS estime qu'en 2015, entre 1 et 2,5% de la population française souffrait de troubles bipolaires, bien qu'elle estime ces chiffres sous-évalués (98). En 2019, c'est 40 millions de personnes qui présentaient un trouble bipolaire dans le monde selon l'OMS (5).

Comme évoqué précédemment, des facteurs génétiques peuvent faire partie des facteurs de risque de développement de ces troubles. Dans un article publié par l'académie de médecine, il est inscrit qu'« un enfant d'un parent atteint de trouble bipolaire a un risque environ dix fois plus élevé de développer la maladie et l'hérabilité du trouble est estimée à plus de 80 % » (99).

Ce sont des troubles qui apparaissent majoritairement entre 15 et 25 ans et qui persistent tout au long de la vie des patients. Bien qu'ils apparaissent relativement tôt, ce sont des troubles qui peuvent tout à fait apparaître plus tard, vers 60 ou 70 ans par exemple.

D'après un article publié par l'INSERM en 2022, les troubles bipolaires représentent la 6^{ème} cause mondiale de handicap, de par l'impact sur la vie tout aussi bien personnelle que professionnelle (100).

3.3.3. Prise en charge pharmacologique : les thymorégulateurs

Les médicaments indiqués dans la prise en charge thérapeutique des troubles bipolaires sont dits thymorégulateurs ou normothymiques, car ce sont des molécules qui vont réguler l'humeur des patients. Ces traitements ont été découverts dans les années 1950, avec comme chef de file le lithium, un moment classé au second plan suite à la découverte de certains antipsychotiques tels que la chlorpromazine (Largactil[®]) (101). L'effet anti maniaque du lithium a été mentionné pour la première fois en 1949 à la suite des travaux de John Cade, psychiatre australien (102).

Parmi les traitements thymorégulateurs sont retrouvés : le lithium (Théralithe[®]), l'acide valproïque et ses dérivés (Dépakote[®], Dépamide[®]) ou encore certains antiépileptiques tels que la carbamazépine (Tegretol[®]) ou la lamotrigine (Lamictal[®]). Il est aussi retrouvé certains antipsychotiques atypiques, comme l'aripiprazole (Abilify[®]), l'olanzapine (Zyprexa[®]), la quétiapine (Xeroquel[®]) ou encore la rispéridone (Risperdal[®]).

L'objectif des traitements médicamenteux repose dans l'absence ou la réduction des récives, puisque le but est de les éviter. Sans traitement médicamenteux adapté, les patients observeront des cycles plus fréquents, plus intenses et parfois même plus graves avec l'apparition d'idées suicidaires. En termes de chiffre, c'est 1500 personnes souffrant de troubles bipolaires qui décèdent par suicide tous les ans (103).

3.3.3.1. Le lithium (Téralithe[®])

Mécanisme d'action :

Le téralithe[®] est un médicament composé par un sel de lithium, à savoir le carbonate de lithium. Cette spécialité existe sous deux 2 formes, une à libération prolongée et une à libération immédiate. Les conditions de prise vont donc différer pour ces 2 formes (28) :

- La forme à libération prolongée (dosée à 400 mg) : 1 prise le soir, pendant le repas (104).
- La forme à libération immédiate (dosée à 250 mg) : 3 prises réparties dans la journée, au cours des repas, avec la dose la plus élevée le soir au dîner (105).

En termes de mécanisme d'action, les divers mécanismes d'action lui étant attribuables ne sont pas complètement établis aujourd'hui.

Le lithium est un cation monovalent, qui va entrer dans les neurones par l'intermédiaire des canaux sodiques voltages dépendants et va s'accumuler dans les neurones.

Cette entrée dans les neurones va entraîner un effet stabilisant de membrane, ainsi qu'une restauration de l'équilibre entre les neurotransmissions excitatrice (dopamine, noradrénaline) et inhibitrice (GABA). C'est ce qui est qualifié d'effet anti-excitotoxique.

L'excitotoxicité est définie comme ceci : « excitotoxicity is defined as cell death resulting from the toxic actions of excitatory amino acids » (106), pouvant être traduit par un processus pathologique provoquant la mort cellulaire, résultant de la toxicité des acides aminés excitateurs.

Il semblerait également que cette molécule ait une action sur les messagers secondaires, notamment via une inhibition de la voie des inositols phosphates, ce qui réduit le stock d'inositol triphosphate, médiateur de l'influx nerveux. (28)

Il semblerait également que cette molécule soit définie comme neuroprotectrice *via* une réduction du stress oxydatif cellulaire.

Enfin, au niveau de la plasticité cérébrale, il semblerait que les patients traités par ce sel de lithium présentent un niveau de densité dendritique supérieur : le lithium améliorerait ainsi la communication entre les neurones dans le cortex frontal, région atteinte chez ces patients (107).

À propos des propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule qui va présenter une absorption digestive rapide et complète, il n'y a pas de métabolisme puisque le lithium est un ion. Après avoir été filtré, 80% du lithium sera réabsorbé dans le sang au niveau du tube proximal, via une compétition avec les ions sodiums Na⁺ (108). L'élimination est quant à elle rénale (donc urinaire), avec une demi-vie de 24h. La particularité de cette molécule relève de l'obtention d'un état d'équilibre, généralement obtenu en 5 à 6 jours (109).

Effets indésirables :

Le carbonate de lithium est une molécule possédant de nombreux effets indésirables (104) (97) (109) :

- des troubles gastrointestinaux en début de traitement : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, dysgueusie (= goût métallique).
- des troubles neuropsychiques : tremblement fin des mains, incoordination motrice, hypotonie musculaire, troubles mnésiques, baisse de la libido.
- des troubles endocriniens : prise de poids, polyurie, polydipsie (= sensation de soif permanente et intense), pathologie thyroïdienne (goitre, hypo ou hyperthyroïdie).
- des troubles dermatologiques : psoriasis, alopecie.
- des troubles cardiaques : anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), troubles du rythme avec notamment un allongement de l'espace QT.
- des troubles de la NFS : hyperleucocytose, lymphocytopénie.

En cas de surdosage, les patients peuvent ressentir les symptômes suivants :

- tremblements importants ;
- troubles de l'équilibre / vertiges, hypotonie musculaire ;
- vomissements, diarrhées, soif ;
- apathie, asthénie intense ;
- dysarthrie (= difficulté à parler) ;
- syndrome confusionnel, léthargie.

Ces signes de surdosage constituent une urgence médicale, nécessitant une prise en charge médicale avec un arrêt du traitement.

Précautions d'emploi :

Étant donné la multitude d'effets indésirables pouvant être provoqués par cette molécule, l'instauration et le suivi doivent être stricts afin d'adapter la dose à chaque patient.

Le dosage de la lithémie doit être réalisé « (à jeun et 12 heures après la dernière prise) tous les 5 jours jusqu'à obtention d'une lithémie efficace, non toxique stable à 3 dosages successifs, et la contrôler après 1 mois, puis chaque mois durant 3 mois, puis tous les 2 à 6 mois [...] » (109).

Le suivi du poids, de la fonction cardiaque, de la fonction rénale (créatinémie, clairance de la créatinine et protéinurie), de la fonction thyroïdienne (TSH et T4L) ainsi que du ionogramme sanguin (natrémie et calcémie) font également partie du suivi biologique associé à ce traitement (110).

Le lithium est une molécule tératogène, avec notamment un risque de malformations notamment cardiaques. Son utilisation en cas d'une grossesse devra être discuté avec le médecin, et selon le CRAT, il faut recourir à un autre thymorégulateur, ou « arrêter le lithium du diagnostic le plus précoce possible de la grossesse (à 4 SA au plus tard) jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (50ème jour post-conception) » (111). L'allaitement sera contre-indiqué puisque le lithium passe dans le lait maternel.

Liée à l'élimination rénale, l'association du lithium avec de nombreux médicaments est déconseillée. C'est le cas pour les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type II (ARA II) et certains médicaments neurotoxiques tels que la carbamazépine (109).

3.3.3.2. L'acide valproïque (Dépamide®, Dépakote®)

Mécanisme d'action :

Le divalproate de sodium (Dépakote®) et le valpromide (Dépamide®) sont des molécules présentant des propriétés anticonvulsivante, anti maniaque et stabilisatrice de l'humeur.

Ces deux molécules sont des molécules anticonvulsivantes. Dans le traitement des troubles bipolaires, il semblerait que ce soit un mécanisme lié à un renforcement de la voie GABAergique. En favorisant ces neurotransmissions, ces médicaments permettraient de réduire les variations d'humeurs associées aux troubles bipolaires (112).

Une autre piste évoque quant à elle un mécanisme d'action sur les voies moléculaires impliquées dans la plasticité cérébrale. Les troubles bipolaires résultent d'une altération de neurotransmissions et de la neuroplasticité, ce qui peut induire une réduction ou une augmentation de l'activité de certaines zones cérébrales et des altérations de la connectivité cérébrale (113). L'acide valproïque permettrait la modulation de ces voies, ce qui conduit à l'inhibition d'une neurogenèse aberrante (48).

En termes de propriétés pharmacocinétiques, ce sont des molécules qui vont présenter une absorption digestive complète. Le métabolisme est réalisé par glucuro-conjugaison et beta-oxydation, le métabolite actif du valpromide étant l'acide valproïque. L'élimination est quant à elle principalement urinaire. (114)

Ce sont des molécules qui vont passer la barrière hémato-encéphalique (BHE), permettant l'action au niveau central. Elles vont aussi réaliser un passage transplacentaire et dans le lait maternel, à l'origine d'une contre-indication quant à l'usage chez la femme enceinte et à des précautions d'emploi quant à la femme allaitante. (28) (115)

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables imputables à ces molécules sont retrouvés de la sédation, de l'hypotonie, des tremblements, des troubles digestifs transitoires (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles de la numération formule sanguine (NFS) comme une thrombopénie ou une anémie, ou encore des réactions cutanées telles qu'un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson ou bien qu'un érythème.

D'autres effets indésirables peuvent être vécus par les patients, comme une prise de poids, de l'incontinence urinaire ou encore une alopécie. Il est également possible de retrouver des hémorragies ou encore des irrégularités menstruelles chez les femmes. (116) (117)

Ces molécules peuvent également provoquer un surdosage, qui va se manifester par un coma, un myosis, une hypotonie musculaire, une hyporéflexie, une dépression respiratoire ou encore une acidose-métabolique. Cependant, les RCP mentionnent que « le pronostic de ces intoxications est généralement favorable [...] ». (116) (117)

Précautions d'emploi :

Étant donné les effets tératogènes et neurodéveloppementaux de ces molécules, l'utilisation est totalement contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer. Si leur utilisation est nécessaire (en cas d'autre traitement inefficace ou en cas d'intolérance à celui-ci), ces femmes doivent utiliser une contraception efficace simultanément et un suivi est réalisé régulièrement afin de s'assurer de l'absence d'une grossesse. (118)

Il en est de même pour une femme enceinte. En effet, le CRAT mentionne : « Compte tenu des risques en cours de grossesse, l'acide valproïque/divalproate/ valpromide ne doit pas être utilisé, et ce quel que soit l'âge de la grossesse. ».

Lors de la délivrance de ces produits, le pharmacien doit s'assurer que la femme en âge de procréer ne soit pas enceinte. De plus, il doit également vérifier qu'un accord de soin a été signé entre elle et le prescripteur, accord attestant la prise d'une contraception efficace (119).

Dans la population générale, un suivi biologique doit être réalisé avant le début du traitement avec notamment une NFS, un bilan de coagulation, un taux de prothrombine, un temps de saignement, ou encore un contrôle de la fonction hépatique (ASAT, ALAT). Celui-ci sera renouvelé à 15 jours de traitement puis la fonction hépatique sera réévaluée tous les 6 mois. (114)

Il s'agit de molécules présentant de nombreuses interactions médicamenteuses, contre-indiquant ainsi certaines associations notamment avec le millepertuis ou la méfloquine. En effet, ces 2 molécules étant des inducteurs enzymatiques, il risquerait d'y avoir une diminution de l'efficacité de ces anticonvulsivants. De plus, la méfloquine est une molécule présentant des propriétés pro convulsivantes. (28)

D'autres associations sont déconseillées, comme la lamotrigine étant donné le risque de majoration des effets cutanés tels que le syndrome de Lyell, la carbamazépine étant donné le caractère inducteur enzymatique de cette molécule ou encore l'alcool risquant de majorer la sédation. (116) (117)

3.3.3.3. Autres antiépileptiques

3.3.3.3.1. Lamotrigine (Lamictal®)

Mécanisme d'action :

La lamotrigine est une molécule anticonvulsivante de 2^{ème} génération, mais son mécanisme d'action dans le cas des troubles bipolaires n'est pas véritablement établi.

Il semblerait que celui-ci soit attribuable à un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants provoquant la stabilisation de la membrane neuronale. Cette molécule va réduire la libération du glutamate en pré-synaptique, réduisant ainsi l'excitabilité neuronale et donc la propagation de l'influx nerveux. (28)

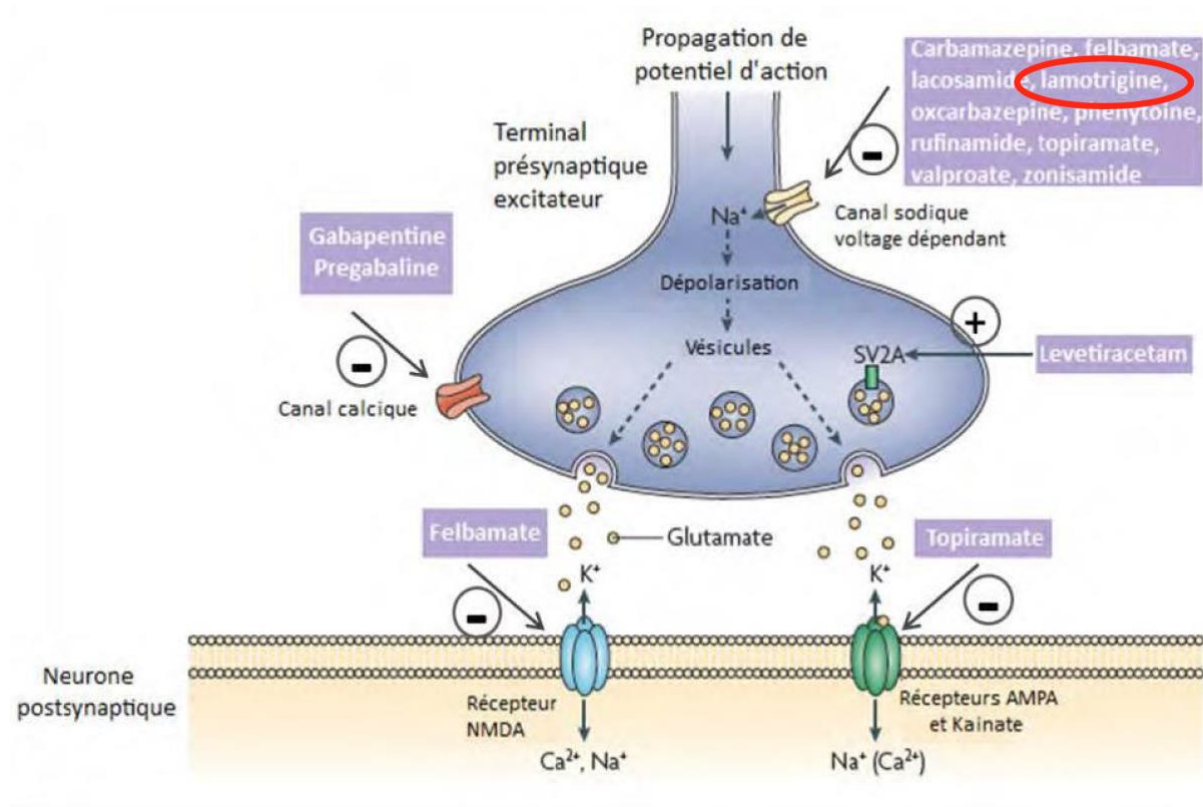


Figure 10 : Mécanisme d'action et cibles pharmacologiques de la lamotrigine (77)

En termes de propriétés pharmacocinétiques, il s'agit d'une molécule qui présente une absorption digestive rapide et complète. Son métabolisme est hépatique grâce à la glucuronyl transférase et son élimination est principalement urinaire. (120)

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables retrouvés avec cette molécule, il y a des réactions cutanées telles que des éruptions maculo-papuleuses, un syndrome de Lyell ou encore un syndrome de Stevens-Johnson). Ces effets sont surtout retrouvés à l'instauration du traitement et nécessite un arrêt immédiat de celui-ci s'ils sont retrouvés chez les patients.

D'autres effets indésirables ont été identifiés, comme des troubles neurologiques (sommolence, vertiges ou céphalées), une prise de poids ou encore des troubles digestifs (nausées ou vomissements). Des affections oculaires telles qu'une diplopie ou une vision floue ont parfois été expérimentées par les patients. (121)

Précautions d'emploi :

Étant donné le risque important de réactions cutanées lors de l'utilisation de lamotrigine, les patients doivent être surveillés pendant 4 à 8 semaines. Une réaction cutanée va conduire à l'arrêt immédiat du traitement. (120)

De plus, les posologies doivent être instaurées de manière progressive car la toxicité cutanée est dépendante de la vitesse d'introduction. C'est ainsi que chez un adulte, l'instauration est réalisée sur plusieurs semaines avec une augmentation suivant des paliers jusqu'à obtenir la posologie efficace. (121)

La lamotrigine est une molécule présentant de nombreuses interactions médicamenteuses. En effet, le RCP distingue les « médicaments qui augmentent la concentration de la lamotrigine », les « médicaments qui diminuent la concentration de la lamotrigine » ainsi que les « médicaments qui ont peu ou pas d'effet sur la concentration de la lamotrigine » :

Tableau 1 : "Effets des médicaments sur la concentration de la lamotrigine", d'après le RCP (100)

Médicaments qui augmentent la concentration de la lamotrigine	Médicaments qui diminuent la concentration de la lamotrigine	Médicaments qui ont peu ou pas d'effet sur la concentration de la lamotrigine
Valproate	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazole
	Carbamazépine	Bupropion
	Association éthinylestradiol/lévonorgestrel*	Felbamate
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentine
	Phénobarbital	Lacosamide
	Phénytoïne	Lévétiracétam
	Primidone	Lithium
	Rifampicine	Olanzapine
		Oxcarbazépine
		Paracétamol
		Pérempanel
		Prégabaline
		Topiramate
		Zonisamide

L'association de lamotrigine avec des inhibiteurs enzymatiques (tel que le valproate de sodium) ou avec des inducteurs enzymatiques (tel que la carbamazépine) est donc déconseillée étant donné le risque de variation de la concentration en lamotrigine et donc le risque de déséquilibre du traitement.

3.3.3.3.2. Carbamazépine (Tegretol ®)

Mécanisme d'action :

La carbamazépine est une molécule anticonvulsivante de 1^{ère} génération. Le mécanisme d'action de la carbamazépine dans le cas des troubles bipolaires n'est pas véritablement établi, comme pour la lamotrigine. Il résulterait d'un blocage des canaux sodiques voltage dépendant, provoquant *in fine* une inhibition de la propagation de l'influx nerveux. (28)

Le RCP mentionne quant à lui que « les propriétés antimaniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline. » (122)

En termes de propriétés pharmacocinétiques, la carbamazépine est une molécule présentant une absorption digestive lente et un métabolisme hépatique via le CYP3A4. L'élimination est quant à elle urinaire. (123)

Il s'agit également d'une molécule classée comme inducteur enzymatique, raison pour laquelle son association avec d'autres médicaments est à l'origine de nombreuses interactions.

Effets indésirables :

Les patients prenant de la carbamazépine peuvent ressentir différents effets indésirables, comme des troubles neurologiques (céphalées, sédation, diplopie, vertiges), une toxicité cutanée (urticaire, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson), une hématotoxicité (leucopénie, thrombocytopénie, hyperéosinophilie), des oedèmes, une prise de poids, une hyponatrémie, des affections gastro-intestinales (vomissements, nausées, sécheresse buccale, diarrhées ou constipation), ou encore une augmentation des phosphatases alcalines. (28) (122) (123)

Précautions d'emploi :

La carbamazépine est un médicament à marge thérapeutique étroite, les taux thérapeutiques étant compris entre 4 et 12 µg/l (123). Une vigilance doit ainsi être accordée quant aux associations médicamenteuses afin de ne pas perturber l'équilibre.

Plusieurs associations médicamenteuses sont contre-indiquées, notamment avec le voriconazole en raison du risque de baisse de l'efficacité de celui-ci par induction de son métabolisme par la carbamazépine. (122)

Enfin, étant donnés les différents effets indésirables relatifs à cette molécule, une surveillance particulière doit être effectuée, notamment avec un suivi de la NFS et un bilan hépatique avant le traitement puis une fois par semaine lors du premier mois de traitement. Le ionogramme est également un bilan devant être réalisé, notamment pour avoir un suivi de la natrémie (étant donné le risque d'hyponatrémie pouvant être induit par la carbamazépine). (28)

3.3.3.4. Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques, autrement nommés neuroleptiques atypiques, représentent une classe pouvant être utilisés dans les troubles bipolaires. C'est le cas notamment pour l'aripiprazole (Abilify[®]), l'olanzapine (Zyprexa[®]), la quétiapine (Xeroquel[®]) ou encore la rispéridone (Risperdal[®]). (124)

Bien que ces molécules fassent partie de la même classe médicamenteuse, elles n'appartiennent pas toutes à la même famille chimique. En effet, d'après le DOROSZ :

- pour l'aripiprazole : c'est la famille chimique des dérivés de la quinolinone ;
- pour l'olanzapine et la quétiapine : c'est la famille chimique des dibenzodiazépines ;
- pour la rispéridone : c'est la famille des benzisoxazoles.

Mécanisme d'action :

En termes de mécanisme d'action, les antipsychotiques atypiques vont exercer leur rôle thérapeutique au travers de plusieurs moyens :

- Ce sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques, en particulier des récepteurs D2 et/ou D4 de la voie mésolimbique, provoquant ainsi une baisse de l'hyperactivité de la voie mésolimbique et donc une réduction des symptômes positifs.
- Ce sont des antagonistes des récepteurs muscariniques, ce qui provoque une diminution des neurotransmissions GABAergiques et une augmentation des neurotransmissions dopaminergiques.
- Enfin, ce sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{2A} des neurones dopaminergiques, ce qui permet d'augmenter la libération de dopamine. C'est ce qui provoque une action sur les signes négatifs.

Les mécanismes d'action seront revus dans le détail dans la partie suivant de ce travail, à savoir dans la prise en charge thérapeutique des troubles schizophréniques.

Ce sont des molécules qui existent sous différentes formes pharmaceutiques, notamment :

- des formes à prendre par voie orale, agissant de manière immédiate ou de manière prolongée ; pouvant être sous la présentation de comprimés à avaler, de suspensions buvables ou encore de comprimés orodispersibles.
- des formes injectables, agissant également de manière immédiate ou de manière prolongée.

Effets indésirables :

En termes d'effets indésirables, ce sont des molécules pouvant provoquer (28) :

- des troubles cardiovasculaires : troubles du rythme, allongement de l'espace QT, hyperlipidémie.
- des troubles endocriniens : hyperglycémie.
- des troubles généraux : nausées, vomissements, hyperthermie, sueurs, déshydratation.

Ces effets indésirables seront revus dans le détail, molécule par molécule dans la sous-partie suivante attrayant aux troubles schizophréniques.

Précautions d'emploi :

Étant donné les mécanismes d'actions de ces médicaments, ces molécules sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

3.4. Les troubles schizophréniques

3.4.1. Définition et physiopathologie

Quand il est fait mention de schizophrénie, il n'est pas rare que cela soit associé au terme de « psychose » ou de « trouble psychotique ». En effet, d'après le DSM-V, « le spectre de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques comprend la schizophrénie, les autres troubles psychotiques et la personnalité schizotypique. Ces troubles sont définis par des anomalies dans au moins un des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, pensée désorganisée (discours), comportement moteur grossièrement désorganisé ou anormal (incluant la catatonie) et symptômes négatifs. » (20).

La psychose est définie comme une altération de contact avec la réalité, via des hallucinations ou des délires par exemple. La psychose représente un des symptômes pouvant être vécu par les patients souffrants de troubles schizophréniques.

La schizophrénie est une pathologie avec des retentissements dans la vie quotidienne du patient, constituant un véritable handicap. À l'image des troubles bipolaires, les troubles schizophréniques font partie des 10 pathologies les plus invalidantes selon l'OMS (125).

La symptomatologie des troubles schizophréniques va reposer sur plusieurs symptômes dont (126) :

- **les symptômes positifs, dits productifs** : ce sont des symptômes additionnels aux fonctions mentales normales, comme des hallucinations, des délires, des troubles de la pensée et du langage, de l'agitation ou encore des troubles psychomoteurs.
- **les symptômes négatifs, dits déficitaires** : ce sont des symptômes qui traduisent une perte des fonctions mentales normales, comme de la démotivation, de l'apathie, l'anhédonie ou encore le retrait social.

Étant donné le grand nombre de symptômes pouvant se manifester dans les troubles schizophréniques, il existe ainsi plusieurs formes de schizophrénie comme (20) :

- la schizophrénie simple ;
- la schizophrénie paranoïde ;
- l'héboïdophrénie ;
- l'hébéphrénie ;
- la schizophrénie catatonique ;
- les troubles schizo-affectifs (dite schizophrénie dysthymique).

En termes de physiopathologie, il est fait état que les troubles schizophréniques sont d'origine multifactorielle, avec un rôle de la génétique, de l'environnement mais également de certaines neurotransmissions.

À propos de la génétique :

Plusieurs gènes ont été identifiés comme portant des mutations chez les patients atteints de schizophrénie. L'INSERM décrit qu'« il existe a priori deux types de prédisposition génétique à la maladie : d'une part, certaines variations génétiques ont été identifiées comme étant associées à un léger surrisque de développer la maladie en cas d'exposition à des facteurs de risque environnementaux. [...]. D'autre part, quelques mutations ponctuelles rares ont été décrites comme ayant un impact majeur sur le risque de développer une schizophrénie. Elles toucheraient préférentiellement des gènes jouant un rôle dans la plasticité neuronale, en partie communs avec ceux impliqués dans d'autres troubles du neurodéveloppement. » (127).

L'INSERM, toujours dans le même dossier, précise que « Pris globalement, le rôle de la génétique reste donc modéré : la fréquence de la maladie reste 10 fois plus faible que la fréquence à laquelle ces facteurs de vulnérabilité génétique sont retrouvés au sein de la population générale. ».

À propos de l'environnement :

Toujours dans le même dossier, l'INSERM fait état de deux facteurs de risque de l'apparition de troubles schizophréniques, à savoir le stress et la consommation de toxiques, notamment de cannabis.

Le stress est « décrit comme pouvant altérer différents mécanismes biologiques [...] au niveau de plusieurs structures cérébrales (hippocampe, cortex préfrontal, amygdale...). Il expliquerait ainsi l'incidence plus élevée de la maladie en milieu urbain ou parmi les sujets ayant eu un parcours de migration, notamment au cours de l'enfance et de l'adolescence. » (127)

Pour le cannabis, il est fait état que « le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) perturberait la maturation cérébrale en agissant sur les récepteurs qu'il active, nombreux au niveau des zones du cerveau impliquées dans les pathologies psychiatriques, et particulièrement dans les régions où la plasticité est importante à l'adolescence. Ainsi, la consommation de cannabis doublerait le risque de schizophrénie, mais avec une grande hétérogénéité en fonction des individus. Cet effet dépendrait de la dose, de la teneur du produit en THC, de la durée d'utilisation et de l'âge d'exposition. » (127)

À propos des neurotransmissions :

Plusieurs hypothèses supposent que les neurotransmissions impliquées dans la physiopathologie de ces troubles seraient les transmissions dopaminergiques, les transmissions glutamatergiques ou encore les transmissions sérotoninergiques.

- Les transmissions **dopaminergiques** : les voies dopaminergiques centrales seraient impliquées dans l'apparition des troubles schizophréniques, notamment à travers de :
 - la **voie mésolimbique** qui serait hyperactivée, à l'origine du libération accrue de dopamine et donc de l'apparition des signes positifs. C'est une voie impliquée dans la mémoire, l'apprentissage ou encore dans le plaisir. Elle est également

impliquée dans la régulation des émotions ainsi que dans le contrôle de la motivation. (128)

- la **voie méso corticale** qui serait quant à elle hypo activée, à l'origine de l'apparition des troubles cognitifs et des signes négatifs. Cette voie est impliquée dans la mémoire ou dans les processus attentionnels. (128)

Il existe 2 autres voies dopaminergiques, la voie nigro striée impliquée dans le contrôle des mouvements ainsi que la voie tubéro-infundibulaire qui va, elle, jouer sur certaines hormones et notamment inhiber la libération de prolactine dans le sang. (129)

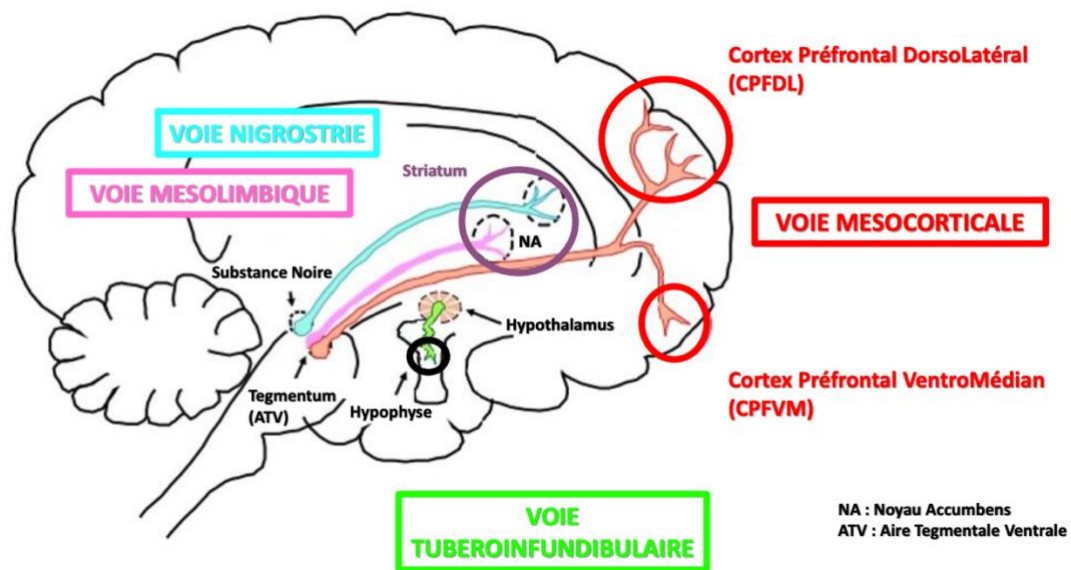


Figure 11 : Les différentes voies dopaminergiques (130)

- Les transmissions **glutamatergiques** : le glutamate est un neurotransmetteur excitateur du SNC. L'implication de ces transmissions dans les troubles schizophréniques reposerait sur un dysfonctionnement des récepteurs NMDA, puisque l'administration d'antagonistes de ces récepteurs provoqueraient des symptômes semblables à ceux des troubles schizophréniques. (131)
- Les transmissions **sérotoninergiques** : l'hypothèse de l'implication de ces transmissions repose sur l'utilisation antérieure d'acide lysergique diéthylamine (LSD), celui-ci présentant un effet agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT2A. De plus, il semblerait que les patients atteints de troubles schizophréniques présentent une liaison moindre de la sérotonine aux récepteurs dans le cortex frontal. Actuellement, les hypothèses reposent sur l'implication des récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A, avec une action des antipsychotiques sur ces dits récepteurs. (131)

D'autres neurotransmissions font l'objet d'hypothèse, notamment les transmissions GABAergiques et les transmissions cholinergiques. Le GABA est un neurotransmetteur excitateur dans le SNC, un dysfonctionnement des neurotransmissions GABAergiques serait à l'origine de l'apparition de déficits cognitifs chez les patients atteints de schizophrénie. Pour les neurotransmissions cholinergiques, il semblerait que les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques puissent être des cibles thérapeutiques dans le traitement de la schizophrénie. (131)

L'apparition des troubles schizophréniques semble ainsi reposer sur une multitude de facteurs, dont certains restent encore à l'état d'hypothèse.

3.4.2. Épidémiologie

Selon l'OMS, ce sont environ 24 millions de personnes qui seraient atteintes de schizophrénie dans le monde, soit une personne sur 300 (5). Selon l'INSERM, il y aurait 600 000 personnes concernées par ces troubles en France, avec 1 patient sur 2 qui fera au moins une tentative de suicide (127).

Il s'agit d'une pathologie se déclarant le plus souvent à compter de l'adolescence, parfois jusqu'au début de la vie adulte. L'évolution au cours de la vie des patients atteints de schizophrénie sera variable, pouvant aller d'un seul épisode psychotique à un enchaînement d'épisodes psychotiques séparés par des épisodes de rémission.

3.4.3. Prise en charge pharmacologique : les antipsychotiques

Le terme « antipsychotique » est assez récent, puisqu'il date des années 1950 à la suite des travaux des médecins français Jean Delay et Pierre Deniker. Ceci est dû à la découverte des effets de la chlorpromazine sur les symptômes inhérents aux psychoses, en faisant ainsi le chef de file des antipsychotiques (132). Depuis cette époque, un grand nombre de molécules ont été découvertes, aboutissant à une classification en 2 types de molécules :

- les antipsychotiques **typiques** = neuroleptiques typiques = **1^{ère} génération**, avec comme chefs de file la chlorpromazine et l'halopéridol ;
- les antipsychotiques **atypiques** = neuroleptiques atypiques = **2^{ème} génération**, avec comme chefs de file la rispéridone et l'olanzapine.

Parmi les **antipsychotiques typiques** sont retrouvés la chlorpromazine (Largactil[®]), la cyamémazine (Tercian[®]), le flupentixol (Fluanxol[®]), la fluphénazine (Modécate[®]), l'halopéridol (Haldol[®]), la lévomépromazine (Nozinan[®]), la loxapine (Loxapac[®]), le penfluridol (Semap[®]), le pimozide (Orap[®]), la pipampérone (Dipiperon[®]), la pipotiazine (Piportil[®]), la propériciazine (Neuleptil[®]), le sulpiride (Dogmatil[®]), le tiapride (Tiapridal[®]) ou encore le zuclopenthixol (Clopixol[®]).

Parmi les **antipsychotiques atypiques** sont retrouvés l'aripiprazole (Abilify[®]), l'amisulpride (Solian[®]), la clozapine (Leponex[®]), l'olanzapine (Zyprexa[®]), la palipéridone (Trevicta[®], Xeplion[®]), la quétiapine (Xeroquel[®]) ou encore la rispéridone (Risperdal[®]). (133)

En dehors de la classification par « génération » d'antipsychotiques, ceux-ci sont aussi classés par famille chimique (134) :

- **les phénotiazines** :
 - phénothiazines aliphatiques et pipéridinées : la chlorpromazine, la lévoméprimazine, la cyamémazine et la propériciazine.
 - phénotiazine pipérazinée : la pipotiazine.
- **les butyrophénones** : l'halopéridol (neuroleptique polyvalent) et la pipampérone (neuroleptique sédatif).
- **les thioxanthènes** : le flupentixol et le zuclopenthixol.
- **les dérivés de la diphénylbutylpipéridine** : le penfluridol et le pimozide.
- **les benzamides substitués** :
 - D'action bipolaire : l'amisulpride et le sulpiride.
 - D'action sédatif : le tiapride.
- **les benzisoxazoles** : la rispéridone.
- **les dérivés de la quinolinone** : l'aripiprazole.
- **les dibenzo-oxazépines** : la loxapine.
- **les dibenzodiazépines** : la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine.

Tableau 2 : Les différents antipsychotiques, en fonction de la famille chimique et de la génération

Famille chimique	Molécule	Princeps	Génération
Phénothiazines	Chlorpromazine	Largactil [®]	1 ^{ère} génération
	Lévomépromazine	Nozinan [®]	
	Cyamémazine	Tercian [®]	
	Propériciazine	Neuleptil [®]	
	Pipotiazine	Piportil [®]	
Butyrophénones	Halopéridol	Haldol [®]	
	Pipampérone	Dipiperon [®]	
Thioxanthènes	Flupentixol	Fluanxol [®]	
	Zuclopenthixol	Clopixol [®]	
Dérivés de la diphénylbutylpipéridine	Penfluridol	Semap [®]	
	Pimozide	Orap [®]	
Benzamides substitués	Amisulpride	Solian [®]	2 ^{ème} génération
	Sulpiride	Dogmatil [®]	1 ^{ère} génération
	Tiapride	Tiapridal [®]	
Benzisoxazoles	Risperidone	Risperdal [®]	2 ^{ème} génération
	Palipéridone	Trevicta [®] , Xeplion [®]	
Dérivés de la quinolinone	Aripiprazole	Abilify [®]	
Dibenzo-oxazépines	Loxapine	Loxapac [®]	1 ^{ère} génération
Dibenzodiazépines	Clozapine	Leponex [®]	2 ^{ème} génération
	Olanzapine	Zyprexa [®]	
	Quétiapine	Xeroquel [®]	

De manière supplémentaire, il existe différentes voies d'administration pour les antipsychotiques, à savoir la voie orale et la voie injectable. Pour les formes injectables, il est différencié les antipsychotiques d'action rapide et d'action prolongée, dont les formes réservées à l'usage hospitalier sont mentionnées en italique (135) :

- Les antipsychotiques injectables **d'action rapide** :
 - Antipsychotiques **polyvalents** : aripiprazole (Abilify[®]), halopéridol (Haldol[®]), chlorpromazine (Largactil[®]), *loxapine (Loxapac[®])*, *olanzapine (Zyprexa[®])*.
 - Antipsychotiques **désinhibiteurs** : *amisulpride (Solian[®])*.
 - Antipsychotiques **sédatifs** : *Dropéridol (Droleptan[®])*, *usage réservé au milieu hospitalier*), *lévomépromazine (Nozinan[®])*, *cyamémazine (Tercian[®])*, *tiapride (Tiapridal[®])*.
- Les antipsychotiques injectables **d'action prolongée** : aripiprazole (Abilify maintena[®]), zuclopenthixol (Clopixol[®]), flupentixol (Fluanxol[®]), halopéridol (Haldol décanoas[®]), rispéridone (Risperdalconsta[®]), pipotiazine (Piportil[®]), palipéridone (Xeplion[®] et Trevicta[®]), *olanzapine (Zypadhera[®])*.

Étant donné le nombre de molécules définies comme antipsychotiques, la description de ces molécules va être réalisée par génération.

3.4.3.1. Les antipsychotiques typiques = de 1^{ère} génération

Comme défini précédemment, sont retrouvés dans ce type d'antipsychotiques : la chlorpromazine (Largactil[®]), la cyamémazine (Tercian[®]), le flupentixol (Fluanxol[®]), la fluphénazine (Modécate[®]), l'halopéridol (Haldol[®]), la lévomépromazine (Nozinan[®]), la loxapine (Loxapac[®]), le penfluridol (Semap[®]), le pimozide (Orap[®]), la pipampérone (Dipiperon[®]), la pipotiazine (Piportil[®]), la propériciazine (Neuleptil[®]), le sulpiride (Dogmatil[®]), le tiapride (Tiapridal[®]) et le zuclopenthixol (Clopixol[®]).

Mécanisme d'action :

L'action de ces molécules relève de plusieurs mécanismes d'action, sur différentes neurotransmissions. En effet, il y a une action sur (28) :

- Les transmissions **dopaminergiques** : ce sont des molécules antagonistes des récepteurs D2, ayant une action centrale sur les différentes voies dopaminergiques (un effet anti-déficitaire via une action sur la voie méso corticale, un effet anti-productif via une action sur la voie mésolimbique, des effets extra pyramidaux via une action sur la voie nigro striée ou encore des effets neuroendocriniens via une action sur la voie tubéro-infundibulaire). Il y a également une action périphérique, notamment sur les centres du vomissement permettant une action antiémétique.
- Les transmissions **noradrénergiques** : ce sont des molécules antagonistes des récepteurs α -adrénergiques, centraux et périphériques, à l'origine de nombreux effets indésirables comme de la sédation, de l'hypotension orthostatique ou encore des vertiges. Il peut également y avoir des effets secondaires sexuels, comme des troubles de l'érection.
- Les transmissions **cholinergiques** : ce sont des molécules antagonistes des récepteurs muscariniques M1, à l'origine d'effets indésirables anticholinergiques (ou atropiniques) tels qu'une sécheresse de la bouche, de la constipation, des troubles de l'accommodation ou encore de la rétention urinaire.
- Les transmissions **histaminergiques** : ce sont des molécules antagonistes des récepteurs H1, ce qui peut induire une augmentation de l'appétit et une prise de poids, ainsi qu'une baisse de la vigilance et un risque de sédation. Il y a également un effet anti-allergique.

À propos des propriétés pharmacocinétiques, ce sont des molécules qui vont présenter une bonne absorption par voie orale et une absorption totale et rapide pour les formes injectables, ce qui présente un réel intérêt dans les situations d'urgence. La distribution est large, notamment vers les tissus vascularisés. Le métabolisme est quant à lui principalement hépatique, notamment via différents cytochromes tels que le CYP1A2, le CYP2D6 ou encore le CYP3A4. Ces voies métaboliques sont à l'origine d'un grand nombre d'interactions médicamenteuses. Enfin, l'élimination est considérée comme mixte, à prédominance rénale. (28) (128)

Effets indésirables :

Étant donné les mécanismes d'action sur ces molécules, de nombreux indésirables sont possibles avec notamment une somnolence diurne (d'où le conseil de prise le soir), des troubles de la mémoire, parfois des troubles de l'humeur ou des troubles dépressifs, une diminution du seuil épileptogène, de l'hypotension orthostatique, de l'énurésie, des effets atropiniques (bouche sèche, rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire, tachycardie) ou encore des troubles métaboliques avec une hyperprolactinémie, une dysrégulation thermique, une prise de poids et une hyperglycémie.

Il est aussi possible pour les patients d'expérimenter des effets extrapyramidaux étant donné l'action antagoniste sur les récepteurs D2 dopaminergiques notamment sur la voie nigro striée.

Ce sont des effets qui peuvent se manifester sous différentes formes :

- des dyskinésies aiguës = des mouvements anormaux et involontaires (136) et des dystonies = des contractions musculaires involontaires soutenues (137) ;
- un syndrome parkinsonien : akinésie, hypertonie et tremblements de repos
- d'akathisie = « Incapacité de rester assis, allongé ou immobile » (138)

Un autre effet indésirable imputable à ce type d'antipsychotiques est le syndrome malin des neuroleptiques. Il s'agit d'un effet indésirable classé comme rare, défini parfois comme « une hyperthermie maligne ». Il va se manifester par (139) :

- une hyperthermie (température > 40°C) avec sueur, pâleur et déshydratation ;
- une rigidité musculaire intense associée à des tremblements ;
- des troubles du système neurovégétatif avec tachycardie, tachypnée, troubles du rythme et hypertension artérielle (HTA) labile.
- une altération de l'état mental, notamment avec des confusions pouvant aller jusqu'au coma.
- une élévation des créatines phosphokinases (CPK), signe d'une rhabdomyolyse.

Le syndrome malin des neuroleptiques est un syndrome dont les symptômes commencent le plus souvent dans les 2 premières semaines de traitement, mais cela peut survenir plus tard.

Précautions d'emploi :

Étant donné le métabolisme hépatique du à différents cytochromes, ce sont des molécules pour lesquelles sont retrouvées de nombreuses interactions médicamenteuses, de différents niveaux. Par exemple, l'usage de ces molécules est contre-indiqué avec des molécules dopaminergiques non antiparkinsoniens du fait de l'antagonisme d'action. L'association est également déconseillée avec de la L-DOPA, avec des médicaments torsadogènes ou encore avec du lithium étant donné le risque majoré de syndrome confusionnel. (28)

Ces molécules pouvant abaisser le seuil épileptogène via une action sur le système GABAergique, l'association avec d'autre molécule pouvant baisser ce seuil est à surveiller. (28)

Comme pour les autres classes médicamenteuses pouvant provoquer de la sédation, l'association du traitement avec de l'alcool entraîne un risque de majoration de cette sédation. L'utilisation d'alcool est donc déconseillée. (28)

Ce sont des molécules subissant un passage transplacentaire ainsi que dans le lait maternel, leur utilisation est donc à revoir en cas de grossesse. Cependant, le CRAT mentionne plusieurs molécules décrites comme « les mieux connues en cas de grossesse » avec l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la chlorpromazine ou encore l'halopéridol. (140)

3.4.3.2. Les antipsychotiques atypiques = de 2^{ème} génération

Comme défini précédemment, sont retrouvés dans ce type d'antipsychotiques : l'aripiprazole (Abilify[®]), l'amisulpride (Solian[®]), la clozapine (Leponex[®]), l'olanzapine (Zyprexa[®]), la palipéridone (Trevicta[®], Xeplion[®]), la quétiapine (Xeroquel[®]) ou encore la rispéridone (Risperdal[®]).

Mécanisme d'action :

Comme pour les antipsychotiques typiques, l'action de ces molécules relève également d'une implication sur différentes neurotransmissions, comme (28) :

- Les transmissions **dopaminergiques** : ce sont des molécules qualifiées comme antagoniste des récepteurs D2 et/ou des récepteurs D4 de la voie mésolimbique, ce qui entraîne un effet anti productif utile dans le traitement des troubles schizophréniques.

Bien que l'effet antagoniste sur les transmissions dopaminergiques soit identifié, l'aripiprazole est aussi une molécule agoniste partiel des récepteurs D2, ce qui permet le blocage des effets de la dopamine libérée en excès au niveau limbique (= baisse des signes positifs), ainsi que la stimulation des récepteurs D2 du cortex à l'origine de l'amélioration des signes négatifs. Il semblerait également que ce soit une molécule qui présente une affinité pour les récepteurs D3. (141)

- Les transmissions **sérotoninergiques** : ce sont des molécules antagonistes des récepteurs 5-HT2A des neurones dopaminergiques, ce qui permet d'augmenter la libération de dopamine et in fine d'avoir un effet anti-déficitaire.

De manière commune avec les antipsychotiques typiques, ces molécules sont également des antagonistes des récepteurs muscariniques M1.

L'avantage de ces molécules est qu'elles produisent moins d'effets extra-pyramidaux que les antipsychotiques de 1^{ère} génération. En effet, ce sont des molécules bloquant les récepteurs dopaminergiques de façon plus sélective que les antipsychotiques de 1^{ère} génération, notamment au niveau de la voie méso corticale et de la voie méso limbique, et ce même à faible dose. (142)

À propos des propriétés pharmacocinétiques, ce sont sensiblement les mêmes que pour les antipsychotiques typiques vus précédemment. Ce sont des molécules qui vont présenter une bonne absorption par voie orale et une absorption totale et rapide pour les formes injectables, ce qui présente un réel intérêt dans les situations d'urgence. La distribution est large, notamment vers les tissus vascularisés. Le métabolisme est quant à lui principalement hépatique, notamment via différents cytochromes tels que le CYP1A2, le DYP2D6 ou encore le CYP3A4, ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. (28)

Effets indésirables :

Parmi les effets indésirables recensés pour cette classe de médicaments sont retrouvés des troubles cardiovasculaires (troubles du rythme, allongement de l'espace QT), une hyperlipidémie, une hyperglycémie, de la somnolence, ou encore des nausées. (28)

Il est fait mention d'un risque d'effets indésirables d'ordre métabolique, notamment d'hyperglycémie ou d'hyperlipidémie comme cité précédemment. Ces désordres métaboliques sont plus fréquents avec les antipsychotiques atypiques.

Ce sont des molécules qui vont présenter moins d'effets extrapyramidaux et atropiniques que les antipsychotiques de 1^{ère} génération, bien que certaines molécules telles que la clozapine, l'olanzapine ou encore la palipéridone puissent provoquer des effets extrapyramidaux.

Pour la clozapine, l'un des effets indésirables prédominants est le risque d'agranulocytose, impliquant une surveillance de la NFS tout au long du traitement. Un risque de myocardite est également recensé pour cette molécule.

Précautions d'emploi :

Étant donné le risque d'agranulocytose identifié pour la clozapine, la surveillance de la NFS doit être réalisée tout au long du traitement, d'abord 1 fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement, puis 1 fois par mois. La délivrance du traitement est conditionnée à la présentation du carnet de suivi, devant mentionner les dernières valeurs de la NFS (notamment les leucocytes) et être rempli par le pharmacien lors de la délivrance. (143)

Selon l'ANSM, des surveillances particulières doivent être réalisées dans un contexte de traitement par antipsychotiques atypiques, notamment du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC), la tension artérielle, de la glycémie, du bilan lipidique ou encore de l'ECG. (144)

À propos des associations médicamenteuses, comme pour les antipsychotiques de 1^{ère} génération, le métabolisme hépatique entraîne de nombreuses interactions : l'usage de ces molécules est contre-indiqué avec des molécules dopaminergiques non antiparkinsoniens du fait de l'antagonisme d'action, l'association est déconseillée avec de la L-DOPA, avec des médicaments torsadogènes ou encore avec du lithium étant donné le risque majoré de syndrome confusionnel. (28)

Comme pour les autres classes médicamenteuses pouvant provoquer de la somnolence / de la sédation, l'association du traitement avec de l'alcool entraîne un risque de majoration de cette sédation. L'utilisation d'alcool est donc déconseillée. (28)

II. PLACE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

La pharmacie d'officine est un lieu de rencontre et d'interactions entre les patients et les professionnels de santé dont font partie les pharmaciens et leurs équipes.

Pour beaucoup, la pharmacie n'est que le dernier maillon de la chaîne du parcours de soin. Néanmoins, il est important de souligner que c'est la seule profession de santé accessible sans rendez-vous faisant ainsi souvent de la pharmacie le 1^{er} maillon de la chaîne. En effet, lorsqu'un patient se présente et nécessite une orientation vers un autre professionnel de santé, que ce soit un médecin ou une structure d'accompagnement, le pharmacien est l'interlocuteur de choix qui permettra cette réorientation.

1. Place des médicaments de la sphère psychiatrique dans le marché officinal

Chaque année, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) publie un document retraçant l'ensemble des remboursements pour l'année précédente à travers un fichier Excel, facilement trouvable sur le site de l'assurance maladie (145).

Ce tableau récapitule le nombre de boîtes remboursées, mais il ne prend pas en compte l'ensemble des boîtes vendues en France : il n'est basé que sur les boîtes facturées à l'assurance maladie pour permettre leur remboursement, mais certaines situations ne le permettent pas, telles que les ordonnances étrangères, les ordonnances prescrites « hors autorisation de mise sur le marché (AMM) = hors AMM » ou encore les médicaments n'étant pas ou plus remboursés par la sécurité sociale.

L'analyse de ces données ne permet d'obtenir qu'une tendance dans la mesure où une partie des délivrances n'apparaît pas.

Pour la méthodologie suivie dans le cadre de ce travail de thèse, les données brutes ont été extraites du fichier de la CNAM en sélectionnant que les colonnes « produit », « classe ATC » et « nombres de boîtes remboursées en 2021 / 2022 ». Chaque ligne représente une référence : par exemple, si une molécule est générique par plusieurs laboratoires, chaque référence à une ligne attribuée dans le tableau.

PRODUIT	Classe ATC	Nombre de boîtes remboursées 2021
VALIUM ROCHE	DIAZEPAM	86 117
DIAZEPAM ARW	DIAZEPAM	609 739
DIAZEPAM ACC	DIAZEPAM	28
DIAZEPAM ACC	DIAZEPAM	29
VALIUM ROCHE	DIAZEPAM	92 906
VALIUM ROCHE	DIAZEPAM	481
VALIUM ROCHE	DIAZEPAM	357 355
VALIUM ROCHE	DIAZEPAM	419
VALIUM ROCHE	DIAZEPAM	261 255
DIAZEPAM TEVA	DIAZEPAM	868 593
DIAZEPAM TEVA	DIAZEPAM	327 359
DIAZEPAM TEVA	DIAZEPAM	969 378
NOVAZAM (DIAZEPAM) GE,	DIAZEPAM	1

Figure 12 : Aperçu du tableau publié par la CNAM avec l'exemple du diazépam

Seule la feuille de calcul « tout prescripteur » a été analysée, ne considérant pas la nécessité de traiter de manière distincte les données en fonction du type de prescripteur, puisqu'il n'y a pas de distinction dans la prise en charge des patients au comptoir d'une pharmacie d'officine.

En s'intéressant au marché officinal, seul le nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 et en 2022 ont été analysés. Cette analyse a été réalisée par classe médicamenteuse. Par exemple, pour les antidépresseurs, un tableau a été créé pour chaque sous-classe, à savoir les imipraminiques, les ISRS, les IRSNA, les IMAO ou encore les atypiques. Enfin, un diagramme de répartition des différentes sous-classes d'une classe médicamenteuse a été réalisé.

L'objectif final de cette analyse est de déterminer la part statistique des médicaments attirant à la sphère psychiatrique dans le nombre total de boîtes remboursées pour l'année 2021 et pour l'année 2022 par la sécurité sociale, permettant ainsi de comparer et de démontrer une éventuelle évolution.



Figure 13 : Illustration de la méthodologie de l'analyse de la place de la sphère psychiatrique dans le marché du médicament en France en 2021 et en 2022

1.1. Les antidépresseurs

1.1.1. Année 2021

Les données extraites du document de la sécurité sociale concernant les antidépresseurs ont été traitées classe après classe d'antidépresseurs. Ainsi, ont été remboursées en France en 2021 :

- 5 450 370 boites d'imipraminiques ;
- 44 255 819 boites d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- 12 634 346 boites d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ;
- 74 013 boites d'inhibiteurs de la mono amine oxydase ;
- 8 964 088 boites d'antidépresseurs atypiques.

Tableau 3 : Nombre de boîtes d'imipraminiques remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Amitriptyline	Elavil [®] ; Laroxyl [®]	3 367 633
<i>Amoxapine</i>	<i>Défanyl[®]</i>	<i>25 787</i>
Clomipramine	Anafranil [®]	1 580 292
Dosulepine	Prothiaden [®]	267 721
Doxepine	Quitaxon [®]	76 999
Imipramine	Tofranil [®]	13 630
Mapropiline	Ludiomil [®]	60 015
Trimipramine	Surmontil [®]	58 293
TOTAL		5 450 370

Pour information, dans ce tableau, l'amoxapine est grisée et en italique car cette molécule n'est plus commercialisée depuis fin 2022. Étant commercialisée en 2021, elle a été incluse dans les calculs. (26)

Tableau 4 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Citalopram	Seropram [®]	1 438 230
Escitalopram	Seroplex [®]	8 927 231
Fluoxétine	Prozac [®]	7 954 765
Fluvoxamine	Floxyfral [®]	186 419
Paroxétine	Deroxat [®] ; Divarius [®]	16 557 896
Sertraline	Zoloft [®]	7 729 204
Vortioxétine	Brintellix [®]	1 462 074
TOTAL		44 255 819

Tableau 5 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Duloxétine	Cymbalta [®]	3 190 561
Milnacipran	Ixel [®]	172 927
Venlafaxine	Effexor [®]	9 270 858
TOTAL		12 634 346

Tableau 6 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la mono amine oxydase remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Iproniazide	Marsilid [®]	5
Moclobémide	Moclamine [®]	74 008
TOTAL		74 013

Tableau 7 : Nombre de boîtes d'antidépresseurs atypiques remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Agomélatine	Valdoxan [®]	131 222
Miansérine	Athymil [®]	4 289 006
Mirtazapine	Norset [®]	4 233 426
Tianeptine	Stablon [®]	310 434
TOTAL		8 964 088

Ainsi, en 2021, en France, 71 378 636 boîtes d'antidépresseurs ont été remboursées par la sécurité sociale. 62% des antidépresseurs remboursés en 2021 sont des ISRS, 18% des IRSNA, 12% des antidépresseurs atypiques, 8% des imipraminiques. Les IMAO représentant une faible part des antidépresseurs, ils n'apparaissent pas sur ce diagramme de répartition (figure 14).

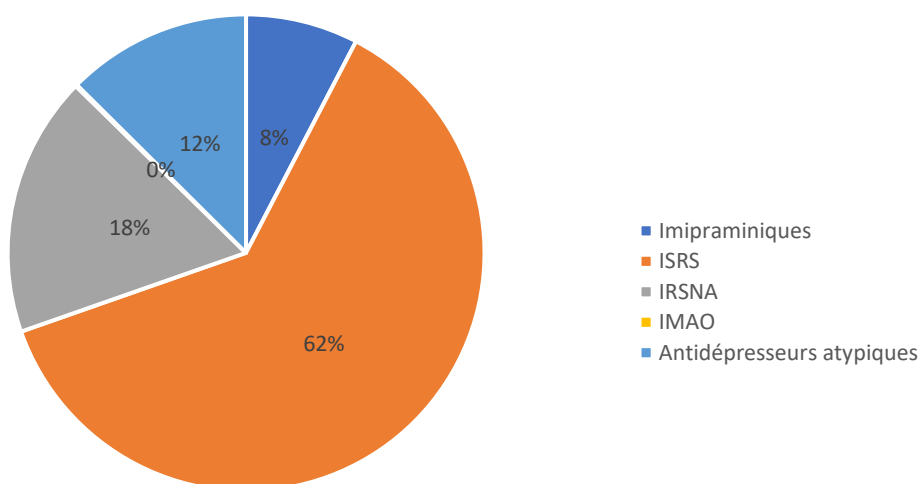


Figure 14 : Diagramme de répartition des différentes classes d'antidépresseurs, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France

1.1.2. Année 2022

Selon la même méthode d'analyse que pour l'année 2021, les antidépresseurs ont été traités classe par classe. Ainsi, ont été remboursées en 2022 en France par la sécurité sociale :

- 5 400 105 boîtes d'imipraminiques ;
- 46 579 563 boîtes d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- 13 171 234 boîtes d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ;
- 67 943 boîtes d'inhibiteurs de la mono amine oxydase ;
- 9 455 266 boîtes d'antidépresseurs atypiques.

Tableau 8 : Nombre de boîtes d'imipraminiques remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Amitriptyline	Elavil [®] ; Laroxyl [®]	3 386 709
<i>Amoxapine</i>	<i>Défanyl[®]</i>	<i>23 190</i>
Clomipramine	Anafranil [®]	1 548 112
Dosulepine	Prothiaden [®]	245 914
Doxepine	Quitaxon [®]	74 288
Imipramine	Tofranil [®]	11 039
Mapropiline	Ludiomil [®]	56 236
Trimipramine	Surmontil [®]	54 617
TOTAL		5 400 105

Tableau 9 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Citalopram	Seropram [®]	1 347 621
Escitalopram	Seroplex [®]	8 876 512
Fluoxétine	Prozac [®]	8 440 116
Fluvoxamine	Floxyfral [®]	183 776
Paroxétine	Deroxat [®] ; Divarius [®]	17 242 103
Sertraline	Zoloft [®]	8 846 550
Vortioxétine	Brintellix [®]	1 642 885
TOTAL		46 579 563

Tableau 10 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Duloxétine	Cymbalta [®]	3 355 186
Milnacipran	Ixel [®]	153 007
Venlafaxine	Effexor [®]	9 663 041
TOTAL		13 171 234

Tableau 11 : Nombre de boîtes d'inhibiteurs de la mono amine oxydase remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Iproniazide	Marsilid [®]	/
Moclobémide	Moclamine [®]	67 943
TOTAL		67 943

Tableau 12 : Nombre de boîtes d'antidépresseurs atypiques remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Agomélatine	Valdoxan [®]	115 060
Miansérine	Athymil [®]	4 624 860
Mirtazapine	Norset [®]	4 445 569
Tianeptine	Stablon [®]	269 777
TOTAL		9 455 266

Ce sont ainsi 74 674 111 boîtes d'antidépresseurs, toute classe confondue, qui ont été remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France. Parmi ces boîtes, 62% sont des ISRS, 18% sont des IRSNA, 13% sont des antidépresseurs atypiques, 7% sont des imipraminiques (figure 15). Les IMAO représentant une part faible du nombre de boîtes remboursées, ils n'apparaissent pas sur le graphique.

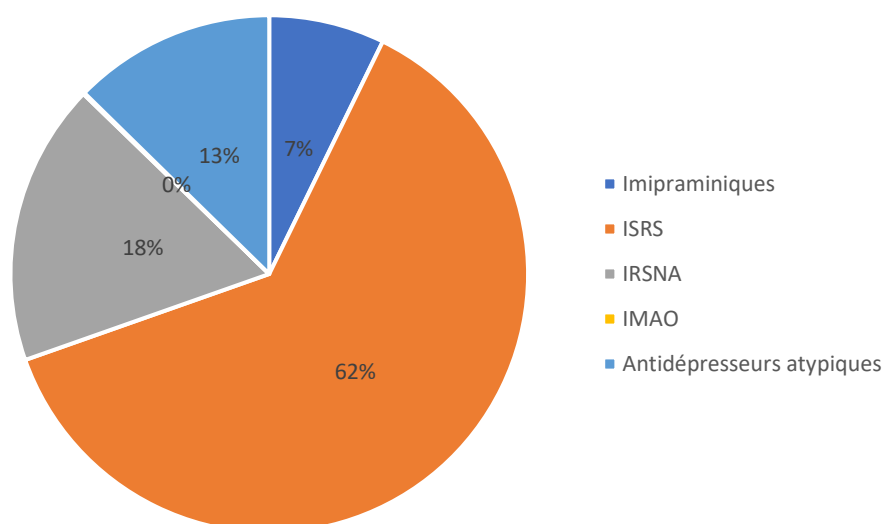


Figure 15 : Diagramme de répartition des différentes classes d'antidépresseurs, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France

1.1.3. Comparaison 2021 / 2022

L'analyse des données publiées par la caisse nationale d'assurance maladie permet d'obtenir la tendance quant à l'évolution de la part de marché des antidépresseurs en France entre 2021 et 2022.

Tableau 13 : Comparaison entre le nombre de boîtes d'antidépresseurs remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022

Classe d'antidépresseurs	Nombre de boîtes remboursées en 2021	Nombre de boîtes remboursées en 2022	Évolution
Imipraminiques	5 450 370	5 400 105	↘
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	44 255 819	46 579 563	↗
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	12 634 346	13 171 234	↗
Inhibiteurs de la mono amine oxydase	74 013	67 943	↘
Atypiques	8 964 088	9 455 266	↗
Global	71 378 636	74 674 111	↗

Comme mentionné dans le tableau ci-dessus, en fonction du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en France, la tendance montre une augmentation entre 2021 et 2022.

Ces 3 295 475 boîtes supplémentaires remboursées en 2022 représente ainsi une augmentation de + 4,6% par rapport à 2021.

1.2. Les anxiolytiques et les hypnotiques

Les antidépresseurs ayant déjà été traités ci-dessus, ils ne le seront pas dans cette sous-partie.

1.2.1. Année 2021

Ont donc été remboursées en France, en 2021 :

- 63 260 644 boîtes de benzodiazépines à visée anxiolytique ;
- 7 508 743 boîtes de benzodiazépines à visée hypnotique / sédatrice ;
- 7 428 180 boîtes d'antihistaminiques ayant une indication dans les troubles anxieux ;
- 8 316 442 boîtes d'autres molécules telles que l'Anxémil[®], le Stresam[®], la prégabaline ou encore la buspirone ;
- 23 254 737 boîtes d'apparentés aux benzodiazépines.

Tableau 14 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée anxiolytique remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Alprazolam	Xanax [®]	20 444 903
Bromazépam	Lexomil [®]	7 449 724
Clobazam	Urbanyl [®]	1 248 116
Clorazépate	Tranxène [®]	1 747 271
Clotiazépam	Vératran [®]	895 784
Diazépam	Valium [®]	3 573 660
Loflazépate	Victan [®]	103 828
Lorazépam	Temesta [®]	6 190 067
Nordazépam	Nordaz [®]	266 243
Oxazépam	Seresta [®]	17 374 076
Prazépam	Lysanxia [®]	3 966 972
TOTAL		63 260 644

Tableau 15 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée hypnotique / sédatrice remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Estazolam	Nuctalon [®]	210 421
Lormétazépam	Noctamide [®]	6 446 448
Loprazolam	Havlane [®]	851 874
Nitrazépam	Mogadon [®]	/
TOTAL		7 508 743

Pour le nitrazépam, aucune ligne n'est présente dans le document de la sécurité sociale. Il s'agit d'une molécule qui n'est plus remboursée depuis mars 2018. Cependant, d'après la base de données du Vidal, c'est une molécule qui est encore commercialisée (146).

Tableau 16 : Nombre de boîtes d'antihistaminiques utilisés dans les troubles anxieux remboursés en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Alimémazine	Théralène [®]	5 041 383
Doxylamine	Donormyl [®]	/
Hydroxyzine	Atarax [®]	2 386 797
Prométhazine	Phenergan [®]	/
TOTAL		7 428 180

Ces valeurs comportent des biais. En effet, l'hydroxyzine est une molécule qui présente différentes indications telles que « manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte ; prémédication à l'anesthésie générale ; traitement symptomatique de l'urticaire ; chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules » (147). Ce nombre de boîtes remboursées en 2021 ne tient pas compte des indications. Il est donc difficile d'extrapoler le nombre de boîtes remboursées spécifiquement dans le cadre de manifestations anxieuses.

De plus, ce document ne traitant que du remboursement des médicaments par la sécurité sociale, aucune valeur n'est communiquée quant aux médicaments non remboursés comme le Donormyl[®] ou encore le Phenergan[®].

Tableau 17 : Nombre de boîtes d'Anxémil[®], de buspirone, de Stresam[®] et de prégabaline remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
<i>Extrait de passiflore</i>	Anxémil [®]	/
Buspirone	Buspirone [®]	645 247
Etifoxine	Stresam [®]	1 950 574
Prégabaline	Lyrica [®]	5 720 621
TOTAL		8 316 442

À l'instar des antihistaminiques mentionnés précédemment, ces valeurs comportent également des biais. En effet, la prégabaline est une molécule qui possède plusieurs indications telles que les douleurs neuropathiques, l'épilepsie ou encore les troubles anxieux généralisés (79). Les données ne tenant pas compte des indications, il est difficile d'extrapoler le nombre de boîtes remboursées dans le cadre des troubles anxieux.

De même, l'Anxémil[®] étant un médicament non remboursé par la sécurité sociale, aucune valeur n'est retrouvée dans le document de la sécurité sociale. Pour le Stresam[®], déremboursé à compter du 13 novembre 2021 (148), un certain nombre de boîtes ont été remboursées par la sécurité sociale.

Tableau 18 : Nombre de boîtes d'apparentés aux benzodiazépines remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Zolpidem	Stilnox [®]	7 061 278
Zopiclone	Imovane [®]	16 193 459
TOTAL		23 254 737

Ainsi, ce sont 109 768 746 boîtes de médicaments indiqués dans le traitement des troubles anxieux qui ont été remboursées par la sécurité sociale en France en 2021. Ce nombre ne tient pas compte des antidépresseurs pouvant également être indiqués dans ces troubles. La répartition est la suivante: 58% sont des BZD à visée anxiolytique, 21% sont des apparentés aux BZD, 7% sont des BZD à visée sédatrice ou hypnotique, 7% sont des antihistaminiques et enfin, les 7% restants sont composés par l'Anxémil[®], le Stresam[®], la buspirone et la prégabaline (figure 16).

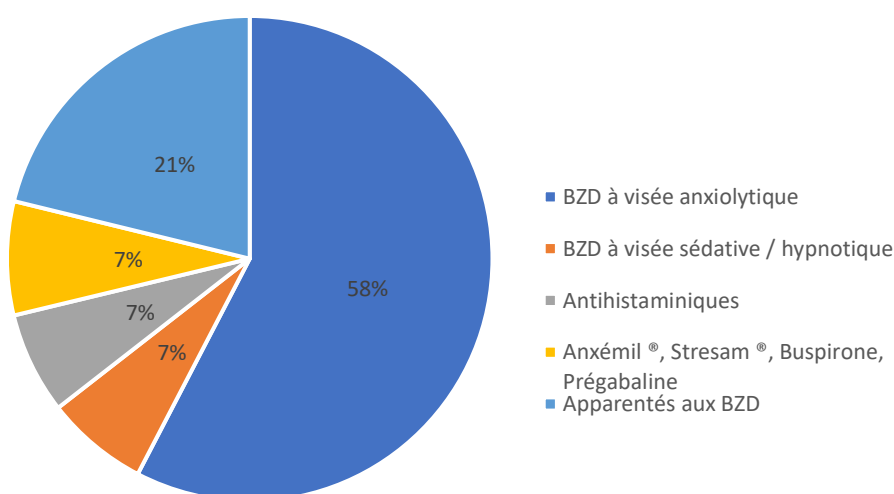


Figure 16 : Diagramme de répartition des différents médicaments indiqués dans le traitement des troubles anxieux, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France

1.2.2. Année 2022

De la même façon ont été remboursées en France, en 2022 :

- 62 987 652 boîtes de benzodiazépines à visée anxiolytique ;
- 7 328 074 boîtes de benzodiazépines à visée hypnotique / sédatrice ;
- 7 088 009 boîtes d'antihistaminiques ayant une indication dans les troubles anxieux ;
- 5 581 214 boîtes d'autres molécules telles que l'Anxémil[®], le Stresam[®], la prégabaline ou encore la buspirone ;
- 22 441 036 boîtes d'apparentés aux benzodiazépines.

Tableau 19 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée anxiolytique remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Alprazolam	Xanax [®]	20 245 338
Bromazépam	Lexomil [®]	7 143 759
Clobazam	Urbanyl [®]	1 193 080
Clorazépate	Tranxène [®]	1 615 219
Clotiazépam	Vératran [®]	940 311
Diazépam	Valium [®]	4 086 629
Loflazépate	Victan [®]	109 068
Lorazépam	Temesta [®]	6 026 660
<i>Nordazépam</i>	<i>Nordaz[®]</i>	<i>4 802</i>
Oxazépam	Seresta [®]	17 769 768
Prazépam	Lysanxia [®]	3 853 018
TOTAL		62 987 652

Le nordazépam est grisé dans le tableau car c'est une molécule en arrêt de production depuis septembre 2021 (149). La molécule n'étant plus commercialisée, cela peut expliquer la forte diminution du nombre de boîtes remboursées par rapport à 2021.

Tableau 20 : Nombre de boîtes de benzodiazépines à visée hypnotique / sédatrice remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Estazolam	Nuctalon [®]	204 720
Lormétazépam	Noctamide [®]	6 258 105
Loprazolam	Havlane [®]	865 249
<i>Nitrazépam</i>	<i>Mogadon[®]</i>	<i>/</i>
TOTAL		7 328 074

Tableau 21 : Nombre de boîtes d'antihistaminiques utilisés dans les troubles anxieux remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Alimémazine	Théralène [®]	2 183 142
Doxylamine	Donormyl [®]	/
Hydroxyzine	Atarax [®]	4 904 867
Prométhazine	Phenergan [®]	/
TOTAL		7 088 009

Tableau 22 : Nombre de boîtes d'Anxémil[®], de buspirone, de Stresam[®] et de prégabaline remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
<i>Extrait de passiflore</i>	Anxémil [®]	/
Buspirone	Buspirone [®]	649 597
Etifoxine	Stresam [®]	1 815
Prégabaline	Lyrica [®]	4 929 802
TOTAL		5 581 214

Malgré le fait que le Stresam[®] ait été déremboursé à compter du 13 novembre 2021, le document de la sécurité sociale mentionne 1 815 boîtes remboursées en 2022. Cela constitue un biais dans l'interprétation des données, même si le nombre de boîtes est minime par rapport au nombre total de boîtes remboursées puisqu'il représente 0,03% de cette « classe ».

Tableau 23 : Nombre de boîtes d'apparentés aux benzodiazépines remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Zolpidem	Stilnox [®]	6 607 355
Zopiclone	Imovane [®]	15 833 681
TOTAL		22 441 036

Ainsi, ce sont 105 425 985 boîtes de médicaments indiqués dans le traitement des troubles anxieux qui ont été remboursées par la sécurité sociale en France en 2022. Comme pour les données de 2021, ce nombre ne tient pas compte des antidépresseurs pouvant également être indiqués dans ces troubles.

La répartition est la suivante : 60% sont des BZD à visée anxiolytique, 21% sont des apparentés aux BZD, 7% sont des BZD à visée sédatrice ou hypnotique, 7% sont des antihistaminiques et enfin, les 5% restants sont composés par l'Anxémil[®], le Stresam[®], la buspirone et la prégabaline (figure 17).

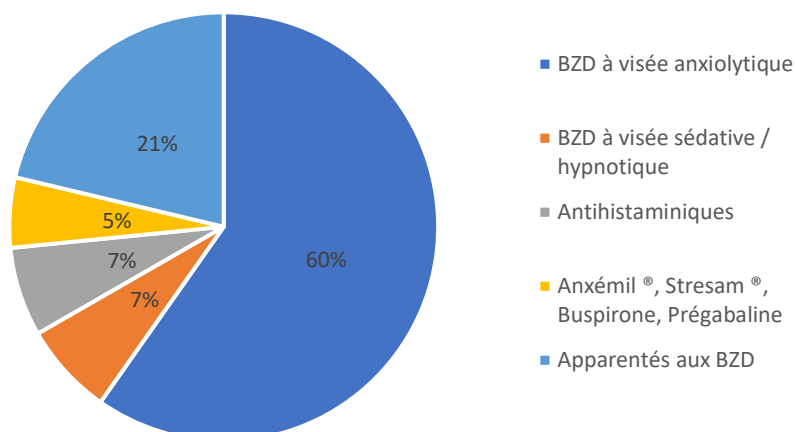


Figure 17 : Diagramme de répartition des différents médicaments impliqués dans le traitement des troubles anxieux, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France

1.2.3. Comparaison 2021 / 2022

L'analyse des données permet d'obtenir la tendance quant à l'évolution de la part de marché des molécules indiquées dans le traitement des troubles anxieux en France entre 2021 et 2022.

Tableau 24 : Comparaison entre le nombre de boîtes de molécules indiquées dans le traitement des troubles anxieux remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022

Classe de molécules indiquées dans le traitement des troubles anxieux	Nombre de boîtes remboursées en 2021	Nombre de boîtes remboursées en 2022	Évolution
BZD anxiolytique	63 260 644	62 987 652	↘
BZD hypnotique	7 508 743	7 328 074	↘
Antihistaminiques	7 428 180	7 088 009	↘
Anxémil®, Stresam®, Buspirone, Prégabaline	8 316 442	5 581 214	↘
Apparentés aux BZD	23 254 737	22 441 036	↘
Global	109 768 746	105 425 985	↘

Comme mentionné dans le tableau ci-dessus, en fonction du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en France, la tendance montre une diminution entre 2021 et 2022, et ce pour toutes les classes de médicaments indiqués dans le traitement des troubles anxieux.

Cette différence de 4 342 761 boîtes remboursées en 2022 représente ainsi une baisse de – **3,96%** par rapport à 2021.

1.3. Les thymorégulateurs

1.3.1. Année 2021

Parmi les « thymorégulateurs », ont été remboursées en France en 2021 :

- 6 417 486 boîtes d'acide valproïque et de valpromide ;
- 2 367 681 boîtes de carbamazépine ;
- 4 864 758 boîtes de lamotrigine ;
- 856 890 boîtes de sels de lithium.

Tableau 25 : Nombre de boîtes de molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Acide valproïque et valpromide	Dépakote [®] , Dépamide [®]	6 417 486
Carbamazépine	Tegretol [®]	2 367 681
Lamotrigine	Lamictal [®]	4 864 758
Sels de lithium	Théralithe [®]	856 890
TOTAL		14 506 815

Comme mentionné précédemment dans ce document, certains antipsychotiques peuvent présenter une indication dans le traitement des troubles bipolaires. Ces antipsychotiques étant traités dans la partie suivante, ils ne sont pas recensés dans ce tableau puisque le document ne distingue pas les molécules en fonction des indications. Il est ainsi difficile de savoir si les valeurs présentées dans le document correspondent aux traitements des troubles bipolaires ou des troubles schizophréniques.

Ainsi, ce sont 14 506 815 boîtes de « thymorégulateurs » qui ont été remboursées en 2021 en France. Comme mentionné précédemment, ce nombre ne tient pas compte des antipsychotiques. La répartition est la suivante : l'acide valproïque et la valpromide représentent 44%, la lamotrigine 34%, la carbamazépine 16% et les sels de lithium représentent quant à eux 6% (figure 18).

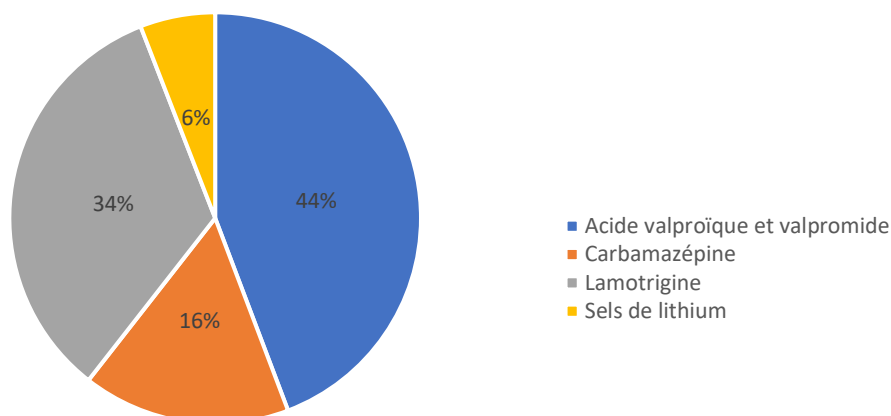


Figure 18 : Diagramme de répartition des différents médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France

1.3.2. Année 2022

Ont été remboursées en France en 2022 :

- 6 294 943 boîtes d'acide valproïque et de valpromide ;
- 2 311 830 boîtes de carbamazépine ;
- 5 109 682 boîtes de lamotrigine ;
- 884 165 boîtes de sels de lithium.

Tableau 26 : Nombre de boîtes de molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Acide valproïque et valpromide	Dépakote [®] , Dépamide [®]	6 294 943
Carbamazépine	Tegretol [®]	2 311 830
Lamotrigine	Lamictal [®]	5 109 682
Sels de lithium	Théralithe [®]	884 165
TOTAL		14 600 620

Ce sont 14 600 620 boîtes de « thymorégulateurs » qui ont été remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France. Parmi ce nombre de boîtes, la répartition est la suivante : l'acide valproïque et le valpromide représentent 43%, la lamotrigine 35%, la carbamazépine 16% et enfin, les sels de lithium 6% (figure 19).

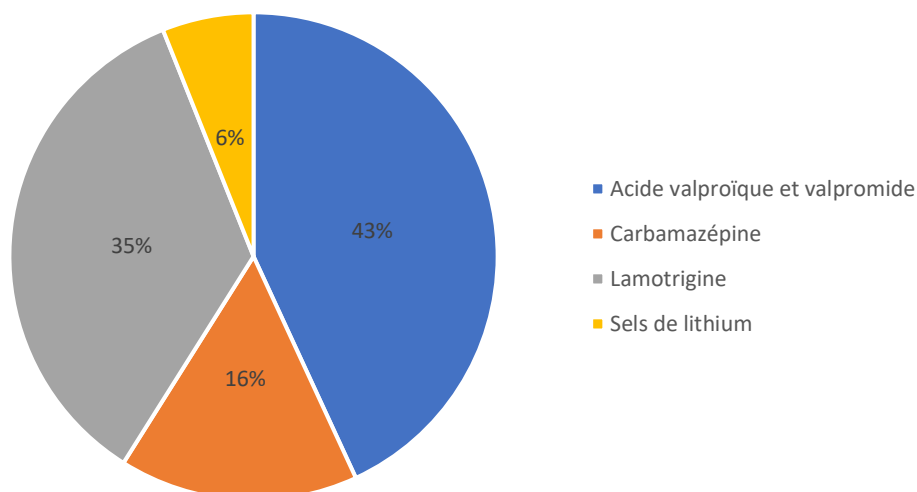


Figure 19 : Diagramme de répartition des différents médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France

1.3.3. Comparaison 2021 / 2022

L'analyse des données permet d'obtenir la tendance quant à l'évolution de la part de marché des molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires en France entre 2021 et 2022.

Tableau 27 : Comparaison entre le nombre de boîtes de thymorégulateurs remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022

Classe de molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires	Nombre de boîtes remboursées en 2021	Nombre de boîtes remboursées en 2022	Évolution
Acide valproïque et valpromide	6 417 486	6 294 943	↘
Carbamazépine	2 367 681	2 311 830	↘
Lamotrigine	4 864 758	5 109 682	↗
Sels de lithium	856 890	884 165	↗
Global	14 506 815	14 600 620	↗

Comme mentionné dans le tableau ci-dessus, en fonction du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en France, la tendance montre une augmentation entre 2021 et 2022.

Cette augmentation de 93 805 boîtes remboursées en 2022 représente ainsi une légère augmentation de + **0,6%** par rapport à 2021.

1.4. Les antipsychotiques

1.4.1. Année 2021

Parmi les antipsychotiques ont été remboursées en France en 2021 :

- 10 354 683 boîtes d'antipsychotiques de 1^{ère} génération ;
- 11 586 359 boîtes d'antipsychotiques de 2^{ème} génération.

Tableau 28 : Nombre de boîtes d'antipsychotiques de 1^{ère} génération remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Chlorpromazine	Largactil [®]	198 662
Cyamémazine	Tercian [®]	3 977 971
Flupentixol	Fluanxol [®]	112 111
Fluphénazine	Modecate [®]	10
Halopéridol	Haldol [®]	1 539 385
Lévomépromazine	Nozinan [®]	703 514
Loxapine	Loxapac [®]	1 668 729
Penfluridol	Semap [®]	7
Pimozide	Orap [®]	57 270
Pipampérone	Dipiperon [®]	280 025
Pipotiazine	Piportil [®]	41 778
Propériciazine (périciazine)	Neuleptil [®]	84 161
Sulpiride	Dogmatil [®]	376 706
Tiapride	Tiapridal [®]	754 719
Zuclopenthixol	Clopixol [®]	559 635
TOTAL		10 354 683

Tableau 29 : Nombre de boîtes d'antipsychotiques de 2^{ème} génération remboursées en France en 2021

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Aripiprazole	Abilify [®]	1 994 981
Amisulpride	Solian [®]	650 594
Clozapine	Leponex [®]	1 241 125
Olanzapine	Zyprexa [®]	2 008 568
Palipéridone	Trevicta [®] , Xeplion [®]	399 375
Quétiapine	Xeroquel [®]	2 514 051
Risperidone	Risperdal [®]	2 777 665
TOTAL		11 586 359

Ainsi, ce sont 21 941 042 boîtes d'antipsychotiques toute génération confondue qui ont été remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France, dont 53% sont des antipsychotiques de 2^{ème} génération et les 47% sont des antipsychotiques de 1^{ère} génération (figure 20).

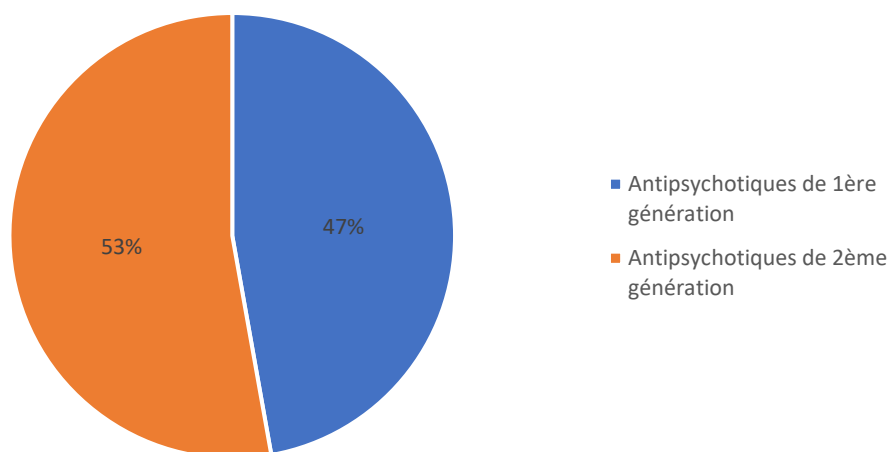


Figure 20 : Diagramme de répartition des deux classes d'antipsychotiques, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France

1.4.2. Année 2022

Parmi les antipsychotiques ont été remboursées en 2022 :

- 10 252 274 boîtes d'antipsychotiques de 1^{ère} génération ;
- 11 943 359 boîtes d'antipsychotiques de 2^{ème} génération.

Tableau 30 : Nombre de boîtes d'antipsychotiques de 1ère génération remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Chlorpromazine	Largactil [®]	206 165
Cyamémazine	Tercian [®]	3 999 382
Flupentixol	Fluanxol [®]	104 308
Fluphénazine	Modecate [®]	1
Halopéridol	Haldol [®]	1 508 580
Lévomépromazine	Nozinan [®]	697 852
Loxapine	Loxapac [®]	1 693 284
Penfluridol	Semap [®]	7
Pimozide	Orap [®]	54 286
Pipampérone	Dipiperon [®]	266 715
Pipotiazine	Piportil [®]	40 310
Propériciazine (périciazine)	Neuleptil [®]	81 697
Sulpiride	Dogmatil [®]	347 398
Tiapride	Tiapridal [®]	700 846
Zuclopenthixol	Clopixol [®]	551 443
TOTAL		10 252 274

Tableau 31 : Nombre de boîtes d'antipsychotiques de 2ème génération remboursées en France en 2022

Molécule	Spécialité(s)	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Aripiprazole	Abilify [®]	2 081 206
Amisulpride	Solian [®]	645 741
Clozapine	Leponex [®]	1 286 284
Olanzapine	Zyprexa [®]	2 033 546
Palipéridone	Trevicta [®] , Xeplion [®]	406 945
Quétiapine	Xeroquel [®]	2 689 410
Risperidone	Risperdal [®]	2 800 227
TOTAL		11 943 359

Ainsi, ce sont 22 195 633 boîtes d'antipsychotiques toutes générations confondues qui ont été remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France, dont 54% sont des antipsychotiques de 2^{ème} génération et les 46% restants des antipsychotiques de 1^{ère} génération (figure 21).

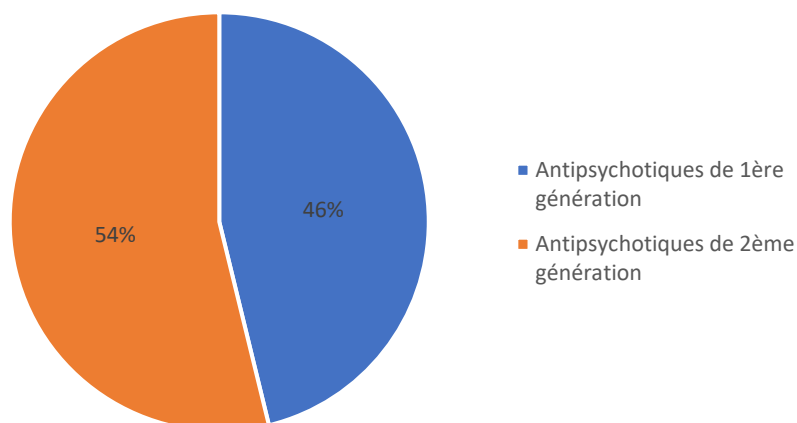


Figure 21 : Diagramme de répartition des deux classes d'antipsychotiques, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France

1.4.3. Comparaison 2021 / 2022

L'analyse des données permet d'obtenir la tendance quant à l'évolution de la part de marché des antipsychotiques en France entre 2021 et 2022.

Tableau 32 : Comparaison entre le nombre de boîtes d'antipsychotiques remboursées par la sécurité sociale en France en 2021 et en 2022

Classe de molécules antipsychotiques	Nombre de boîtes remboursées en 2021	Nombre de boîtes remboursées en 2022	Évolution
Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération	10 354 683	10 252 274	↘
Antipsychotiques de 2 ^{ème} génération	11 586 359	11 943 359	↗
Global	21 941 042	22 195 633	↗

Comme mentionné dans le tableau ci-dessus, en fonction du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en France, la tendance montre une augmentation entre 2021 et 2022.

Cette augmentation de 93 805 boîtes remboursées en 2022 représente ainsi une légère augmentation de + **1,16%** par rapport à 2021.

1.5. Part globale de ces traitements dans le marché officinal français

1.5.1. Sur l'année 2021

Compte tenu des données traitées ci-dessus, considérant les médicaments relatifs à la psychiatrie représentés par ces 4 grandes classes de médicaments, 217 595 239 boîtes de médicaments ont été remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France.

Tableau 33 : Nombre global de boîtes relatives aux traitements psychiatriques remboursées en France en 2021

Classe	Nombre de boîtes remboursées en 2021
Antidépresseurs	71 378 636
Anxiolytiques et hypnotiques	109 768 746
Thymorégulateurs	14 506 815
Antipsychotiques	21 941 042
TOTAL	217 595 239

Toujours dans ce document de la sécurité sociale, ce sont 2 291 352 123 boîtes qui ont été remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France. Ce nombre tient compte de l'homéopathie. Dans ce travail, l'homéopathie n'est pas prise en compte : ainsi, sans l'homéopathie, ce sont 2 286 599 115 boîtes qui ont été remboursées par la sécurité sociale.

En tenant compte du nombre de boîtes remboursées en 2021 par la sécurité sociale, la psychiatrie représente alors 9% du marché du médicament en France (figure 22).

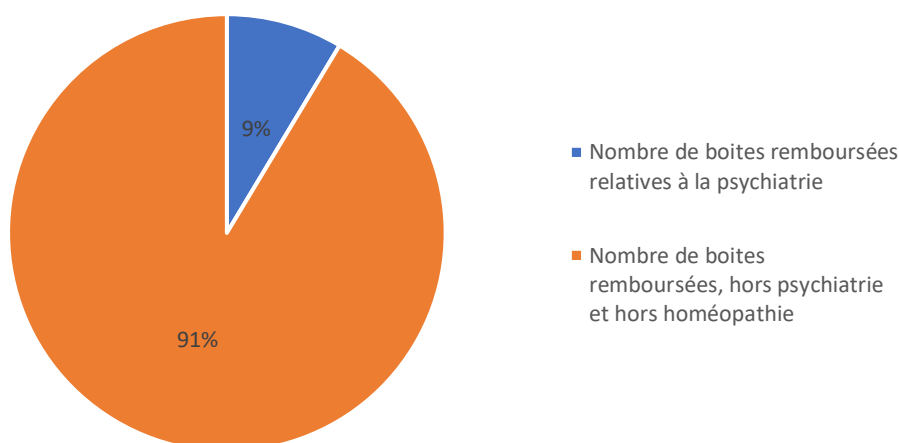


Figure 22 : Diagramme de répartition de la part de de marché de la psychiatrie parmi le marché global du médicament, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France et sans tenir compte de l'homéopathie

Parmi ces 9%, la répartition des médicaments est la suivante (figure 23) :

- 50% sont des anxiolytiques et/ou des hypnotiques ;
- 33% sont des antidépresseurs ;
- 10% sont des antipsychotiques ;
- 7% sont des thymorégulateurs.

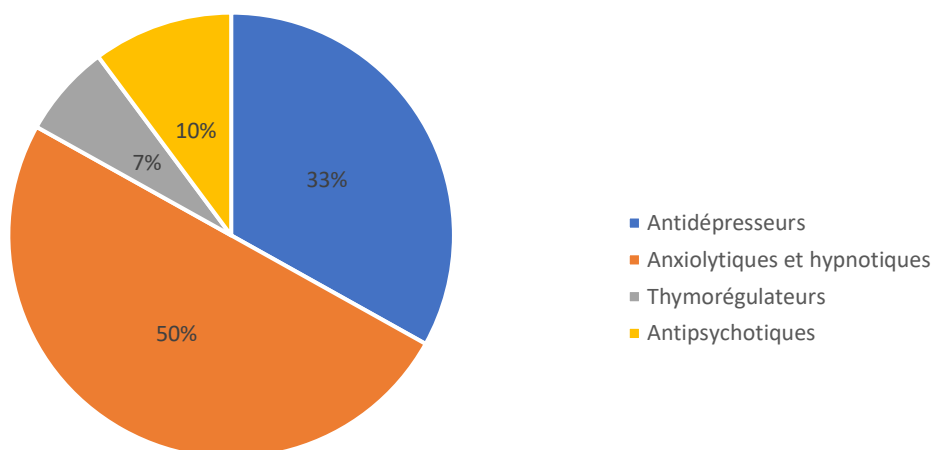


Figure 23 : Diagramme de répartition des différentes classes médicamenteuses dans la part de marché de la psychiatrie, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021 en France

1.5.2. Sur l'année 2022

Compte tenu des données traitées ci-dessus, considérant les médicaments relatifs à la psychiatrie représentés par ces 4 grandes classes de médicaments, 216 896 349 boîtes de médicaments ont été remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France.

Tableau 34 : Nombre global de boîtes relatives aux traitements psychiatriques remboursées en France en 2022

Classe	Nombre de boîtes remboursées en 2022
Antidépresseurs	74 674 111
Anxiolytiques et hypnotiques	105 425 985
Thymorégulateurs	14 600 620
Antipsychotiques	22 195 633
TOTAL	216 896 349

Toujours dans ce document de la sécurité sociale, ce sont 2 375 625 723 boîtes qui ont été remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France. Ce nombre tient compte de l'homéopathie, qui ne sera pas prise en compte dans ce travail. Le travail se base ainsi sur 2 372 193 926 boîtes remboursées par la sécurité sociale.

En tenant compte du nombre de boîtes remboursées en 2022 par la sécurité sociale, la psychiatrie représente alors 8% du marché du médicament en France (figure 24).

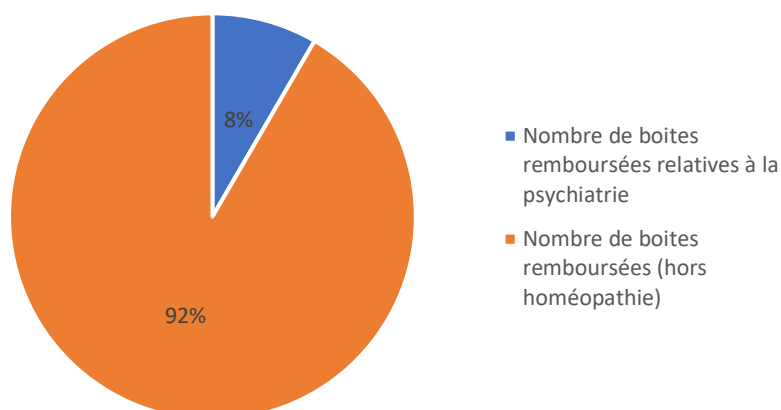


Figure 24 : Diagramme de répartition de la part de de marché de la psychiatrie parmi le marché global du médicament, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France et sans tenir compte de l'homéopathie

En regardant dans le détail de ces 8%, la répartition des classes médicamenteuses est la suivante (figure 25) :

- 49% sont des anxiolytiques et/ou des hypnotiques ;
- 34% sont des antidépresseurs ;
- 10% sont des antipsychotiques ;
- 7% sont des thymorégulateurs.

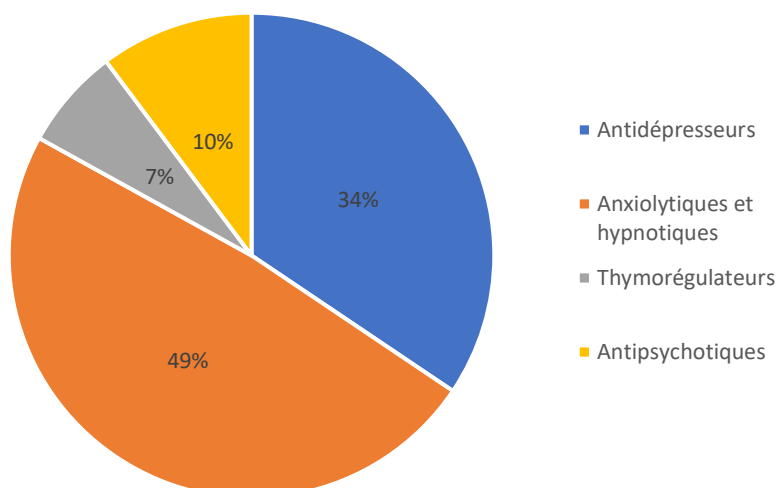


Figure 25 : Diagramme de répartition des différentes classes médicamenteuses dans la part de marché de la psychiatrie, à partir du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2022 en France

1.5.3. Comparaison globale entre 2021 et 2022

En prenant en compte le nombre global de boîtes relatives à la psychiatrie toutes classes confondues remboursées par la sécurité sociale ci-dessus, la variation est en faveur d'une diminution de **-0,3%** en 2022 par rapport à 2021.

Tableau 35 : Comparaison globale en fonction du nombre de boîtes relatives à la psychiatrie toute classe confondue remboursées en France entre 2021 et 2022

	2021	2022	Tendance
Global	217 595 239	216 896 349	↘

Malgré une légère diminution observée, la psychiatrie occupe toujours une part importante dans le marché officinal du médicament, en fonction du nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale. En effet, la psychiatrie représentait 9% en 2021 et représente désormais 8% du marché officinal en 2022.

Ces pourcentages représentent des millions de boîtes, ce qui signifie que les pharmaciens et leurs équipes sont confrontés quotidiennement à ces délivrances : en 2021, c'était 1 boîte remboursée sur 11 qui attrayait à la psychiatrie. En 2022, c'était cette fois 1 boîte sur 12,5.

En s'intéressant aux variations classe par classe, des diminutions sont observées notamment pour les anxiolytiques ou les hypnotiques par exemple. Il serait intéressant de connaître les potentielles raisons de ces diminutions : s'agit-il d'un changement de paradigme chez les prescripteurs ? Y a-t-il eu un changement au niveau des recommandations de prise en charge de ces patients ? Est-ce en lien avec les protocoles de prise en charge dans lesquels il est possible d'observer l'arrêt des anxiolytiques passée la phase d'inhibition dans l'instauration d'un traitement par antidépresseurs ?

De plus, certaines classes apparaissent en augmentation en 2022 par rapport à 2021. C'est le cas par exemple des ISRS, des IRSNA, des antidépresseurs atypiques, de la lamotrigine, des sels de lithium ou encore des antipsychotiques de 2^{ème} génération.

Qu'il y ait une augmentation ou une diminution du volume de boîtes remboursées par la sécurité sociale, celui-ci reste conséquent.

Le rôle du pharmacien reste ainsi primordial dans l'accompagnement du patient souffrant de troubles psychiatriques, peu importe les molécules retrouvées sur les ordonnances lorsque celui-ci se présente au comptoir d'une officine.

2. Le rôle du pharmacien

2.1. D'après le code de la santé publique

Le Code de la santé publique est un ensemble de textes législatifs, dont l'objectif principal est de régir les questions de santé publique en France, afin de garantir la déontologie médicale.

C'est dans cet ensemble de texte qu'est retrouvé le code de déontologie pharmaceutique, élaboré par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Ce texte définit les règles et les devoirs du pharmacien dans son exercice professionnel, que ce soit avec les patients, les confrères ou les autres professionnels de santé (150).

Les missions du pharmacien d'officine sont décrites de manière précise dans le code de la santé publique (CSP), notamment dans l'article L5125-1-1-A.

C'est ainsi que les pharmaciens :

« 1° Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11 ;

2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;

3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;

4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;

5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5 ;

6° Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit le contrat mentionné au IV ter de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;

7° Peuvent être désignés comme correspondants par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné au sein des dispositifs mentionnés aux articles L. 1411-11-1, L. 1434-12, L. 6323-1 et L. 6323-3 du présent code. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques et ajuster, au besoin, leur posologie ;

8° Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ;

9° Peuvent prescrire, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État, certains vaccins, dont la liste et, le cas échéant, les personnes susceptibles de bénéficier sont déterminées par un arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Haute Autorité de santé et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

9° bis Peuvent administrer, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État, certains vaccins, dont la liste et, le cas échéant, les personnes susceptibles de bénéficier sont déterminées par un arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Haute Autorité de santé ;

10° Peuvent, dans le cadre de protocoles inscrits dans le cadre d'un exercice coordonné au sein des dispositifs mentionnés aux mêmes articles L. 1411-11-1, L. 1434-12, L. 6323-1 et L. 6323-3, délivrer pour certaines pathologies, et dans le respect des recommandations de la Haute Autorité de santé, des médicaments dont la liste est fixée par arrêté, pris après avis de la Haute Autorité de santé.

Un décret en Conseil d'État fixe les conditions d'application des 7° et 8°.

Un décret fixe les conditions d'application du 10°, notamment les conditions de formation préalable des pharmaciens et les modalités d'information du médecin traitant. » (151).

Concernant le premier recours mentionné dans le premier point de cet article, d'après l'article L14411-11 du CSP, « L'accès aux soins de premier recours ainsi que la prise en charge continue des malades sont définis dans le respect des exigences de proximité, qui s'apprécie en termes de distance et de temps de parcours, de qualité et de sécurité. Ils sont organisés par l'agence régionale de santé conformément au schéma régional de santé prévu à l'article L. 1434-2. » (152).

Ces soins vont comprendre, d'après le guide de stage de pratique professionnelle en officine publié par le Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de Stage (CPCMS) (153):

- la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;
- la dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;
- l'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
- l'éducation à la santé.

Dans le cas des pathologies psychiatriques, le pharmacien d'officine a donc un grand rôle à jouer notamment dans les soins de premiers recours et dans l'éducation thérapeutique des patients. En accord avec la prescription et le prescripteur, c'est le pharmacien qui est garant de la compréhension du traitement par le patient et qui sera en première ligne quant à la gestion de ce traitement par le patient, tant au niveau des effets indésirables que des diverses situations à risque.

2.2. Surveillance des effets indésirables et des situations à risque

2.2.1. Gestion des différents effets indésirables

Comme mentionné précédemment dans la partie relative aux différents traitements médicamenteux retrouvés pour les troubles psychiatriques, ce sont des molécules pouvant entraîner grand nombre d'effets indésirables, et ces effets peuvent être très variés.

Du fait de la proximité du pharmacien avec ses patients et de sa répartition géographique privilégiée, il s'agit d'un interlocuteur de choix quant au repérage et à la déclaration des éventuels effets indésirables pouvant être expérimentés par les patients en cours de traitement.

Parmi les principaux effets indésirables retrouvés avec les traitements psychiatriques seront identifiés (28):

- des troubles digestifs tels que des nausées, des vomissements ou des diarrhées ;
- des troubles neurologiques tels que de la sédation, de la somnolence, des vertiges ou encore des céphalées ;
- des troubles métaboliques tels que l'hyperglycémie, une prise de poids ou encore des problèmes thyroïdiens ;
- des troubles électrolytiques, avec notamment une perturbation de la natrémie ou de la kaliémie ;
- des effets atropiniques tels qu'une sécheresse buccale, une rétention urinaire, une constipation ou encore une mydriase (= dilatation de la pupille) ;
- des effets cardiovasculaires avec un allongement du QT pouvant être à l'origine de torsades de pointes, des troubles du rythme ou encore des effets tels que de l'hypertension artérielle ;
- des atteintes hépatiques ;
- des dépressions respiratoires ;
- des troubles du comportement tels que de l'impulsivité ou de l'agressivité ;
- des réactions cutanées telles qu'une photosensibilisation, des éruptions cutanées ou encore les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson ;
- une toxicité hématologique avec un risque d'agranulocytose notamment ;
- des effets indésirables caractéristiques tels que le syndrome malin des neuroleptiques pour les antipsychotiques de 1^{ère} génération, ou encore le syndrome métabolique pour les antipsychotiques de 2^{ème} génération ;
- Etc.

Cette liste constitue un résumé non exhaustif des effets indésirables pouvant être ressentis par les patients traités par des molécules de la sphère psychiatrique. Ces effets peuvent être de différentes intensités en fonction des molécules et des patients, et peuvent survenir tant à l'instauration du traitement que plusieurs années après.

L'association de molécules ayant des effets indésirables similaires peut provoquer une majoration du risque de ces effets pour le patient.

Tableau 36 : Principaux effets indésirables retrouvés avec les traitements psychiatriques et classes médicamenteuses / molécules sans classe particulière impliquées

Effets indésirables	Classes médicamenteuses / molécules impliquées
Troubles digestifs	Apparentés aux BZD ; buspirone ; antidépresseurs (ISRS, IRSNA, IMAO-A, atypiques) ; dérivés de l'acide valproïque ; carbamazépine
Sédation, somnolence	Antipsychotiques ; BZD et apparentés ; etifoxine ; antidépresseurs (ISRS, IRSNA, tricycliques) ; dérivés de l'acide valproïque ; carbamazépine ; lamotrigine
Troubles métaboliques	Antipsychotiques ; sels de lithium ; lamotrigine
Effets atropiniques	Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération ; hydroxyzine ; doxylamine ; alimémazine ; prométhazine ; antidépresseurs (IRSNA, IMAO, tricycliques)
Effets cardiovasculaires	Antipsychotiques de 2 ^{ème} génération ; antidépresseurs (ISRS, IRSNA, tricycliques) ; dérivés de l'acide valproïque ; sels de lithium ; carbamazépine
Atteintes hépatiques	Tianeptine ; agomélatine ; IMAO ; dérivés de l'acide valproïque ; carbamazépine
Vertiges et céphalées	Buspirone ; antidépresseurs (ISRS, IMAO) ; agomélatine
Dépression respiratoire	BZD et apparentés ; tricycliques
Troubles du comportement	Antipsychotiques ; BZD

Réactions cutanées	Sels de lithium ; carbamazépine ; lamotrigine
Photosensibilisation	Doxylamine ; alimémazine ; prométhazine
Levée de l'inhibition	Antidépresseurs
Toxicité hématologique	Antipsychotique de 2 ^{ème} génération (clozapine) ; miansérine ; sels de lithium ; carbamazépine
Syndrome malin des neuroleptiques	Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération

Quand il délivre le traitement, le pharmacien doit informer le patient de ce risque d'effet indésirable. En se basant sur les données actuelles de la science communiquées dans les RCP ou directement par les laboratoires pharmaceutiques, le patient doit repartir de la pharmacie en étant éclairé sur le risque d'effet indésirable et la nature de ce risque.

Cependant, tous les effets indésirables ne sont pas recensés lors de la mise sur le marché d'un médicament. En effet, le développement et la mise sur le marché d'un médicament reposent sur 3 grands types d'études (154) :

- les **études pharmaceutiques = études de recherche**, dont le but est de démontrer la qualité du médicament ;
- les **études non cliniques ou pré-cliniques**, dont le but est de démontrer la sécurité du médicament ;
- les **études cliniques** en 4 phases, dont le but est de démontrer l'efficacité du médicament. Ces 4 phases sont :
 - la **phase 1**, qui concerne l'étude de la cinétique de la molécule et sa tolérance sur l'être humain. Les individus qui participent à la réalisation de cette phase sont volontaires, peu nombreux et ne sont pas malades.
 - la **phase 2**, qui concerne la posologie et l'efficacité du médicament sur les patients. Les individus qui participent à cette phase sont cette fois malades, dans le but de rechercher la plus petite dose efficace et d'observer des effets secondaires éventuels grâce aux différentes doses utilisées.

- la **phase 3**, qui concerne cette fois un grand nombre de malades volontaires sélectionnés sur des critères très précis et dont le but est de comparer l'efficacité du nouveau médicament par rapport aux traitements existants et/ou à des placebos.
- enfin, la **phase 4**, qui concerne quant à elle le suivi du médicament dans la vie une fois que celui-ci est commercialisé. C'est qui est appelé la **pharmacovigilance**.

Considérant toutes ces informations, l'ANSM reçoit un dossier d'AMM et c'est elle l'autorité compétente qui délivrera l'AMM si l'évaluation du dossier remplit tous les critères pour une mise sur le marché. (155)

Une fois l'AMM délivrée, le dossier est évalué par la commission de transparence de la HAS, ce qui permet de fixer le niveau de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Ce sont ces 2 critères qui permettent de fixer le prix et le taux de remboursement du médicament par la sécurité sociale, le prix étant fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS) et le taux par l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). (156)

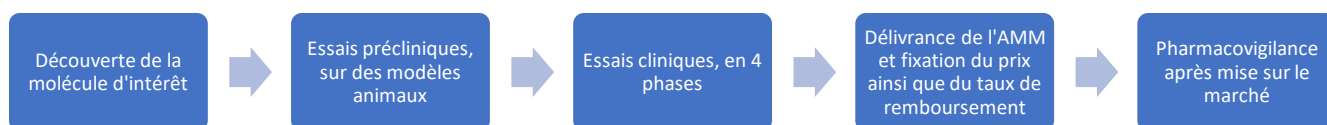


Figure 26 : Le cycle de vie d'un médicament

La pharmacovigilance est définie comme « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré » (157).

En cas de repérage d'un effet indésirable que le pharmacien pense imputable à un médicament, un de ces rôles est de le déclarer sur la plateforme du gouvernement accessible sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> (158). Cela permet à l'ANSM de le transmettre au centre régionale de pharmacovigilance (CRPV), qui peut aussi directement être contacté par le pharmacien d'officine.

Le pharmacien est alors tenu de remplir un formulaire CERFA de « déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'art. R.5121-150 du Code de la Santé Publique » (annexe 1).

Le patient et les associations de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être provoqué par un médicament, directement au centre régional de pharmacovigilance.

Ceci est réalisé dans l'objectif de recenser tout effet indésirable imputable au médicament concerné, ce qui permet d'enrichir les bases de données et de permettre la prescription des traitements en ayant connaissance de ce risque.

Le pharmacien a ainsi un rôle clé à jouer dans la surveillance et la déclaration de ces éventuels effets secondaires. Cela renforce ainsi son rôle dans la prévention des risques et sa place majeure dans la gestion de la santé publique en France.

2.2.2. Les situations à risque

2.2.2.1. Liées aux interactions médicamenteuses

2.2.2.1.1. Les différents types d'interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est définie comme « une modification de l'effet d'un médicament due à une utilisation récente ou concomitante d'un ou de plusieurs autres médicaments, à l'ingestion d'aliments ou à l'ingestion de compléments alimentaires » (159).

Ces interactions peuvent être d'ordre pharmacocinétique, ou bien d'ordre pharmacodynamique (160).

Quand il s'agit d'une **interaction pharmacocinétique**, c'est une interaction liée à la manière dont le corps réagit à l'ingestion du médicament. Les 4 étapes de la pharmacocinétique à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination peuvent conduire à ce type d'interaction. Un des médicaments va ainsi modifier la pharmacocinétique de l'autre médicament.

Quand il s'agit d'une **interaction pharmacodynamique**, c'est cette fois une interaction liée au médicament lui-même. Les effets de ce type d'interaction vont se manifester soit par une synergie dans les effets indésirables, soit par une potentialisation de ces effets indésirables ou bien par un antagonisme pouvant diminuer l'efficacité de l'un des médicaments.

Il existe 4 niveaux d'interaction, à savoir « à prendre en compte », « précaution d'emploi », « association déconseillée » et « contre-indication » (161). Ces niveaux sont classés par degré de gravité (figure 27) :

- **1 - « À prendre en compte »** : cela correspond principalement à une addition d'effet secondaire. Cette interaction ne constitue pas un frein à la délivrance des produits susceptibles de la provoquer, bien qu'il faille privilégier l'utilisation d'une molécule ne provoquant pas ce type d'interaction.
- **2 - « Précaution d'emploi »** : cela signifie que l'association est également possible, à la seule condition que des précautions soient prises telles qu'une adaptation posologique, une adaptation du plan de prise ou encore la réalisation d'une surveillance particulière par exemple.
- **3 - « Association déconseillée »** : cette fois, l'association doit être évitée sauf si le médecin évalue le bénéfice supérieur au risque, auquel cas il faudra que le pharmacien le mentionne sur l'ordonnance.

- **4 - « Contre-indication »** : dans ce cas, l'association est interdite compte tenu d'une balance bénéfice-risque défavorable pour le patient.

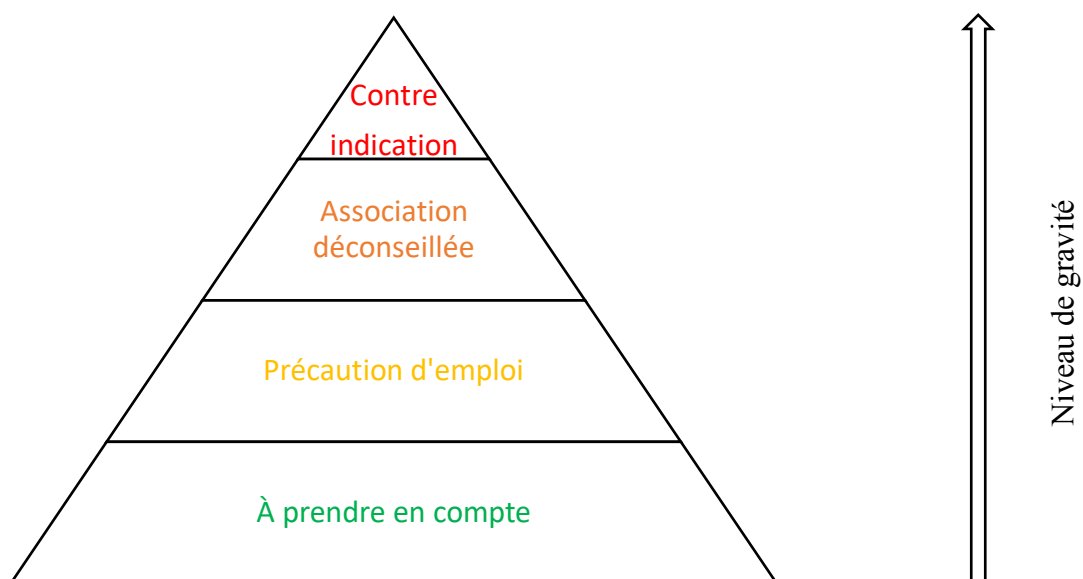


Figure 27 : Pyramide des différents degrés d'interactions médicamenteuses

2.2.2.1.2. Rôle des cytochromes dans les interactions médicamenteuses

Dans le cadre des traitements utilisés dans la sphère psychiatrique, il existe un grand nombre d'interactions médicamenteuses possibles. En effet, ce sont des traitements dont le métabolisme implique les différents cytochromes tels que le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, ou encore le CYP3A4.

Il existe plusieurs tableaux (annexe 2) recensant les différentes molécules métabolisées par ces cytochromes, ce qui permet de vérifier les éventuelles interactions médicamenteuses et donc d'adapter les traitements médicamenteux des patients afin d'éviter ces interactions (162).

Certaines molécules présentent un métabolisme impliquant plusieurs cytochromes. Par exemple, la clomipramine (antidépresseur imipraminique) est métabolisée majoritairement par le CYP1A2, le CYP2D6 et le CYP3A4. Elle est métabolisée de manière secondaire par le CYP2C19. Le métabolisme impliquant le CYP3A4 et le CYP2C19 est à l'origine de la production du métabolite actif de la clomipramine, la desméthylclomipramine.

Dans le tableau 37 ci-dessous sont recensées les molécules substrats des différents cytochromes, mais toutes les voies métaboliques n'y sont pas recensées. En effet, le choix a été porté sur les voies métaboliques majeures et non sur les voies métaboliques secondaires.

Tableau 37 : Cytochromes impliqués de manière majoritaire dans le métabolisme des médicaments de la sphère psychiatrique

Cytochromes	Molécules substrats
CYP1A2	Clomipramine, imipramine, duloxétine, agomélatine, miansérine, clozapine, olanzapine
CYP2B6	Sertraline
CYP2C9	Fluoxétine, diazépam,
CYP2C19	Amitriptyline, citalopram, moclobémide, clobazam, clozapine
CYP2D6	Clomipramine, imipramine, trimipramine, amitriptyline, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, duloxétine, venlafaxine, miansérine, mirtazapine, halopéridol, lévomépromazine, zuclopenthixol, aripiprazole, rispéridone
CYP3A4	Clomipramine, imipramine, citalopram, mirtazapine, alprazolam, carbamazépine, halopéridol, zuclopenthixol, aripiprazole, clozapine, quétiapine

Il est à noter également que certaines de ces molécules peuvent être des inhibiteurs ou des inducteurs de ces cytochromes, ce qui peut entraîner des variations dans les traitements associés.

Par exemple : une molécule X normalement métabolisée par le CYP2D6. En cas d'association de cette molécule X avec un inhibiteur du CYP2D6, cela va entraîner une inhibition du métabolisme de cette molécule pouvant elle-même entraîner une augmentation de la concentration de la molécule X, à l'origine d'un surdosage.

Toujours avec cette molécule X, en cas d'association avec un inducteur du cytochrome métabolisant la molécule, cela va entraîner une diminution de la concentration de la molécule X, pouvant cette fois être à l'origine d'un sous-dosage.

Dans le tableau recensant l'ensemble des interactions médicamenteuses liées aux voies métaboliques, le niveau d'induction ou d'inhibition est qualifié de « puissant » ou de « modéré ». Dans le tableau 38 ci-dessous, les inducteurs et les inhibiteurs puissants sont référencés (*P*) et les modérés sont référencés (*M*).

Tableau 38 : Les différentes molécules de la sphère psychiatrique inducteurs et inhibiteurs des différents cytochromes impliqués dans le métabolisme de ces mêmes molécules

Cytochromes	Inducteur	Inhibiteur
CYP1A2	Carbamazépine (M)	Fluoxétine (M), Fluvoxamine (P), Paroxétine (M), Sertraline (M), Moclobémide (M), Quétiapine (M)
CYP2B6		Sertraline (M)
CYP2C9	Carbamazépine (P)	Fluoxétine (M), Fluvoxamine (M), Acide valproïque (P), Quétiapine (M)
CYP2C19		Fluoxétine (M), Fluvoxamine (P), Moclobémide (M), Clobazam (P), Quétiapine (M)
CYP2D6		Fluoxétine (P), Paroxétine (P), Sertraline (M), Citalopram (M), Duloxétine (M), Venlafaxine (M), Moclobémide (P), Prométhazine (P), Chlorpromazine (P), Halopéridol (P), Lévomépromazine (P), Quétiapine (M), Risperidone (M)
CYP2E1	Isoniazide (P)	
CYP3A4	Carbamazépine (P)	Fluoxétine (M), Fluvoxamine (M), Quétiapine (M)

Bien que le métabolisme des médicaments de la sphère psychiatrique puisse être à l'origine d'interactions médicamenteuses, il existe d'autres situations pouvant entraîner des interactions.

En effet, les habitudes de vie des patients peuvent être l'origine d'interactions médicamenteuses. Par exemple (163) :

- Le tabac est un inducteur du CYP1A2 ;
- Le millepertuis est un inducteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4 ;
- Le pamplemousse est un inhibiteur du CYP3A4, tant en jus qu'en fruit.

Il faudra ainsi être vigilant quant à une association de traitement de la sphère psychiatrique avec de la phytothérapie ou de l'aromathérapie. Les autres médications des patients doivent également être prises en compte afin d'adapter au mieux les traitements des patients et ainsi éviter un risque de survenue d'effets indésirables.

2.2.2.2. Liées à des problèmes d'observance

L'observance est définie d'un point de vue médical comme le « degré de concordance entre le comportement d'un individu et les prescriptions médicales qu'il a reçues » (164).

Selon le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, l'observance thérapeutique peut être définie comme « la capacité [pour le patient] à prendre correctement son traitement, c'est-à-dire tel qu'il est prescrit par le médecin. L'observance concerne la prise médicamenteuse – posologie, horaire, nombre de prises – mais aussi l'application des règles hygiéno-diététiques, le suivi médical et les visites de contrôle » (165).

L'inobservance va quant à elle être définie comme le « fait de ne pas observer les prescriptions, les règlements, les usages, etc. » (166).

L'inobservance thérapeutique peut être provoquée par plusieurs choses telles que :

- Un oubli de prise ;
- Une forme pharmaceutique inadaptée ;
- Une mauvaise technique d'administration du produit ;
- Un rejet du traitement ;
- Etc.

L'inobservance thérapeutique est un problème majeur. À titre d'exemple, à propos du traitement des pathologies psychiatriques, l'observance médicamenteuse est de 50% à 1 an et de 25% à 2 ans. À 18 mois, ce sont 74% des patients inclus qui ont arrêtés leur traitement antipsychotique (167).

Les raisons de l'inobservance des patients souffrant de troubles psychiatriques peuvent être classés en fonction de raisons volontaires et de raisons involontaires selon une revue bibliographique (168) :

- Parmi les raisons **volontaires** : la représentation et les connaissances du traitement psychiatrique, l'attitude par rapport aux traitements, les effets secondaires liés aux traitements, l'alliance thérapeutique, ou encore la stigmatisation de la pathologie et des traitements.
- Parmi les raisons **involontaires** : une surconsommation des traitements, des troubles cognitifs, le soutien de l'entourage, la situation sociale du patient, une dépression ou encore l'accès aux soins de santé mentale qui n'est pas toujours adapté.

Les problèmes d'observance peuvent donc entraîner une inefficacité du traitement ou une majoration des effets indésirables liés à ces traitements par exemple.

Le rôle des professionnels de santé est donc majeur dans la gestion de l'observance du traitement, tant en tant que prescripteur qu'en tant que pharmacien d'officine.

3. Les signes d'alerte

Différentes situations peuvent alerter les professionnels de santé ou les proches des patients quant à une éventuelle mauvaise gestion des traitements médicamenteux. Au moindre signe d'alerte, une vigilance particulière doit être menée auprès de ces patients afin d'éviter la survenue d'événements plus graves tels qu'un surdosage par exemple.

Les signes d'alerte peuvent être de différents niveaux :

- **Le mésusage** peut être défini comme une « utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques » (169).

Toutes les situations d'inobservance ne relèvent pas d'un mésusage : dans la définition, il est fait mention du terme « intentionnel ». Par exemple, dans le cas où le patient prend mal son traitement parce qu'il n'a pas compris comment le dispositif fonctionnait, ce n'est pas du mésusage mais seulement un manque de connaissance.

- **La surconsommation** représente une situation où le patient va prendre plus de médicaments qu'il ne faudrait.

Par exemple, un patient va prendre 6 comprimés de Dafalgan codéiné[®] par jour alors que le médecin n'en a prescrit que 4 par jour. Le risque principal pour le patient va être une majoration du risque d'effet indésirable, pouvant aller jusqu'à une situation de surdosage avec de potentielles graves conséquences pour la santé du patient.

- **La sous-consommation** représente quant à elle où, cette fois, le patient ne va pas prendre son traitement comme il ne le faut, en oubliant volontairement ou involontairement des prises par exemple.

Un outil peut être utilisé par le pharmacien d'officine face à ces signes d'alerte : c'est le dossier pharmaceutique (DP).

Il s'agit d'un outil informatique créé en 2007 permettant au professionnel de santé de voir les délivrances pour un patient sur les 4 derniers mois, avec ou sans ordonnance. Selon le site officiel de l'administration française (170) :

« Le dossier pharmaceutique permet de :

- Sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants.
- Garantir une coordination entre les professionnels de santé.
- Favoriser l'amélioration de la couverture vaccinale. »

Depuis peu, en plus des produits et des quantités délivrées, les pharmaciens peuvent aussi voir la pharmacie à l'origine de la délivrance. Ceci permet *in fine* d'éventuellement se rendre compte du nomadisme médical et pharmaceutique d'un patient, pouvant expliquer une surconsommation ou une sous-consommation du produit.

Cependant, il s'agit d'un dispositif qui présentait quelques limites par le passé. En effet, il fallait que le patient soit consentant pour que le pharmacien puisse ouvrir le DP du patient. Ceci a été modifié par la loi d'accélération et de simplification de l'action publique et le décret du 03/04/2023, qui a rendu automatique l'ouverture du DP sauf opposition du bénéficiaire concerné. Cette opposition reste valable 10 ans. (171)

4. Les structures d'accompagnement

Les patients souffrant de troubles psychiatriques doivent avoir un suivi et un accompagnement régulier de la part des professionnels de santé.

C'est ainsi qu'il existe différentes structures ou différents moyens d'accompagnement en France. Sont par exemple retrouvés (172) :

- Les centres médico-psychologiques (**CMP**) : il s'agit de lieux regroupant des équipes pluriprofessionnelles, avec des psychiatres, des psychologues, des infirmiers mais également des professionnels du social comme des aides sociales par exemple. Ce sont des lieux de soins dans lesquels les patients peuvent consulter les professionnels et y bénéficier de soins / d'écoute.
- Les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (**CATTP**) : il s'agit également de lieux de soins dans lesquels les patients se voient proposer des actions thérapeutiques de soutien, bien que ces patients vivent à domicile. Cela leur permet ainsi de maintenir une vie sociale, tant dans le relationnel que dans la communication, le tout en étant accompagnés par une équipe pluriprofessionnelle. Les patients doivent y être adressés par leurs psychiatres.

- Les hospitalisations de jour (**HJ**) : ce type d'hospitalisation concerne les patients nécessitant des soins mais pouvant tout de même rester vivre à domicile. Cela permet ainsi de ne pas modifier les habitudes de vie des patients, mais d'éventuellement prévenir les périodes de crise. Comme pour les CATTP, les patients doivent y être adresser par leurs psychiatres.
- Les maisons d'accueil spécialisées (**MAS**) : ces lieux de soins concernent cette fois les patients handicapés ne pouvant rester seuls dans leurs vies quotidiennes. Ces lieux permettent de fournir de manière simultanée un hébergement, des soins médicaux et paramédicaux ainsi que des activités d'ordre sociales, le tout grâce à une équipe pluriprofessionnelle. L'accès se fait par le dépôt d'un dossier auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).
- Les hôpitaux / cliniques psychiatriques : ce sont des lieux de soins dans lesquels les patients sont hospitalisés, avec ou sans leur accord dans certains cas. Ils peuvent y bénéficier de soins et d'une prise en charge également pluridisciplinaire.
- Les associations de patients : il existe par exemple la fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (**FNAPSY**). Il s'agit d'une fédération qui regroupe les associations françaises d'usagers en psychiatrie, ayant comme objectif l'entraide, la protection et la défense des usagers en psychiatrie (173).

Il existe également des structures spécialement destinées aux enfants / adolescents, avec par exemple les instituts médico-éducatifs (**IME**). Ce sont des établissements créés pour les enfants qui ne peuvent être scolarisés dans le milieu scolaire « standard ». Les enfants sont accompagnés par une équipe éducative et une équipe soignante, équipes pluridisciplinaires. L'objectif est qu'ils y acquèrent de nouvelles connaissances et compétences, notamment en matière de socialisation et d'autonomie. À l'image de la MAS, l'accès à ces instituts se fait au moyen du dépôt d'un dossier auprès de la MDPH (174).

Bien qu'il existe l'ensemble de ces structures d'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques, les professionnels de santé libéraux ne sont pas en reste. Il est possible pour ces patients de se faire accompagner par des psychiatres, des psychologues ou encore par des équipes libérales.

À propos des conduites addictives chez les patients psychiatriques, il n'est pas rare d'observer des situations à risque et des conduites addictives chez ces patients. Il existe également des structures médico-sociales en addictologie adaptées pour ces patients, comme (175) :

- Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (**CSAPA**) : créés en 2008, les CSAPA sont des centres permettant la prise en charge médicale, psychologique et sociale des patients, ainsi que des missions de prévention et de réduction des risques. C'est dans ces centres que les patients peuvent se voir prescrire des traitements de substitution aux opiacés (TSO) par exemple.

- Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (**CARRUD**) : ce sont des structures d'accompagnement à la réduction des risques et des dommages liés à la consommation des drogues, qui vont agir *via* la fourniture de matériel de prévention des infections tels que les Kit Exper'® par exemple.

La répartition de ces structures sur l'ensemble du territoire repose sur le découpage de chaque départements français en secteurs géo-démographiques.

En prenant l'exemple du département de l'Indre-et-Loire, il existe 7 secteurs pour la psychiatrie générale et 3 secteurs pour la psychiatrie infanto-juvénile (176). D'après le projet territorial de santé mentale (PTSM) d'Indre-et-Loire de Février 2020, le département disposait de :

Pour la psychiatrie générale :

- 16 CMP et 4 CATTP ;
- 9 structures d'hospitalisation à temps plein en psychiatrie générale, représentant 612 lits ou places ;
- 293 places d'hospitalisation de jour.

Pour la psychiatrie infanto-juvénile :

- 10 CMP et 2 CATTP ;
- 3 établissements proposant des lits ou places ;
- 75 places d'hospitalisation de jour.

III. QUELLES PERSPECTIVES DANS LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ?

Le métier de pharmacien d'officine est un métier dont les missions évoluent et s'agrémentent de manière permanente. Il est ainsi primordial que les pharmaciens et leurs équipes soient formés quant à l'accompagnement et à l'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Afin de faire un état des lieux des perspectives d'évolution du rôle du pharmacien dans cette accompagnement du patient souffrant de troubles psychiatriques, un questionnaire a été publié afin de recueillir l'avis et l'ambition des pharmaciens d'officine et de leurs équipes.

Ainsi, 32 questions ont été posées *via* le questionnaire et permettent de dresser un état des lieux quant à la formation des pharmaciens et de leurs équipes à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques.

L'objectif final est de permettre de développer un programme de formation continue accessible aux pharmaciens et aux équipes, d'abord à la faculté de pharmacie de Tours et, à terme, idéalement au sein des différentes facultés de pharmacie en France.

1. Méthodologie

Cette partie est rédigée au moyen d'un questionnaire publié sur différents groupes de pharmaciens / d'équipes officinales, d'avril 2022 à avril 2023. Le questionnaire a été ouvert du 25 avril 2022 au 15 avril 2023, soit un peu moins d'une année.

L'objectif de ce questionnaire était d'évaluer le ressenti des équipes officinales quant à la prise en charge et à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques pour permettre *in fine* à ces équipes d'être mieux formées à l'accompagnement et à l'orientation de ces patients.

Ce questionnaire comporte 32 questions, dont certaines étaient à réponses obligatoires (26 questions) et d'autres à réponses facultatives (6 questions).

Les questions à réponses obligatoires sont précisées par ce signe « * ».

Il est organisé par grandes rubriques, avec tout d'abord une première rubrique composée de 3 questions générales :

1. Je suis * :

- un homme
- une femme
- je ne souhaite pas communiquer mon genre

2. Mon métier * :

- pharmacien d'officine
- préparateur(trice) en pharmacie
- étudiant(e) en pharmacie / autre

3. Si autre, merci de préciser

Par la suite, le questionnaire est orienté en fonction de la réponse à la question 2. Ainsi, il y a 2 rubriques distinctes :

« Je suis étudiant(e) en pharmacie » :

4. Je réalise mes études à * :

- | | |
|--------------------|----------------|
| - Amiens | - Montpellier |
| - Angers | - Nancy |
| - Besançon | - Nantes |
| - Bordeaux | - Paris |
| - Caen | - Paris Saclay |
| - Clermont-Ferrand | - Poitiers |
| - Dijon | - Reims |
| - Grenoble | - Rennes |
| - Lille | - Rouen |
| - Limoges | - Strasbourg |
| - Lyon | - Toulouse |
| - Marseille | - Tours |

5. En quelle année d'étude je suis ? *

- 2^{ème} année
- 3^{ème} année
- 4^{ème} année
- 5^{ème} année
- 6^{ème} année
- Diplômé, en attente de thèse

6. À combien d'heures au comptoir j'estime mon expérience ? *

- moins de 100 heures
- entre 100 et 500 heures
- entre 500 et 1000 heures
- plus de 1000 heures

« Je suis pharmacien » :

7. Je suis * :

- titulaire
- adjoint
- remplaçant

8. J'ai obtenu mon diplôme * :

- entre 1970 et 1980
- entre 1980 et 1990
- entre 1990 et 2000
- entre 2000 et 2010
- entre 2010 et 2020
- après 2020

La rubrique suivante traite de « l'officine et son environnement », et concerne tous les répondants au questionnaire :

9. Région dans laquelle j'exerce * :

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| - Auvergne Rhône Alpes | - Provence Alpes Côte d'Azur |
| - Bourgogne Franche Comté | - Guadeloupe |
| - Bretagne | - Guyane |
| - Centre Val de Loire | - La Réunion |
| - Corse | - Martinique |
| - Grand-Est | - Mayotte |
| - Hauts-De-France | - Nouvelle-Calédonie |
| - Ile de France | - Polynésie française |
| - Normandie | - Saint Barthélemy |
| - Nouvelle-Aquitaine | - Saint Martin |
| - Occitanie | - Saint Pierre et Miquelon |
| - Pays de la Loire | - Wallis et Futuna |

10. J'exerce dans une pharmacie * :

- | | |
|-----------|------------------------|
| - rurale | - en centre commercial |
| - urbaine | - autre |

11. Si autre, merci de préciser

12. Combien de membres compte l'équipe ? *

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| - moins de 5 personnes | - entre 10 et 20 personnes |
| - entre 5 et 10 personnes | - plus de 20 personnes |

13. Votre officine pratique-t-elle les entretiens pharmaceutiques ? *

- oui
- non
- en cours de mise en place

14. Votre officine pratique-t-elle les bilans de médication ? *

- oui
- non
- en cours de mise en place

15. Votre officine participe-t-elle à des programmes d'éducation thérapeutique ? *

- oui
- non
- en cours de mise en place

Enfin, la dernière rubrique concerne quant à elle « la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques à l'officine », elle aussi accessible à l'ensemble des répondants au questionnaire :

16. Quelles sont les 3 classes médicamenteuses que vous semblez délivrer le plus (en lien avec la psychiatrie) ? *

- antidépresseurs
- antipsychotiques
- anxiolytiques
- hypnotiques
- normothymiques / thymorégulateurs
- psychostimulants

17. A quelle fréquence estimez-vous délivrer ces traitements (cités précédemment) ? *

- moins de 25% des ordonnances
- entre 25 et 50% des ordonnances
- entre 50 et 75% des ordonnances
- plus de 75% des ordonnances

18. Avez-vous l'impression que la part des patients souffrant de troubles psychiatriques a varié au cours de ces dernières années ? Si oui, selon quelle tendance ? *

- oui, elle a augmenté
- oui, elle a diminué
- non, elle est stable
- je ne sais pas

19. Avez-vous recours aux interventions pharmaceutiques sur des ordonnances de psychiatrie ? *

- oui
- non
- je ne sais pas

20. Si oui, à quelle fréquence ?

- une ou plusieurs fois par jour
- une ou plusieurs fois par semaine
- une ou plusieurs fois par mois
- rarement

21. Vous sentez-vous à l'aise dans la prise en charge au comptoir du patient souffrant de troubles psychiatriques ? *

Échelle de 0 à 5 :

- 0 = pas du tout
- 5 = très à l'aise

22. Quelles sont les principales difficultés rencontrées lors de la prise en charge de ces patients ? Quelles sont les raisons qui font que vous ne vous sentez pas à l'aise ?

Réponse libre

23. Connaissez-vous ces différentes structures dans lesquelles il est possible d'orienter ces patients en cas de besoin (cochez les structure que vous connaissez) ? *

- hôpital / clinique psychiatrique (de jour ou de nuit)
- hospitalisation à domicile (HAD)
- maison de repos
- association pour l'écoute et l'accueil en addictologie et toxicomanie (APLEAT)
- centre médico-psychologique (CMP)
- centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP)
- cabinet libéral (psychiatre ou psychologue)

24. Avez-vous reçu une formation quant à la prise en charge et à l'accompagnement de ces patients ? *

- oui
- non
- je ne sais pas

25. Dans le cas où vous avez reçu une formation, estimez-vous que celle-ci fût suffisante ? *

- oui
- non
- je n'ai pas reçu de formation

26. Dans le cas où vous estimez que cette formation ne fût pas suffisante, quelle(s) est (sont) la (les) raison(s) ?

Réponse libre

27. Ressentez-vous le besoin d'une formation complémentaire / plus approfondie sur l'orientation de ces patients ? *

- oui
- non
- pas pour le moment

28. Si oui, quelle(s) forme(s) devrai(en)t prendre cette formation ? *

- forme d'un programme d'éducation thérapeutique
- programmes de formation continue
- formation de l'équipe par des professionnels du domaine (psychiatres, etc.)
- formation au sein du programme dans les études en sciences pharmaceutiques
- formation au sein du programme du DEUST / brevet professionnel de préparateur en pharmacie
- je n'ai pas besoin d'une formation complémentaire

29. La création d'un outil d'orientation de ces patients vous serait-elle bénéfique quant à leur accompagnement ? *

- oui
- non
- je ne sais pas

30. Quelle forme devrait prendre cet outil selon vous ? *

Réponse libre

31. En fonction de la forme de cet outil, celui-ci devrait-il être inclus dans les logiciels de gestion d'officine afin d'optimiser son utilisation et d'améliorer l'accompagnement de ces patients ? *

- oui
- non

32. Expression libre liée au sujet

Réponse libre

2. Analyse des réponses à l'enquête

Comme précisé précédemment avec la méthodologie, le questionnaire a été publié pendant environ 1 an. Il comptabilise 102 réponses au 10 juillet 2023, ces réponses étant analysées ci-dessous. À compter de cette date, le questionnaire n'est plus ouvert et aucune réponse supplémentaire n'est possible.

2.1. Rubrique 1 : questions générales

Parmi les 102 répondants, 26 sont des hommes et 76 sont des femmes. Tous les répondants ont accepté de communiquer leur genre. Ainsi, 25,5% des répondants sont des hommes et 74,5% des femmes (figure 28).

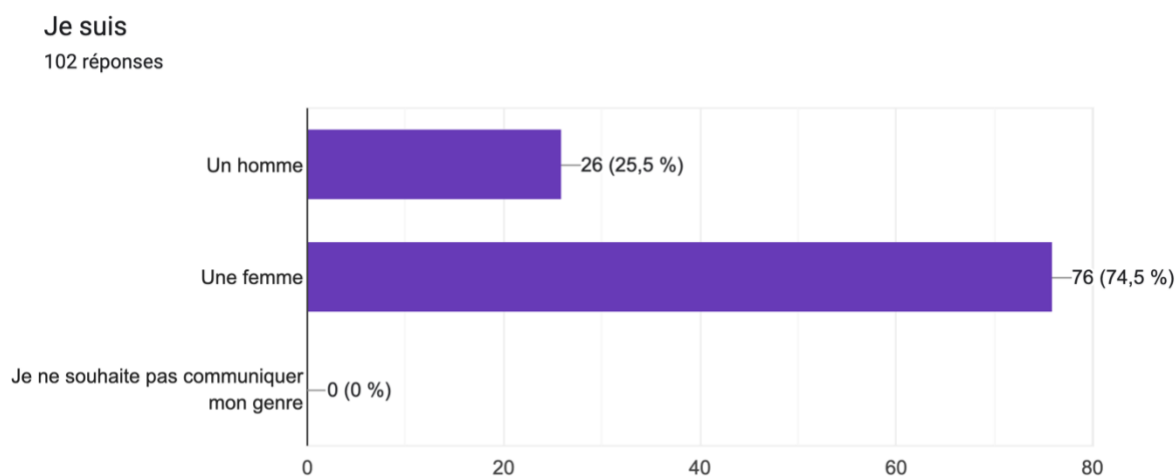


Figure 28 : Diagramme en barres de la répartition des répondants selon leur genre

À propos des métiers des 102 répondants, 66 affirment être pharmaciens d'officine, 31 étudiant(e)s en pharmacie et 5 préparateur(trice)s en pharmacie.

Ainsi, les répondants sont majoritairement pharmaciens puisqu'ils représentent 64,7% de ces répondants. Les étudiant(e)s représentent quant à eux 30,4% des répondants et les préparateurs(trices) 4,9% (figure 29).

Mon métier
102 réponses

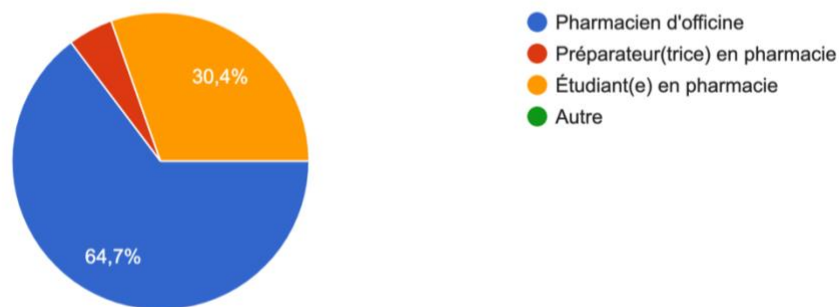


Figure 29 : Diagramme de répartition des différents métiers des répondants à l'enquête

2.2. Rubrique 2 : à propos des étudiants en pharmacie

Parmi les 31 étudiants ayant répondu à l'enquête, la majeure partie est étudiante à Tours (9 étudiants sur 31). Ensuite, par ordre décroissant : 6 répondants sont étudiant(e)s à Rennes, 3 sont étudiant(e)s à Angers, 3 sont étudiant(e)s à Nantes, 2 sont étudiant(e)s à Paris, 2 sont étudiant(e)s à Strasbourg, 2 sont étudiant(e)s à Toulouse, 1 est étudiant(e) à Dijon, 1 est étudiant(e) à Montpellier, 1 est étudiant(e) à Nancy, et 1 est étudiant(e) à Paris Saclay (figure 30).

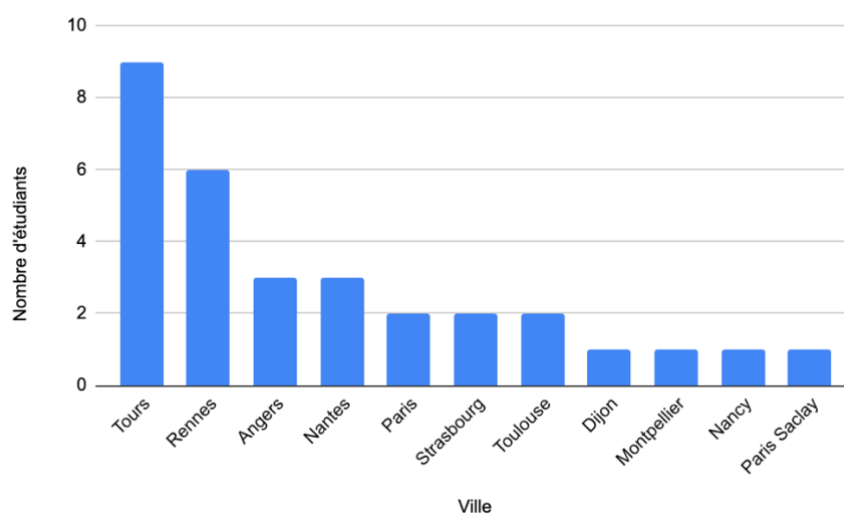


Figure 30 : Histogramme de la répartition des étudiants ayant participé à l'enquête en fonction de leur ville d'étude

Ce questionnaire permet ainsi d'avoir un retour sur 11 facultés en sciences pharmaceutiques sur 24, soit presque la moitié de l'effectif de ces facultés.

Ces étudiant(e)s sont majoritairement en 5^{ème} année puisque ce sont 45,2% des étudiant(e)s ayant répondu. Viennent ensuite les étudiant(e)s en 6^{ème} année ayant répondu (35,5%) puis les étudiant(e)s en 4^{ème} année (16,1%) (figure 31). 1 seul des répondants affirme être en 3^{ème} année.

En quelle année d'étude je suis ?

31 réponses

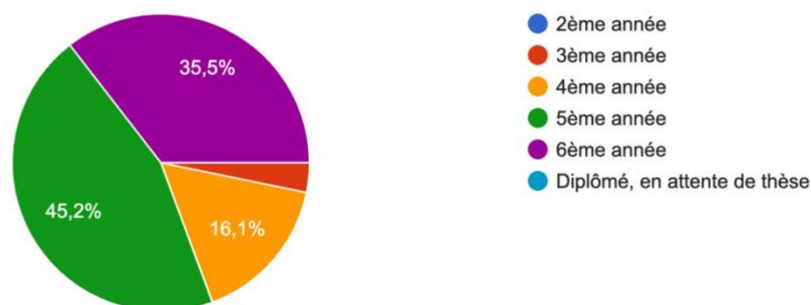


Figure 31 : Diagramme de répartition du niveau d'études des étudiant(e)s répondants

Ainsi, la majeure partie des étudiant(e)s répondants sont déjà familiarisés, le choix ayant lieu en 4^{ème} année. En effet, 80,7% des étudiant(e)s ayant répondu sont au minimum en 5^{ème} année.

Il est probable que ces étudiant(e)s aient une expérience professionnelle et qu'ils aient déjà eu à gérer un patient souffrant de troubles psychiatriques au comptoir.

En effet, à la question « à combien d'heures au comptoir j'estime mon expérience ? », la grande majorité des répondants estiment à plus de 1000 heures leur expérience (64,5%). 32,3% des étudiant(e)s ayant répondu estiment leur expérience entre 500 et 1000 heures. Enfin, 1 des étudiant(e)s répondants estime son expérience à moins de 100 heures (figure 32).

À combien d'heures au comptoir j'estime mon expérience ?

31 réponses

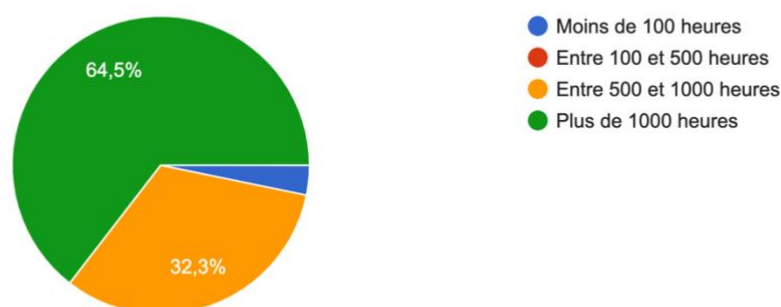


Figure 32 : Diagramme de répartition de l'expérience au comptoir des étudiant(e)s ayant répondu à l'enquête

Ainsi, 96,8% des étudiant(e)s répondants ont plus de 500 heures d'expérience au comptoir d'une officine, ce qui augmente la probabilité que ceux-ci aient eu à gérer des patients souffrant de troubles psychiatriques au comptoir.

2.3. Rubrique 3 : à propos des pharmaciens d'officine

Parmi les 66 personnes affirmant être pharmacien d'officine, 41 sont pharmaciens adjoints (62,1% des répondants). 17 sont titulaires (25,8%) et 8 sont remplaçants (12,1%) (figure 33).

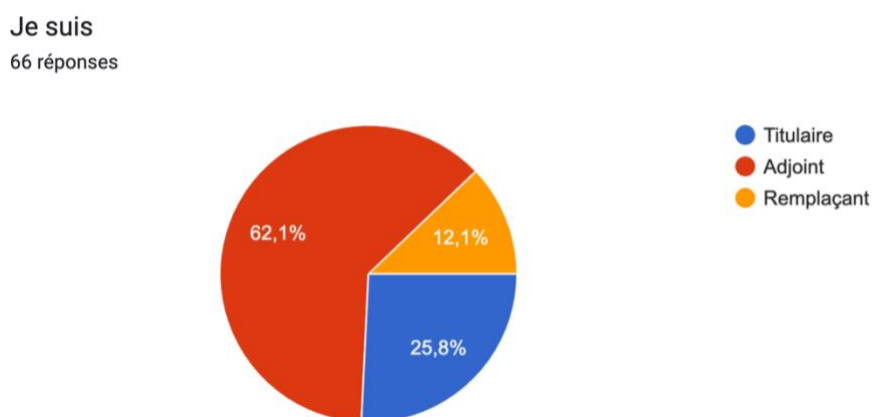


Figure 33 : Diagramme de répartition du statut des pharmaciens d'officine ayant répondu à l'enquête

Parmi ces pharmaciens, la majorité a obtenu son diplôme après 2020 puisque ce sont 40,9% des répondants. Viennent ensuite les pharmaciens diplômés entre 2010 et 2020 (37,9% des répondants) et entre 2000 et 2010 (10,6% des répondants). 6,1% des répondants ont été diplômés entre 1990 et 2000, 3% entre 1980 et 1990 et enfin, 1,5% entre 1970 et 1980 (figure 34).

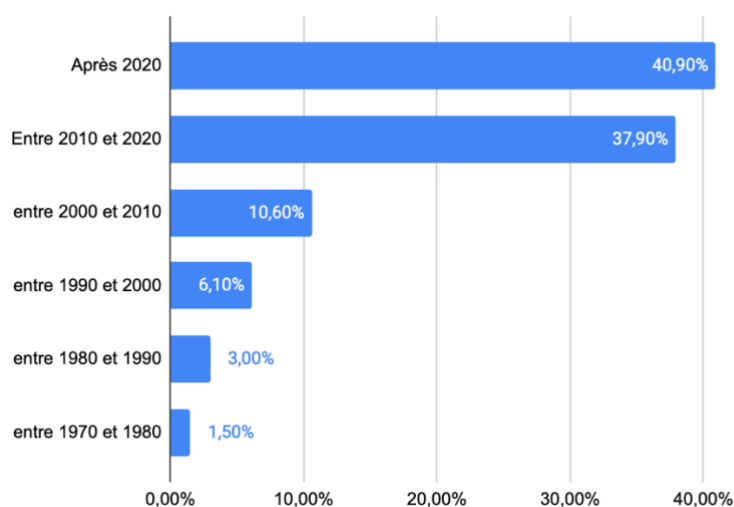


Figure 34 : Diagramme en barres de la répartition des pharmaciens ayant répondu à l'enquête en fonction de la période d'obtention de leur diplôme

Ainsi, la plus grande part des pharmaciens ayant répondu à l'enquête ont été diplômés après 2010 (78,8% des répondants).

2.4. Rubrique 4 : l'officine et son environnement

Cette rubrique concerne cette fois l'ensemble des répondants (pharmacien, étudiant(e) et préparateur(trice) en pharmacie). Elle permet d'avoir des informations concernant le lieu d'exercice de ceux-ci.

Dans l'ensemble des réponses, chaque répondant a précisé la région dans laquelle il exerce. C'est ainsi que : 14 des répondants travaillent en Centre Val de Loire, 12 dans le Grand-Est, 12 en Occitanie, 12 dans les Pays de la Loire, 11 en Bretagne, 10 en Île de France, 8 dans les Hauts-de-France, 6 en Nouvelle-Aquitaine, 5 en Auvergne Rhône Alpes, 4 en Bourgogne Franche Comté, 4 en Normandie, 2 en Provence Alpes Côte d'Azur, 1 à la Réunion, et 1 en Polynésie Française (figure 35).

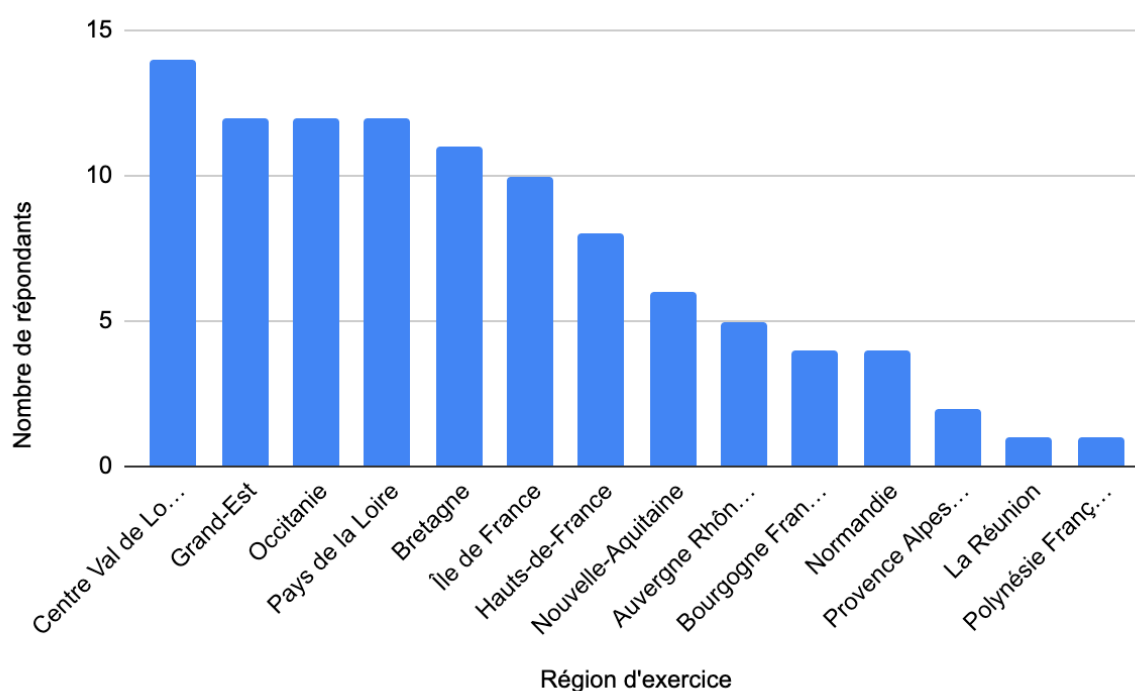


Figure 35 : Histogramme de la répartition territoriale des répondants à l'enquête

À l'image des facultés d'origine pour les étudiants, toutes les régions ne sont pas représentées. Sur les 24 régions que compte la France, seules 14 sont représentées dans ces réponses.

Ce critère n'a pas d'importance dans la représentativité des résultats puisqu'au moins la moitié des régions sont représentées.

À propos du type d'officine, la majorité des répondants affirment travailler dans une officine urbaine (52,9% des répondants). Viennent ensuite les officines rurales (34,3% des répondants), puis les officines de centres commerciaux (9,8% des répondants) et enfin 2,9% des répondants ont précisé qu'ils travaillaient dans un « autre type » d'officine (figure 36).

J'exerce dans une pharmacie

102 réponses

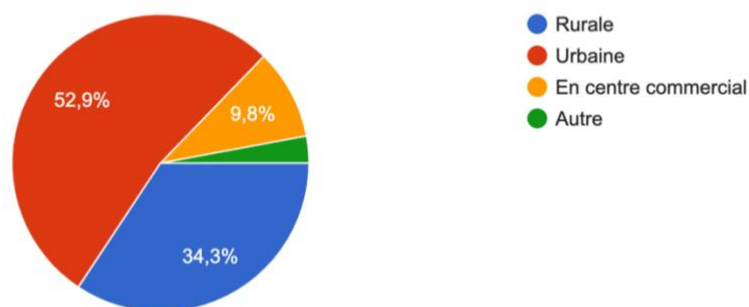


Figure 36 : Diagramme de répartition de la typologie des officines des répondants à l'enquête

Parmi les 3 répondants ayant choisi « autre » comme type d'officine, 2 ont précisé qu'ils réalisaient des missions d'intérim et que le type d'officine variait donc. Le 3^{ème} répondant à quant à lui préciser qu'il s'agissait d'une officine côtière.

En analysant les réponses, je me suis rendu compte que je n'avais pas précisé ce qu'était une pharmacie urbaine ou une pharmacie rurale. Ainsi, cela peut constituer un biais dans la répartition de la typologie des officines en fonction de la vision qu'ont les répondants.

Après s'être intéressé à la typologie des officines, je me suis intéressé à la composition des équipes officinales afin d'estimer la taille de ces officines.

La majeure partie des répondants (51%) affirment que leurs équipes comptent entre 5 et 10 personnes. 23,5% des répondants affirment que leurs équipes comptent 10 et 20 personnes, 21,6% moins de 5 personnes et enfin, 3,9% plus de 20 personnes (figure 37).

Combien de membres compte l'équipe ?

102 réponses

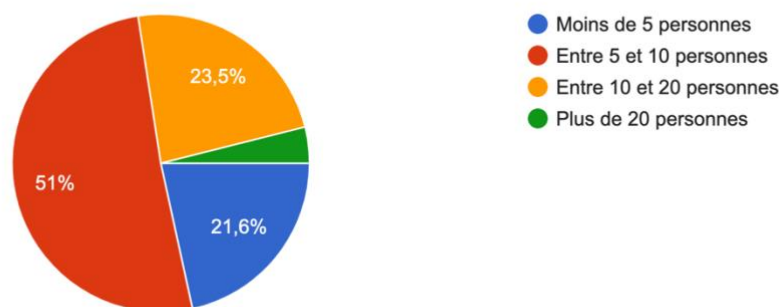


Figure 37 : Diagramme de répartition du nombre de personnes que comptent les équipes des répondants à l'enquête

Par la suite, le questionnaire est orienté vers les nouvelles missions du pharmacien d'officine.

Ces questions ont été rédigées pour estimer le nombre d'officines réalisant les nouvelles missions telles que les entretiens pharmaceutiques, les bilans de médication ou encore la participation aux programmes d'ETP. Ainsi, ces estimations permettent d'avoir une tendance sur l'implication des officines dans ces nouvelles missions.

En prenant l'exemple des entretiens pharmaceutiques : 61,8% des répondants affirment que leur officine ne réalise pas les entretiens pharmaceutiques. Seulement 21,6% des répondants pratiquent les entretiens, et 16,7% sont en train de les mettre en place (figure 38).

Votre officine pratique-t-elle les entretiens pharmaceutiques ?

102 réponses

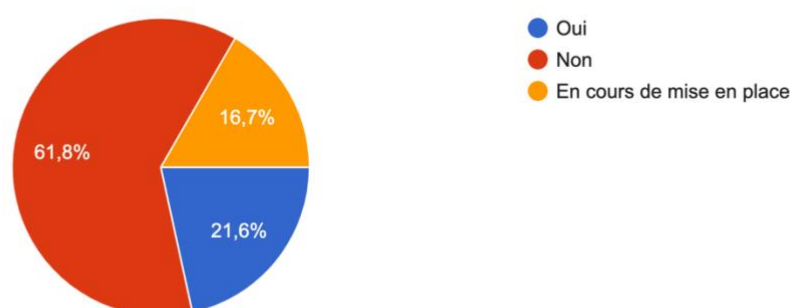


Figure 38 : Diagramme de répartition de la participation des officines aux entretiens pharmaceutiques

Sur le même schéma, en prenant l'exemple des bilans de médication : 73,5% des répondants affirment que leur officine ne pratique pas ces bilans. Seuls 16,7% des répondants pratiquent les bilans de médication, et 9,8% sont en train de les mettre en place (figure 39).

Votre officine pratique-t-elle les bilans de médication ?

102 réponses

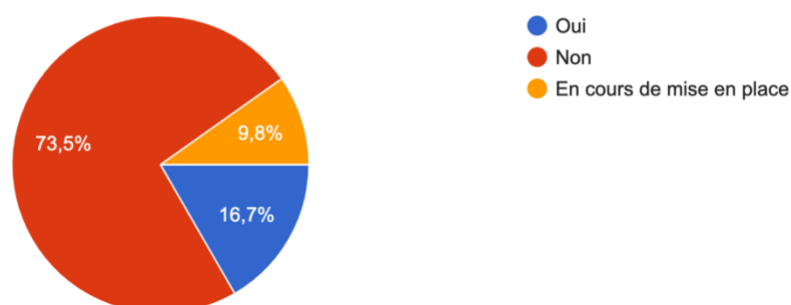


Figure 39 : Diagramme de répartition de la participation des officines répondantes aux bilans de médication

Enfin, en prenant l'exemple de la participation à des programmes d'éducation thérapeutique : 84,3% des répondants affirment que leur officine ne participe pas à des programmes d'ETP, 8,8% y participent et 6,9% essaient de rejoindre des programmes d'ETP (figure 40).

Votre officine participe-t-elle à des programmes d'éducation thérapeutique ?

102 réponses

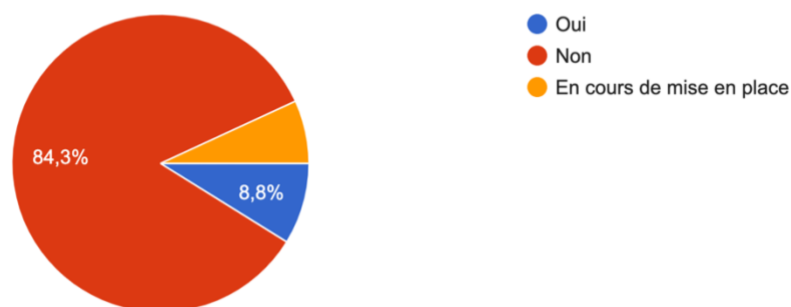


Figure 40 : Diagramme de répartition de la participation des officines répondantes à des programmes d'éducation thérapeutique

Ainsi, sur chacune de ces 3 nouvelles missions, selon les réponses des répondants, la grande majorité des officines ne pratique pas ces nouvelles missions.

Cependant, plusieurs biais peuvent être signalés :

- Peut-être que les officines n'ont pas le temps de réaliser ces missions ;
- Peut-être que les officines n'ont pas le personnel nécessaire pour la réalisation de ces missions ;
- Peut-être que les officines ne sont pas formées à ces missions ;
- Etc.

Ces éventuels problèmes n'ont pas été identifiés lors de la rédaction et de la collecte des réponses, ce qui peut constituer un biais d'interprétation des données.

2.5. Rubrique 5 : la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques à l'officine

Cette **dernière rubrique** concerne le propre de ce travail de thèse, à savoir « la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques à l'officine ».

À propos des classes médicamenteuses en lien avec la psychiatrie que les répondants estiment le plus délivrer à l'officine, les 3 classes en tête sont les antidépresseurs (96,1%), au même niveau que les anxiolytiques (96,1%) et suivi par les hypnotiques (78,4%) (figure 41).

Suivent les antipsychotiques avec 20,6% des réponses, les normothymiques / thymorégulateurs avec 4,9% des réponses et enfin les psychostimulants avec 1% des réponses.

Quelles sont les 3 classes médicamenteuses que vous semblez délivrer le plus (en lien avec la psychiatrie) ?

102 réponses

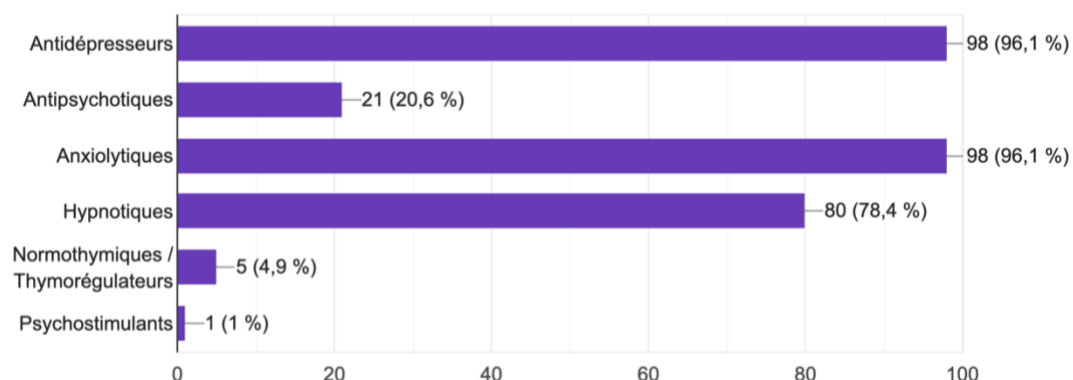


Figure 41 : Diagramme en barres des classes médicamenteuses en lien avec la psychiatrie que les répondants estiment le plus délivrer dans leur pratique quotidienne

Dans la précédente partie évoquant la part de marché des médicaments de la sphère psychiatrique en 2021 et en 2022 en France (figure 22 et figure 24) :

- Les anxiolytiques / hypnotiques représentent 50% (2021) / 49% (2022) de la part de marché ;
- Les antidépresseurs représentent eux 33% (2021) / 34% (2022) ;
- Les antipsychotiques 10% (2021, comme 2022) de la part de marché.

Les réponses à l'enquête sont en accord avec ces informations, ce qui permet de confirmer l'importance de la gestion de ces traitements au comptoir d'une officine.

À propos de la fréquence de la délivrance de ces traitements, pour la majeure partie, les répondants estiment qu'elle est comprise entre 25 et 50% des ordonnances (65,7% des répondants). 22,5% de ces répondants estiment qu'elle représente moins de 25% des ordonnances, 10,8% des répondants estiment qu'elle représente entre 50 et 75% des ordonnances.

Aucun des répondants n'estiment que la fréquence de délivrance de ces traitements représente plus de 75% des ordonnances (figure 41).

Dans les données brutes, 1 des répondants a ajouté comme possibilité de réponse « entre 11 et 50 délivrances par semaine ». Cette réponse n'apparaît pas dans le diagramme de répartition (figure 42) puisque celle-ci n'est pas formulée comme les autres possibilités en intervalles de pourcentage.

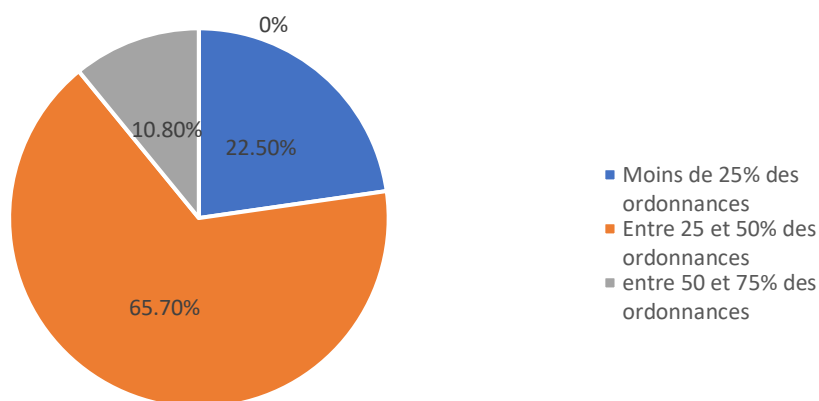


Figure 42 : Diagramme de répartition de la proportion d'ordonnances de traitements de la sphère psychiatrique délivrées par les répondants à l'enquête

Ainsi, pour 76,5% des répondants, au moins 1 ordonnance sur 4 concerne au minimum un médicament de la sphère psychiatrique.

Considérant l'évolution de la santé mentale de la population pendant ou après une période de crise sanitaire sans précédent, 62,7% des répondants estiment que la part des patients souffrant de troubles psychiatriques a augmenté ces dernières années. 8,8% de ces répondants estiment que la part de ces patients est stable et 28,4% des répondants ne savent pas estimer une éventuelle variation de la part de ces patients (figure 43).

Avez-vous l'impression que la part des patients souffrant de troubles psychiatriques a varié au cours de ces dernières années ? Si oui, selon quelle tendance ?

102 réponses

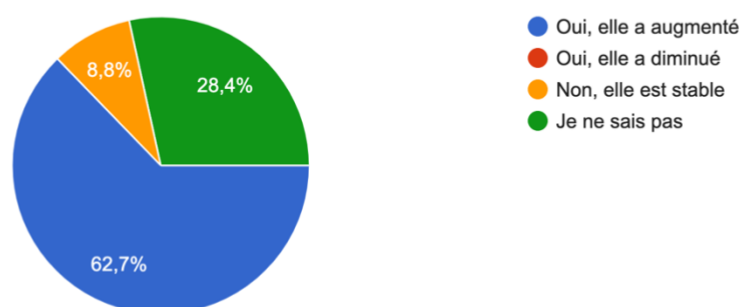


Figure 43 : Diagramme de répartition de la tendance d'évolution quant à la part des patients souffrant de troubles psychiatriques au cours des dernières années selon les répondants

À propos du rôle du pharmacien d'officine, celui-ci peut être amené à faire des interventions pharmaceutiques lorsqu'il le juge nécessaire. Cela peut-être en cas d'erreur de dosage en fonction du patient (exemple : le dosage n'est pas adapté au poids du patient), en cas d'erreur de prescription (exemple : le prescripteur modifie le traitement alors que le patient n'a pas été mis au courant de ce changement), ou encore en cas de rupture d'un produit par exemple.

Je me suis donc intéressé à la part de ces interventions pharmaceutiques sur des ordonnances de psychiatrie, afin d'estimer si c'est une pratique courante ou non. Sur les 102 répondants, 47,1% affirment avoir recours aux interventions pharmaceutiques. 40,2% affirment quant à eux ne pas y avoir recours. Enfin, 12,7% des répondants affirment ne pas savoir (figure 44).

Avez-vous recours aux interventions pharmaceutiques sur des ordonnances de psychiatrie ?
102 réponses

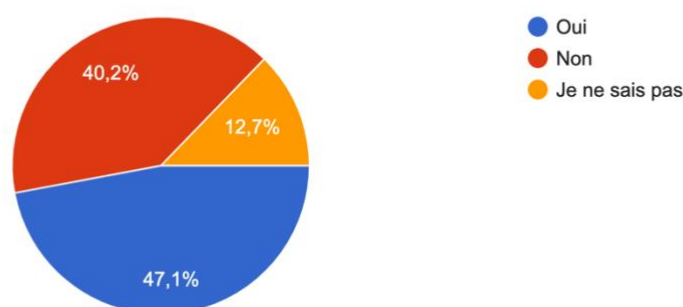


Figure 44 : Diagramme de répartition du recours aux interventions pharmaceutiques sur des ordonnances de psychiatrie par les répondants à l'enquête

Pour les personnes ayant répondu « oui » à la précédente question, je me suis intéressé à la fréquence de ce recours aux interventions pharmaceutiques.

55 personnes ont répondu à cette question, parmi lesquelles 9,1% estiment avoir recours aux interventions pharmaceutiques une à plusieurs fois par semaine ; 41,8% une à plusieurs fois par mois et enfin, 47,3% estiment y avoir recours rarement. 1 seul répondant affirme avoir recours à ces interventions pharmaceutiques une ou plusieurs fois par jour (figure 45).

Si oui, à quelle fréquence ?
55 réponses

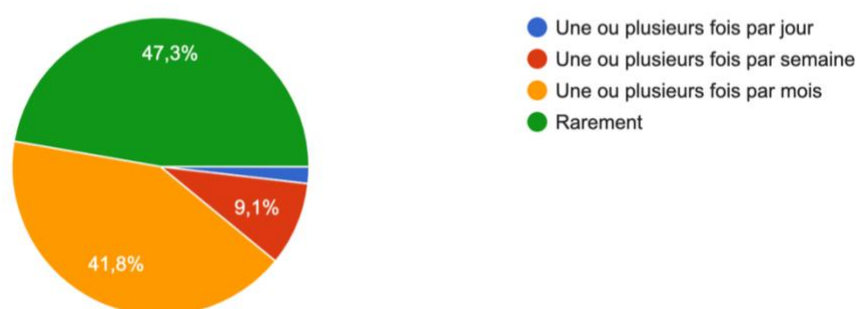


Figure 45 : Diagramme de répartition de la fréquence des interventions pharmaceutiques liées aux ordonnances de psychiatrie pour les répondants ayant affirmé avoir recours à ces interventions pharmaceutiques

En analysant les réponses, les 47,1% de répondants affirmant avoir recours aux interventions pharmaceutiques représentent 48 personnes. À la question suivante « si oui, à quelle fréquence ? », la question comptabilise 55 réponses : il y a donc plus de personnes ayant répondu à la question sur la fréquence par rapport à la question sur le recours à ces interventions pharmaceutiques. Ceci constitue ainsi un biais dans l'analyse des réponses.

Ainsi, la tendance des interventions pharmaceutiques liées à des ordonnances de psychiatrie s'oriente vers une fréquence d'au moins 1 fois par semaine.

À propos de la gestion de ces patients au comptoir, il me semblait important de connaître le ressenti des répondants. Ainsi, la question a été posée selon une échelle comprise entre 0 et 5, 0 étant « je ne me sens pas du tout à l'aise » ; 5 étant « je me sens très à l'aise ».

Parmi les 102 répondants : 84,3% de ceux-ci se sentent plutôt à l'aise ; 2,9% ne se sentent pas du tout à l'aise ; 6,9% ne se sentent pas très à l'aise et 5,9% se sentent très à l'aise. (figure 46).

Ainsi, la majeure partie estime être assez à l'aise au comptoir face à la prise en charge d'un patient souffrant de troubles psychiatriques.

Vous sentez-vous à l'aise dans la prise en charge au comptoir du patient souffrant de troubles psychiatriques ?

102 réponses

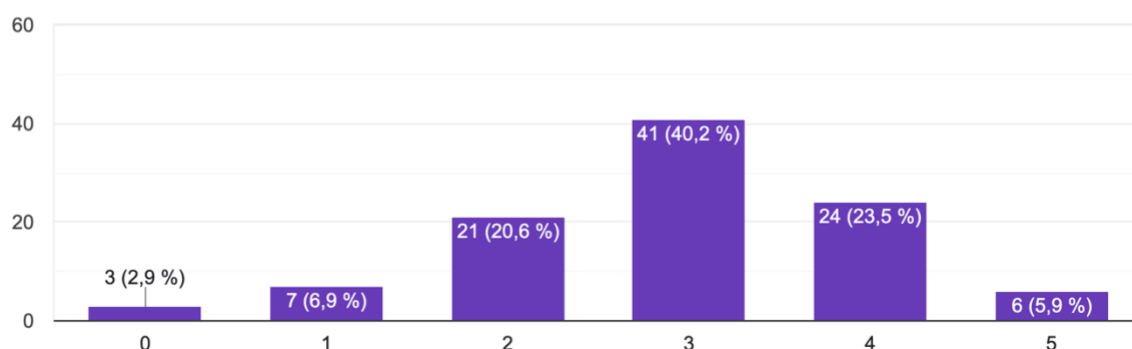


Figure 46 : Histogramme du ressenti de l'aisance des répondants face à la gestion des patients souffrant de troubles psychiatriques à l'officine selon une échelle de 0 à 5

À la suite de cette question, les répondants pouvaient exprimer les principales difficultés rencontrées lors de la prise en charge de ces patients. Parmi ces réponses, les principales difficultés identifiées sont :

- Le caractère parfois imprévisible des réactions de la part des patients souffrant de troubles psychiatriques ;
- Les éventuelles difficultés dans la communication avec ces patients ;
- Le nombre de pathologies de la sphère psychiatrique pouvant provoquer une sensation de méconnaissance de la part du professionnel de santé ;
- L'agencement des officines et le manque de confidentialité au comptoir ;
- Le côté « tabou » des pathologies psychiatriques ;
- La communication parfois compliquée avec les prescripteurs (difficulté à les joindre, difficulté à faire valider des interventions pharmaceutiques, etc.) ;
- La gestion réglementaire des ordonnances parfois compliquée à comprendre par les patients (exemple : la durée de traitement pour les anxiolytiques qui ne peut excéder 12 semaines) ;
- Les éventuels problèmes d'observance tels que les mésusages des traitements, avec notamment de la surconsommation parfois difficile à faire comprendre aux patients.

À propos des diverses structures dans lesquelles les patients souffrant de troubles psychiatriques peuvent être orientés, j'ai souhaité questionner les répondants quant à leurs connaissances de différentes structures telles que les hôpitaux / cliniques psychiatriques, la HAD, les maisons de repos, les APLEAT, les CMP, les CATTP ou encore les cabinets libéraux.

Les structures que les répondants connaissent le plus sont les hôpitaux psychiatriques (93,1% des répondants), les CMP (77,5% des répondants) ainsi que les cabinets libéraux (85,3% des répondants).

Viennent ensuite la HAD pour 35,3% des répondants, les maisons de repos et les APLEAT respectivement pour 18,6% des répondants. Les CATTP semblent moins connus puisque seuls 11,8% des répondants connaissent ce type de structure (figure 47).

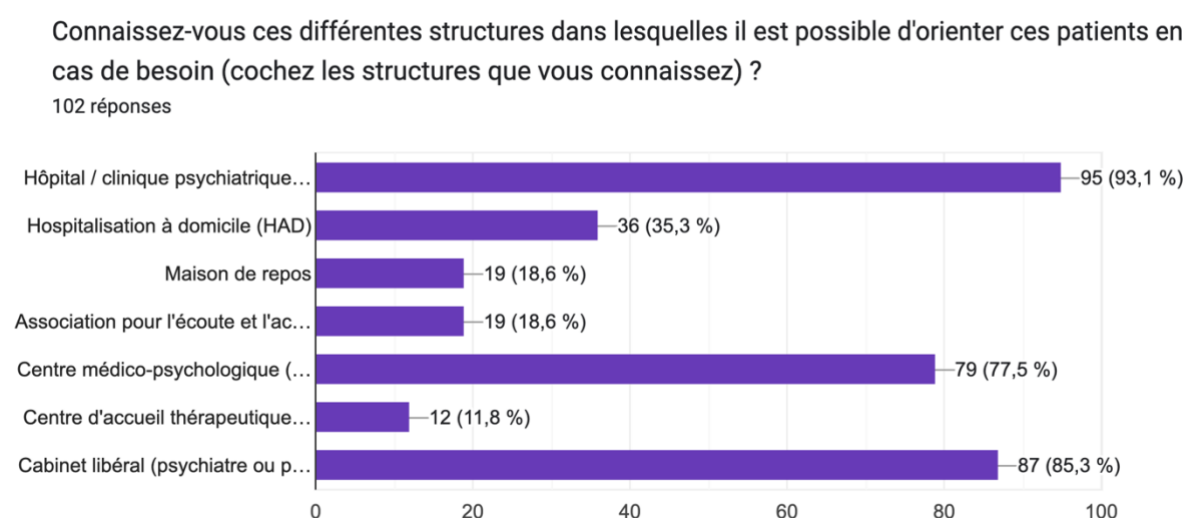


Figure 47 : Diagramme en barres des connaissances des répondants quant à diverses structures d'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques

Les difficultés ressenties par les pharmaciens et leurs équipes mentionnées précédemment sont multiples, mais plusieurs peuvent être travaillées et ainsi ne plus être des difficultés dans la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques.

C'est ainsi que la question sur la formation quant à cette prise en charge a été posée : parmi les 102 répondants à l'enquête, 88,2% n'ont pas reçu de formation quant à la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques. Seuls 10,8% affirment avoir reçu une formation (figure 48).

Avez-vous reçu une formation quant à la prise en charge et à l'accompagnement de ces patients ?

102 réponses

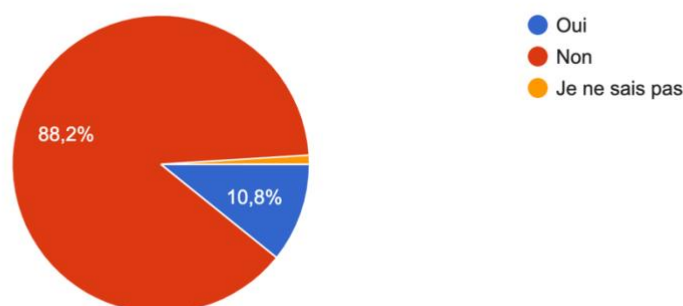


Figure 48 : Diagramme de répartition de la formation des répondants à la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques

Bien que 10,8% des répondants ont affirmé avoir reçu une formation précédemment, à la question où leur a été demandé s'ils estimaient que celle-ci fût suffisante, 14,7% affirment que non. 81,4% des répondants à cette question précisent qu'ils n'ont pas reçu de formation et 3,9% estiment quant à eux que la formation reçue fût suffisante (figure 49).

Dans le cas où vous avez reçu une formation, estimez-vous que celle-ci fût suffisante ?

102 réponses

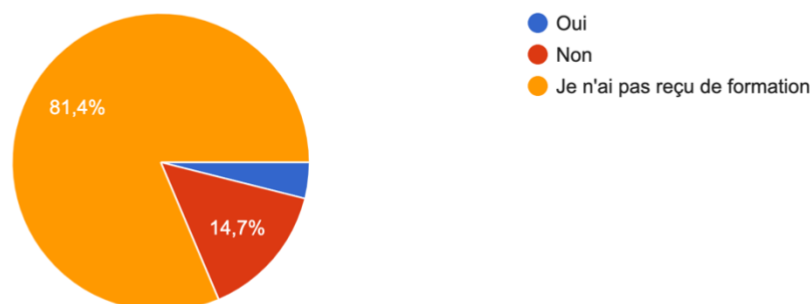


Figure 49 : Diagramme de répartition de l'efficacité ressentie par les répondants concernant la formation reçue pour la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques

À l'issu de ces 2 sondages, les réponses ne coïncident pas : en effet, plus de personnes affirment ne pas avoir reçu de formation dans la 1^{ère} question.

Ceci constitue donc un biais dans l'interprétation de la seconde question, bien que la tendance principale soit le fait que les participants n'ont pas reçu de formation quant à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques.

Pour les personnes ayant répondu que la formation ne fût pas suffisante, ils avaient la possibilité de préciser pour quelles raisons. 11 personnes ont alors pu répondre librement.

Ainsi, il ressort majoritairement que la formation délivrée est principalement théorique et pas forcément adaptée à la pratique. Il ressort également que les répondants manquent d'une formation sur l'approche psychologique et comportementale du patient souffrant de troubles psychiatriques ainsi que sur l'accompagnement de ces patients.

Le besoin d'une formation complémentaire / plus approfondie sur l'orientation / l'accompagnement des patients est nécessaire pour 84,3% des répondants. 13,7% estiment qu'ils n'ont pas besoin de formation complémentaire pour le moment. Enfin, 2% des répondants estiment ne pas avoir besoin d'une formation complémentaire quant à l'orientation / l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques (figure 50).

Ressentez-vous le besoin d'une formation complémentaire / plus approfondie sur l'orientation de ces patients ?

102 réponses

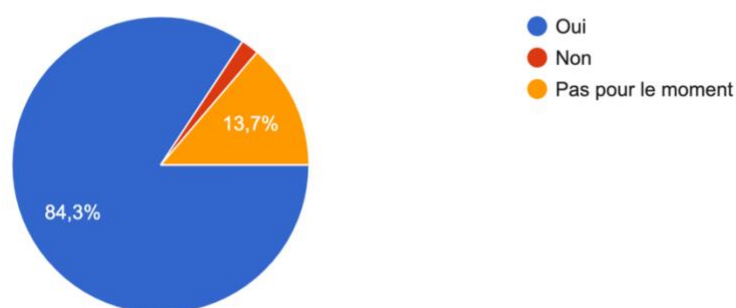


Figure 50 : Diagramme de répartition du besoin des répondants à suivre une formation complémentaire portant sur l'orientation / l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques

À propos de la forme que doit prendre cette formation complémentaire, la question posée dans le questionnaire donnait lieu à plusieurs possibilités :

- La forme d'un programme d'ETP ;
- Un programme de formation continue ;
- Une formation de l'équipe par des professionnels du domaine tels que des psychiatres ;
- Une formation au sein du programme des études en sciences pharmaceutiques ou du DEUST / brevet professionnel ;
- « Je n'ai pas besoin d'une formation complémentaire ».

La réponse ayant obtenue la plus de réponses est la formation de l'équipe par des professionnels de santé du domaine que constitue la psychiatrie (71,6% des répondants). Viennent ensuite l'intégration de la formation dans les programmes d'études, que ce soit en sciences pharmaceutiques ou pour le DEUST (70,6% des répondants). La réponse venant en 3^{ème} position est le programme de formation continue (48% des répondants) (figure 51).

Si oui, quelle(s) forme(s) devrait prendre cette formation ?

102 réponses

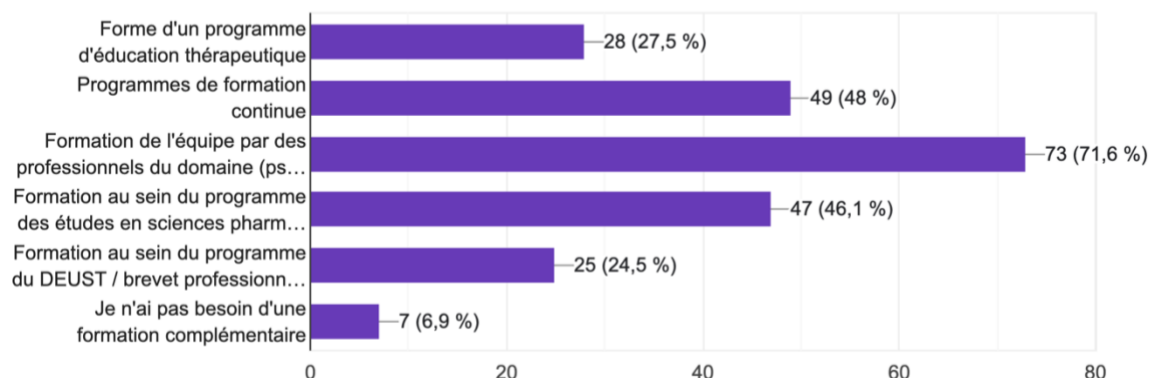


Figure 51 : Diagramme en barres de la forme que devrait prendre la formation complémentaire sur l'orientation / l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques selon les répondants à l'enquête

À l'origine de ce travail de thèse, le questionnaire était orienté quant à l'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques. Ainsi, les répondants sont 68,6% à affirmer que la création d'un outil d'orientation de ces patients leur serait bénéfique dans l'accompagnement des patients. 24,5% affirment qu'ils ne savent pas si la création de cet outil leur serait bénéfique. 6,9% des répondants estiment quant à eux que la création de l'outil ne leur serait pas bénéfique (figure 52).

La création d'un outil d'orientation de ces patients vous serait-elle bénéfique quant à leur accompagnement ?

102 réponses

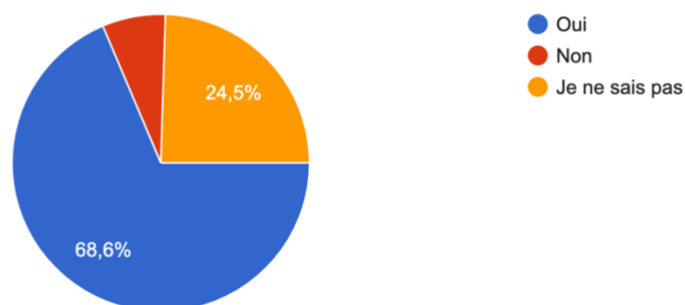


Figure 52 : Diagramme de répartition du bénéfice de la création d'un outil d'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques pour les répondants à l'enquête

À propos de la forme que devrait prendre l'outil, les répondants ont pu exprimer leurs attentes librement. Parmi les idées évoquées par ceux-ci, plusieurs ressortent majoritairement :

- La création d'arbres décisionnels quant à l'orientation de ces patients ;
- Le développement d'un site de référencement des lieux de prise en charge de ces patients en fonction de leur secteur géographique (numéros de téléphone, différents contacts, etc.) ;
- La création d'un flyer d'information avec les numéros d'urgences en fonction de leur secteur géographique ;
- La création d'un livret de conseils pour ces patients, sur les traitements et les différents à qui ils peuvent s'adresser ;
- Le développement d'une interface permettant les échanges entre les pharmaciens (et les équipes) et les médecins prescripteurs ainsi qu'avec l'ensemble des professionnels du domaine, ce qui permettrait un meilleur suivi de ces patients ;
- Le développement de fiches techniques sur les différents traitements de la sphère psychiatrique.

Quant à l'intégration de cet outil dans les logiciels de gestion d'officine (LGO), 72,5% des répondants à l'enquête affirment y être favorables. 27,5% de ceux-ci estiment ne pas y être favorables (figure 53).

En fonction de la forme de cet outil, celui-ci devrait-il être inclus dans les logiciels de gestion d'officine afin d'optimiser son utilisation et d'améliorer l'accompagnement de ces patients ?

102 réponses

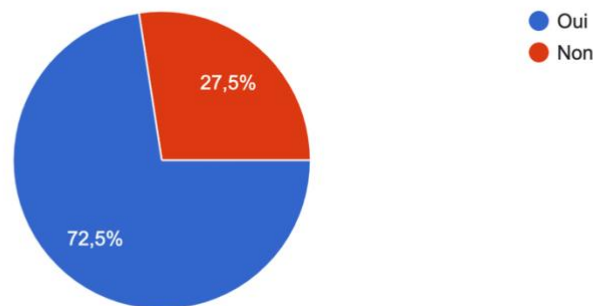


Figure 53 : Diagramme de répartition de l'avis des répondants quant à l'intégration d'un éventuel outil d'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques dans les LGO

Enfin, la dernière question permettait aux répondants de s'exprimer librement sur le sujet de cette thèse et du questionnaire inhérent à celui-ci. 13 personnes ont pris le temps d'y répondre, et parmi ces réponses, 4 mentionnent les problèmes de confidentialité en officine, compliquant la discussion avec les patients et donc les conseils inhérents aux différents traitements.

De plus, 2 réponses mentionnent la nécessité de créer un outil permettant de détecter plus clairement les situations à risque : cela peut par exemple passer par la création d'une échelle adaptée et appropriable au comptoir d'une officine pour mesurer l'état dépressif d'une personne, ce qui permettrait ainsi d'orienter plus rapidement les personnes en ayant besoin.

IV. MISE EN PLACE D'UNE FORMATION À DESTINATION DES PHARMACIENS D'OFFICINE ET DE LEURS ÉQUIPES

Partant du constat de l'enquête menée grâce aux divers groupes de professionnels de santé, principalement composés par des pharmaciens et de préparateurs en pharmacie, il est clair que la majorité de ces professionnels n'a pas reçu de formation quant à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques.

En effet, 88,2% des personnes ayant répondu à l'enquête affirment ne pas avoir reçu de formation quant à cet accompagnement. Pour ceux ayant reçu une formation, seuls 3,9% estiment que celle-ci fût suffisante.

Étant donnés ces résultats, cette partie va s'intéresser à la création d'un module de formation à destination des pharmaciens d'officine et des équipes officinales, diplômés ou pas encore.

Cela va tout d'abord passer par la proposition d'un mode opératoire, puis par la proposition d'un programme de formation avec la création d'un tableau récapitulatif des différentes structures d'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques dans le département de l'Indre-Et-Loire, la présentation de la communication et des conduites à tenir avec ce type de patients pour conclure par la présentation de différents cas cliniques afin de rendre cette formation concrète.

1. Proposition d'un mode opératoire

Le mode opératoire est un outil permettant d'y voir plus clair dans un processus. Il permet de définir les grands points permettant la mise en place d'une action, ici le développement d'un programme de formation quant à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques. Il est défini selon la méthode QQQQCCP, qui / quoi / où / quand / combien / comment / pourquoi.

Mode opératoire : formation des pharmaciens d'officine et de leurs équipes à l'accompagnement et à l'orientation du patient souffrant de troubles psychiatriques.

Qui ?

- Pharmaciens d'officine
- Étudiants en pharmacie
- Préparateurs en pharmacie
- Apprentis préparateurs en pharmacie

Quoi ?

- Former les équipes pour accompagner les patients souffrant de troubles psychiatriques
- Former les équipes pour mieux orienter le patient souffrant de troubles psychiatriques dans son parcours de soin
- Former les équipes pour reconnaître un signe d'urgence lors de la visite d'un patient souffrant de troubles psychiatriques à l'officine

Où ?

- Faculté de pharmacie de Tours

Quand ?

- En formation initiale : les étudiants travaillant parfois très tôt pendant leurs études, l'idéal serait de la réaliser durant la 3^{ème} ou la 4^{ème} année de formation (avant le choix de parcours ?)
- En formation continue : journée (ou semaine ?) dédiée à ces troubles, ouverte à tous les professionnels intéressés et mobilisés face à ces patients

Combien ?

- En fonction des besoins : tous les ans en formation initiale (toujours à la même place dans le cursus)

Comment ?

- Lors de la présentation d'une ordonnance attrayant à des troubles psychiatriques ;
- Lors de la venue au comptoir d'un patient visiblement atteint de troubles psychiatriques présentant vraisemblablement en situation d'urgence (rupture de traitement, errance thérapeutique, etc.)

Dans le cas de la présentation d'une ordonnance :

- 1) Accueillir le patient au comptoir
- 2) Prendre connaissance de l'ordonnance du patient
- 3) Vérifier que la prescription soit conforme et adaptée au patient (âge, poids, fonction rénale, etc.)
- 4) Prendre connaissance de l'historique du patient : est-ce un traitement habituel ? le dossier pharmaceutique du patient permet-il de repérer un éventuel mésusage (une surconsommation ou une errance thérapeutique par exemple) ?
- 5) Analyser l'ordonnance rapidement afin d'y détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses ou erreurs de prescription
- 6) Préparer l'ordonnance en allant chercher les produits en fonction des modalités de stockage de la pharmacie et inhérentes à chacun des produits (tiroirs, robot, réfrigérateur, etc.)
- 7) Délivrer le traitement et en expliquer l'intégralité au patient : mode d'administration, posologie, éventuels effets indésirables
- 8) Facturer la délivrance et les éventuels actes associés (dispensation adaptée, etc.)

- 9) Proposer un plan de prise au patient en cas de prises multiples dans le cas où on identifierait un besoin ou en cas de demande du patient
- 10) Dans le cas où le patient en ressentirait le besoin : proposer un entretien dans un espace de confidentialité afin d'approfondir les explications ou proposer une orientation de ce patient dans les structures adaptées en fonction du territoire où il se trouve
- 11) Quitter le patient, conserver une copie de l'ordonnance en fonction des modalités législatives en vigueur

Dans le cas de la visite spontanée d'un patient sans ordonnance, présentant une demande de traitement ou un autre signe d'urgence :

- 1) Accueillir le patient au comptoir
- 2) Écouter la demande du patient afin de comprendre de quelle situation il s'agit : est-ce une demande de dépannage d'un traitement ? est-ce visiblement une situation de rupture thérapeutique ? est-ce un patient en errance thérapeutique ?
- 3) Inviter le patient dans un espace de confidentialité si la situation le permet
- 4) Demander la carte vitale du patient (si celui-ci est en mesure de la présenter) afin de consulter le dossier pharmaceutique du patient
- 5) Demander au patient d'explicitier sa situation : la pathologie, ses traitements, son parcours de soin et ses interlocuteurs
- 6) Dans le cas où le patient présente des signes d'urgence : recueillir l'accord du patient puis contacter son médecin si l'information a pu être récupérée ou contacter un service d'urgence si ce n'est pas le cas
- 7) Après avoir contacter le médecin du patient et après avoir recueilli son accord, dépanner le traitement du patient (sur envoi d'une ordonnance par mail ou par fax) puis éventuellement proposer un rendez-vous entre le patient et le médecin afin de réévaluer (et éventuellement adapter) la prise en charge thérapeutique
- 8) Délivrer le traitement et en expliquer l'intégralité au patient : mode d'administration, posologie, éventuels effets indésirables
- 9) Facturer la délivrance et les éventuels actes associés (dispensation adaptée, etc.)
- 10) Proposer un plan de prise au patient en cas de prises multiples dans le cas où on identifierait un besoin ou en cas de demande du patient
- 11) Quitter le patient, conserver une copie de l'ordonnance en fonction des modalités législatives en vigueur

Pourquoi ?

- Assurer la prise en charge du patient et la délivrance éclairée de ses traitements
- Optimiser la prise en charge de ce patient en proposant une réorientation dans le parcours de soins en cas de besoin
- Rassurer les équipes officinales quant à la prise en charge de ces patients grâce à une formation efficace et interdisciplinaire

2. Proposition d'un programme de formation

La formation à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques est un sujet majeur. Comme cité précédemment dans l'analyse des réponses au questionnaire, la majeure partie des répondants affirme ne pas avoir reçu de formation quant à cet accompagnement.

En leur demandant quelle forme devrait avoir cette formation, une majorité de répondants affirme que cela devrait se faire par une formation par des professionnels du domaine de la psychiatrie, tels que des psychiatres ou des psychologues par exemple.

Parmi les propositions les plus sollicitées par les répondants viennent ensuite la formation continue, c'est-à-dire après l'obtention du diplôme, et la formation au sein des programmes de formation, que ce soit pour les pharmaciens ou pour les préparateurs en pharmacie.

En se basant sur ces réponses, cette partie va permettre le développement d'un programme de formation à destination du personnel officinal, diplômé ou en cours d'étude.

Cette formation s'articulera en 4 étapes :

- 1) La place de la psychiatrie en France
- 2) Les différentes structures d'accompagnement du patient souffrant de troubles psychiatriques en Indre-Et-Loire
- 3) La communication et les conduites à tenir avec un patient souffrant de troubles psychiatriques
- 4) Quelques cas cliniques

L'objectif de cette formation est de faciliter l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques par les équipes officinales. Ainsi, il est impératif de faire participer des intervenants adaptés. Par exemple, il semble important que des représentants d'usagers participent à cette formation, comme la fédération nationale des associations des usagers en psychiatrie (FNAPSY) ou encore l'union nationale de famille et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques (UNAFAM). Il semble également important que les structures régionales soient présentes lors de ces formations, telles que les éventuelles Unions Régionales de Professionnels de Santé (URPS) ou bien du personnel exerçant en structures psychiatriques (hôpital / clinique, CMP, CATTP etc.).

À propos du format de la formation, il paraît difficile de la réaliser de manière étalée dans le temps pour le public professionnel ciblé. Il serait ainsi préférable de concentrer la formation sur une journée dans l'année. Cette journée pourrait potentiellement être banalisée par la faculté pour les étudiant(e)s afin que ceux-ci puissent y assister sans sacrifier d'autres enseignements.

La communication à propos de cette journée de formation sera réalisée par la faculté auprès des étudiant(e)s et du corps professoral. Pour la partie professionnelle, il est envisageable que la communication soit réalisée au moyen des structures telles que les URPS et en particulier de l'URPS Pharmaciens Centre Val de Loire composée par des pharmaciens des divers départements de la région Centre Val de Loire (177).

Pour chaque partie de la formation, seuls les grands points à évoquer seront rédigés. Cela permettra d'avoir les idées globales devant ressortir de cette formation, et ainsi permettre au public cible d'être capable d'accompagner / de mieux accompagner les patients souffrant de troubles psychiatriques dans leurs pratiques quotidiennes. Le contenu des différentes parties de cette journée de formation repose en partie sur le travail de thèse déjà rédigé précédemment.

2.1. La place de la psychiatrie en France

La psychiatrie est une discipline complexe, classiquement définie comme « la spécialité médicale dont l'objet est l'étude et le traitement des maladies mentales, des troubles psychologiques » (4).

Commençons par **quelques chiffres sur la psychiatrie** :

- Selon la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Dress), la France comptait 15 516 médecins psychiatre au 1^{er} janvier 2022 (178).
- À propos des troubles dépressifs, SPF estime qu'1 personne sur 10 a vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois (22). L'OMS évalue quant à elle à 5% le nombre d'adultes souffrant de ce trouble mental dans le monde (24).
- Dans son dossier thématique sur l'anxiété, SPF estiment que 284 millions de personnes seraient atteintes de troubles anxieux dans le monde (56).
- À propos des troubles bipolaires, 40 millions de personnes présentaient un trouble bipolaire dans le monde en 2019 selon l'OMS (5). D'après l'INSERM, les troubles bipolaires représentent la 6^{ème} cause mondiale de handicap (100).
- Selon l'OMS, ce sont environ 24 millions de personnes qui seraient atteintes de schizophrénie dans le monde, soit une personne sur 300 (5). Selon l'INSERM, il y aurait 600 000 personnes concernées par ces troubles en France (127).

À propos de la **place de la psychiatrie dans le marché du médicament** (en termes de nombre de boîtes remboursées) :

La psychiatrie représente 9% du marché du médicament selon le nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2021, *ce qui représente à titre d'information 217 595 239 boîtes.*

Parmi les 9% que représente la psychiatrie dans le marché du médicament en 2021 :

- 50% sont des anxiolytiques et/ou des hypnotiques (= 109 768 746 boîtes) ;
- 33% sont des antidépresseurs (= 71 378 636 boîtes) ;
- 10% sont des antipsychotiques (= 21 941 042 boîtes) ;
- 7% sont des thymorégulateurs (= 14 506 815 boîtes).

À titre d'information, si une comparaison est réalisée avec 2022, la psychiatrie représentait cette fois 8% du marché officinal, soit 216 896 349 boîtes. La répartition est la suivante :

- 49% sont des anxiolytiques et/ou des hypnotiques (= 105 425 985 boîtes) ;
- 34% sont des antidépresseurs (= 74 674 111 boîtes) ;
- 10% sont des antipsychotiques (= 22 195 633 boîtes) ;
- 7% sont des thymorégulateurs (= 14 600 620 boîtes)

À propos de l'évolution de la psychiatrie en France :

Dans le cadre de la crise sanitaire de la Covid-19, SPF a réalisé une enquête appelée « CoviPrev » afin de « suivre l'évolution des comportements (gestes barrières, confinement) et de la santé mentale en population générale (bien être, troubles), ainsi que leurs principaux déterminants ». Cette enquête a plusieurs volets, réalisés sur différentes périodes comme pendant les confinements et en post confinements (179).

Dans le volet attrayant à la santé mentale, l'enquête s'est intéressée à différents indicateurs tels que l'anxiété, la dépression, les problèmes de sommeil ou encore les pensées suicidaires (annexe 3).

En s'intéressant à l'anxiété, hors épidémie, sur 25 319 personnes interrogées entre janvier et juillet 2017, 13,5% présentaient de l'anxiété selon la « HAD, hospital anxiety and depression scale ». Pendant le premier confinement, dans la V1 de l'enquête (du 23 au 25 mars 2020), sur 2000 personnes interrogées, ce pourcentage fut de 26,7%.

En s'intéressant cette fois à la dépression, hors épidémie (sur la même période de janvier à juillet 2017), 9,8% des 25 319 répondants présentaient une dépression selon la « hospital anxiety and depression scale ». Au cours du 1^{er} confinement, dans la V4 de l'enquête (du 20 au 22 avril 2020), sur 2000 personnes interrogées, ce pourcentage fut de 20,4%.

Ces résultats montrent l'impact qu'a eu la crise sanitaire sur la santé mentale de la population française.

Les points clés :

- Selon l’OMS, 5% des adultes souffrent de troubles dépressifs dans le monde.
- Selon SPF, 284 millions de personnes seraient atteintes de troubles anxieux dans le monde.
- Selon l’OMS, 40 millions de personnes présentaient un trouble bipolaire dans le monde en 2019. Les troubles bipolaires représentent la 6^{ème} cause mondiale de handicap.
- Selon l’OMS, 24 millions de personnes seraient atteintes de troubles schizophréniques dans le monde dont 600 000 en France selon l’INSERM.
- Selon la CNAM et le nombre de boîtes remboursées en 2021, la psychiatrie représente 9% du marché du médicament en France.

2.2. Les différentes structures d’accompagnement du patient souffrant de troubles psychiatriques dans le département d’Indre-Et-Loire

Les CATTP, les centres d’accueil thérapeutique à temps partiel, sont des structures publiques, dont l’objectif est de proposer des actions thérapeutiques de soutien telles que la musique, la peinture ou encore l’expression corporelle par exemple. Ces activités « visent à maintenir ou favoriser une existence autonome, favorisent les approches relationnelles, la communication et l’affirmation de soi » (180).

Les CMP, les centres médico-psychologiques, sont quant à elles des structures proposant « des consultations médico-psychologiques et sociales à toute personne en difficulté psychique ». Les consultations dans ces structures sont financées par la sécurité sociale, les patients souhaitant y consulter n’ont donc rien à déboursier (181).

Comme cité précédemment dans ce travail de thèse, 16 CMP et 4 CATTP sont référencés dans le PTSM pour la psychiatrie générale. Pour la psychiatrie infanto-juvénile, ce sont cette fois 10 CMP et 2 CATTP qui sont référencés. (176)

Les différentes structures ont été référencées dans des tableaux par type de structure, avec leurs adresses ainsi que leurs coordonnées téléphoniques. Ceci a pour objectif de faciliter l’identification de ces structures par les équipes et les éventuels contacts avec celles-ci, toujours dans l’intérêt du patient souffrant de troubles psychiatriques.

Le recensement des structures a été réalisé grâce aux sites des différents centres hospitaliers, à savoir du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours, du centre hospitalier (CH) du Chinonais, du CH de Loches ainsi que du centre hospitalier intercommunal Amboise – Château-Renault (CHIC).

Au cours de l’écriture de cette thèse, aucun document regroupant l’ensemble des structures accessibles pour les patients, que ce soit pour les CMP ou les CATTP, n’a été identifié. Ce

recensement résulte d'un travail de prospection, mais cela ne correspond pas au nombre de structures évoqué dans le PTSM de l'ARS.

Il est possible que cela soit lié à un comptage des antennes des différents CMP comme le CMP de Ligueil qui est une antenne du CH du Chinonais pour la psychiatrie infanto-juvénile. Si tel est le cas, je n'ai pas trouvé ces différentes antennes aboutissant au nombre de structures communiquées par l'ARS. Cela constitue donc un biais dans la réalisation du tableau de recensement.

Tableau 39 : Coordonnées des CMP et des CATTP accessibles dans le département d'Indre-et-Loire

Type de structure	Nom	Adresse	Coordonnées	Type de psychiatrie (G = générale ; I-J = infanto-juvénile)
CATTP	CATTP – Centre hospitalier intercommunal Amboise - Château-Renault	rue des ursulines, 37 400 Amboise	02 47 23 31 02	I-J
	CATTP adultes	13 rue Jacques Monod, 37 170 Chambray-lès-Tours	02 34 37 89 73	G
	CATTP adultes	4 rue du 11 novembre, 37 500 Chinon	02 47 98 04 09	G
	Espace de la douzillère – Psychiatrie B	25 rue de la douzillère, 37 300 Joué-Lès-Tours	02 34 37 89 45	G
	CATTP des adolescents	66 boulevard Béranger, 37 000 Tours	02 47 80 92 61	I-J
CMP	CMP – Centre hospitalier intercommunal Amboise - Château-Renault	Site d'Amboise : rue des ursulines, 37 400 Amboise	02 36 03 20 06	G I-J
		Site de Château-Renault : rue de la foulerie, 37 110 Château-Renault	02 47 23 32 35	

	CMP pour enfants	CH du Chinonais, 2 rue de la Charpraie, 37 170 Chambray-lès- Tours	02 47 67 42 24	I-J
		CH du Chinonais, Espace renaissance, 37 502 Chinon	02 47 93 62 90	I-J
	CMPP, antenne de Ligueil	Rue de Descartes – La Bonne dame, 37 240 Ligueil	02 47 92 06 26	I-J
	CMP – Psychiatrie A	11 rue Jacques Monod, 37 170 Chambray-Lès- Tours	02 34 37 89 74	G
	Espace de la douzillère – Psychiatrie B	25 rue de la douzillère, 37 300 Joué-Lès- Tours	02 34 37 89 45	G
	CMP de Loches	CH Paul Martinais, 1 du Dr Martinais, 37 600 Loches	02 47 91 31 20	G
	CMP Centre Saint Jean	CH du Chinonais, 17 rue Saint Jean, 37 500 Chinon	02 47 93 99 77	G
	CMP – Psychiatrie D	Espace de la chevalerie, 114-116 avenue Maginot, 37 100 Tours	02 47 47 75 07	G I-J
	CMP psychiatrie infanto-juvénile	90 rue Marcel Tribut, 37 000 Tours	02 47 05 78 36	I-J
	CMP pédiatrique	Hôpital Clocheville, 49 Bd Béranger, 37 000 Tours	02 47 47 47 53 – 02 47 47 84 86	I-J

Les points clés :

- CATTP = centre d'accueil thérapeutique à temps partiel = « lieu de soin public proposant des actions thérapeutiques de soutien [...] qui visent à maintenir ou favoriser une existence autonome, favorisent les approches relationnelles, la communication et l'affirmation de soi » .
- CMP = centre médico-psychologique = structures proposant « des consultations médico-psychologiques et sociales à toute personne en difficulté psychique ».
- En Indre et Loire, selon le PTSM de l'ARS publié en 2020 :
 - 16 CMP et 4 CATTP pour la psychiatrie générale ;
 - 10 CMP et 2 CATTP pour la psychiatrie infanto-juvénile.

2.3. La communication et les conduites à tenir avec un patient souffrant de troubles psychiatriques

Au comptoir d'une officine, l'un des éléments clés de la prise en charge du patient est la communication avec celui-ci. Il est important que les patients souffrant de troubles psychiatriques ne soient pas stigmatisés lors de leur venue en officine. Les pharmaciens et leurs équipes doivent être en mesure de les accueillir et de les accompagner en cas de besoin.

La communication est définie selon le Larousse comme le « fait de communiquer, de transmettre quelque chose » ou comme l'« action de communiquer avec quelqu'un, d'être en rapport avec autrui, en général par le langage ; échange verbal entre un locuteur et un interlocuteur dont il sollicite une réponse » (182). Elle peut être de plusieurs types, comme être verbale, non verbale ou encore écrite par exemple.

La relation est quant à elle définie, selon l'Académie Française, comme le « lien qui existe ou se crée entre deux ou plusieurs personnes » (183).

Il est donc primordial de bien communiquer avec un patient souffrant de troubles psychiatriques pour maintenir et améliorer la relation soignants / soignés, ce qui permet in fine d'optimiser la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Pour la prise en charge de ces patients en cas de besoin, il existe des outils tant pour les professionnels de santé que pour la population générale.

En effet, il existe par exemple une formation aux premiers secours en santé mentale (PSSM) proposée par PSSM France. PSSM France est une association à but non lucratif, fondée en 2018 mettant à disposition de nombreuses ressources et proposant à quiconque le souhaite de devenir secouriste en santé mentale (l'objectif étant de former 750 000 secouristes d'ici 2030) (184).

Parmi les ressources proposées par cette association, il existe de nombreux guides nommés « les carnets de secouriste en santé mentale » comme « mieux comprendre le trouble dépressif » ou encore « mieux aider une personne ayant des idées et comportements suicidaires ». Ces guides

sont disponibles en téléchargement sur le site de l'association et permettent d'acquérir des compétences dans la prise en charge de ces patients.

Par exemple, dans le guide « comment mieux accompagner les troubles psychotiques », des conseils simples sont donnés avec notamment les choses à éviter en cas de doute quant à la présence d'un trouble psychotique chez un patient ou encore des conseils pour approcher une personne susceptible de présenter ce type de troubles.

Toujours communiqué par cette association, il existe un plan d'action quant aux premiers secours en santé mentale. Il s'agit en effet du plan d'action « AÉRER », reposant sur 5 actions distinctes.

Les actions sont les suivantes (184) :

- A : « approcher la personne, évaluer et assister en cas de crise ». Cette action consiste à approcher la personne et de débiter une discussion avec celle-ci, le tout en respectant l'interlocuteur et tout ce qu'il va attribuer à sa vie personnelle et confidentielle. Il faudra aussi accepter que cet interlocuteur soit distant et qu'il ne soit pas prêt à recevoir de l'aide. En cas de crise, il sera nécessaire de tout mettre en œuvre pour que le patient soit pris en charge, ce qui peut passer par un appel aux secours via le 15 ou encore un appel aux proches du patient.
- É : « écouter activement et sans jugement ». Cette action a pour but de mettre à l'aise l'interlocuteur. Il doit être écouté de manière active, et la communication doit se réaliser au moyen de toutes les techniques connues telles que la communication verbale ou non verbale par exemple. L'objectif est que celui-ci ne se sente pas jugé.
- R : « réconforter et informer ». L'objectif de cette action est de faire preuve d'empathie avec le patient / l'interlocuteur. Il faut qu'il se sente aidé. C'est à partir de ce moment-là qu'il est possible de commencer à introduire les outils quant à l'information sur les troubles psychiques / psychiatriques.
- E : « encourager à aller vers des professionnels ». Après avoir été potentiellement informés sur les troubles psychiques, le patient peut être informé des différentes structures auxquelles il peut se référer en cas de besoin, ou encore sur les différents traitements médicamenteux qu'il peut recevoir. L'objectif est qu'il soit pris en charge de manière globale, y compris sur le plan sanitaire et social.
- R : « renseigner sur les autres ressources disponibles ». Il ne faut pas négliger l'environnement proche du patient, et le soutien qu'il peut recevoir de la part de ses proches ou encore d'association de patients ayant expérimentés ou expérimentant les troubles dont peut être atteint le patient.

Ce plan d'action permet ainsi à toute personne souhaitant devenir secouriste en santé mentale de mieux prendre en charge une personne atteinte de troubles psychiques.

Il pourrait être envisageable que ce plan d'action soit communiqué à l'ensemble des professionnels de santé, dont les pharmaciens et leurs équipes, afin de donner une base à l'ensemble de ceux-ci pour optimiser la prise en charge et l'orientation de ces patients dans leur parcours de soin.

L'association communique des fonds d'écran, que ce soit pour smartphone ou pour ordinateur, ce qui permet de se remémorer facilement les 5 actions et ainsi de pouvoir agir rapidement en cas de nécessité au comptoir d'une officine.



Figure 54 : Illustration du plan d'action "AÉRER" selon PSSM France

Les points clés :

- La communication est un des éléments clés de la prise en charge du patient souffrant de troubles psychiatriques, pouvant se rendre au comptoir d'une officine en pleine crise.
- Il existe de nombreux outils pour la prise en charge de ces patients, dont le plan d'action « AÉRER » ou les guides techniques publiés par PSSM France.
- L'intervention de professionnels de santé et d'association d'experts comme les associations de patients ou les associations d'aidants est primordiale afin que les techniques inculquées aux personnes assistantes à cette formation soient les plus adaptées possibles.

2.4. Présentation de cas cliniques liés à la prise en charge des patients souffrant de troubles psychiatriques

Après avoir suivi une première partie de formation assez générale sur les différents troubles et les différentes structures accessibles sur le département d'Indre-et-Loire, il est important que les participants puissent être confrontés à différentes mises en situation.

L'objectif de ces cas cliniques présentés lors de cette formation est que les participants puissent repérer les signes d'urgence et ainsi appliquer leurs connaissances dans la prise en charge, l'accompagnement et l'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques.

La démarche à suivre pour la présentation des cas cliniques est la suivante :

- Une introduction sur le patient et le contexte ;
- Une présentation de la pathologie ;
- Une explication sur les différents traitements retrouvés dans le cas ;
- La discussion et l'accompagnement potentiel du patient auquel fait référence le cas clinique.

Les cas cliniques doivent être participatifs, il faut donc préparer différentes questions afin d'orienter les participants dans leurs réflexions. Par exemple :

- De quoi souffre potentiellement le patient du cas ?
- Quels sont ses traitements médicamenteux (classe médicamenteuse, mécanisme d'action, etc.) ?
- À propos de l'analyse de l'ordonnance / de la situation : voyez-vous un problème ? Si oui, le(s)quel(s) ?

Parmi les cas pouvant être exposés aux participants, il pourrait être retrouvé :

- Un cas de syndrome toxique lié à la prise de traitements médicamenteux comme un syndrome sérotoninergique avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine surdosés par exemple ;
- Un cas avec un patient en pleine crise psychotique au comptoir d'une officine ;
- Un cas clinique par type de troubles psychiatriques (troubles bipolaires, troubles schizophréniques, troubles anxieux, troubles dépressifs) dans la mesure du possible.

Une journée de formation a été réalisée en septembre 2022 par l'URPS Pharmaciens Hauts-De-France (185), durant laquelle différents cas cliniques ont été présentés.

Parmi ces cas cliniques, l'un m'est apparu particulièrement intéressant à propos d'une patiente sous clozapine souhaitant arrêter de fumer, pour laquelle des traitements substitutifs ont été prescrits en parallèle de son traitement psychiatrique.

Au cours de la présentation de ce cas clinique, il a été mis en évidence que les hydrocarbures présents dans le tabac peuvent être à l'origine d'une modification de la concentration en clozapine.

Il s'agit d'une situation particulièrement intéressante puisque tout professionnel exerçant en officine peut y être confronté au comptoir, et cela doit ainsi aboutir à une réflexion quant à la prise en charge de la personne avec les adaptations posologiques nécessaires dans cette situation.

Il est important que les cas cliniques soient détaillés et globaux pour que les participants retiennent les éléments clés de la prise en charge de ces patients. Pour cela, le choix des intervenants dans la correction des cas cliniques sera primordial. Il apparaît important que des associations d'usagers ou d'aidants soient présents et puissent apporter leurs expertises.

CONCLUSION

La psychiatrie est une discipline médicale faisant l'objet de nombreuses prescriptions médicamenteuses. La part de la population souffrant de troubles psychiatriques a augmenté et est devenue un sujet majeur, mis en exergue par la crise sanitaire mondiale traversée ces dernières années.

En effet, sur les 102 répondants au questionnaire, pharmaciens, préparateurs et étudiants confondus, 62,7% estiment que la part des patients souffrant de troubles psychiatriques a augmenté.

En ce qui concerne le marché du médicament remboursé, les médicaments de la sphère psychiatrique représentent 9% des médicaments remboursés par la sécurité sociale en France en 2021, et 8% en 2022. Ces statistiques sous-estiment sans doute le volume total des médicaments indiqués dans la prise en charge psychiatrique compte tenu du nombre de spécialités non remboursées n'apparaissant pas dans le calcul.

Parmi les classes médicamenteuses rencontrées dans le traitement de ces troubles, certaines voient leur nombre de boîtes remboursées en 2022 diminué par rapport à 2021. C'est le cas pour les anxiolytiques et les hypnotiques, les antidépresseurs imipraminiques et les inhibiteurs de la mono amine oxydase ou encore les antipsychotiques de 1^{ère} génération. Pour d'autres, c'est l'inverse : le nombre de boîtes remboursées est en augmentation en 2022 par rapport à 2021. C'est le cas par exemple des ISRS, des IRSNA, des antidépresseurs atypiques ou encore des antipsychotiques de 2^{ème} génération.

Malgré une légère variation entre 2021 et 2022, la part de la psychiatrie dans le marché officinal reste importante : ce n'est pas moins d'1 boîte sur 12 qui est remboursée par la sécurité sociale en France qui est liée à la psychiatrie.

Le rôle du pharmacien et de son équipe dans l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques est primordial : professionnels de santé accessibles sans rendez-vous, l'équipe officinale constitue l'une des portes d'entrée privilégiées dans le parcours de soin du patient.

Toujours selon les répondants au questionnaire, 88,2% de ceux-ci affirment ne pas avoir reçu de formation quant à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques. Si une formation était amenée à être développée, 71,6% des répondants affirment qu'elle devrait être réalisée par des professionnels de santé du domaine.

Il semble ainsi important de développer une formation à l'accompagnement des patients souffrant de troubles psychiatriques accessible aux pharmaciens et aux étudiant(e)s en pharmacie au sein de chaque université, à l'image de ce qui a pu être réalisée par l'URPS Pharmaciens Hauts-De-France en septembre 2022.

Cette formation dispensée au sein de l'université, et en particulier dans la faculté en sciences pharmaceutiques de Tours, pourrait revenir sur les différents troubles psychiatriques et comprendre une présentation des différentes structures d'accueil des patients souffrant de ces troubles, comme les CMP ou les CATTP, du département d'Indre-Et-Loire.

En effet, le département ne compte pas moins de 16 CMP pour la psychiatrie générale et 10 CMP pour la psychiatrie infanto-juvénile. À propos des CATTP, le département en dénombre 4 pour la psychiatrie générale et 2 pour la psychiatrie infanto-juvénile, toujours selon le PTSM publié par l'ARS en 2020.

Au-delà des structures d'accueil, de nombreux outils sont accessibles pour les professionnels souhaitant étoffer leurs connaissances et leurs compétences dans la prise en charge et l'accompagnement de ces patients. Par exemple, des associations comme PSSM France fournissent des cahiers thématiques sur les différents troubles psychiatriques et leurs gestions par quiconque le souhaite, tels que les aidants ou les professionnels de santé par exemple.

Il paraît également intéressant de permettre aux étudiants volontaires de la faculté de devenir secouristes en santé mentale grâce à la formation proposée par PSSM France : au 1^{er} juin 2023, ce ne sont pas moins de 60 000 personnes qui ont été formées en France par cette association.

Cette formation pourrait leur garantir un bagage solide pour la prise en charge et l'accompagnement des patients au cours de leur future carrière professionnelle.

Annoncé en 2021 par le Président de la République, le déploiement du secourisme en santé mentale est un objectif clair. Se reposer sur le maillon officinal et ainsi former l'ensemble des équipes officinales pourrait être un des axes pour amplifier ce déploiement et ainsi mieux accompagner les patients souffrant de troubles psychiatriques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANEPF. Dossier Enquête Bien-Être ANEPF 2020-2021 [Internet]. Disponible sur: <https://drive.google.com/file/d/15XWUPAp5xfmhbsKCgqiZlbfURd8D0zv/view>
2. Santé mentale : renforcer notre action [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
3. Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/FR/constitution-fr.pdf?ua=1>
4. Larousse É. Définitions : psychiatrie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/psychiatrie/64814>
5. Troubles mentaux [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
6. Michel Caire. Événements déterminants dans la genèse de la psychiatrie [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/psychist/gene.htm>
7. Patouillard R. La schizophrénie : cent ans encore ? Rev Lacanienne. 2011;10(2):105-12.
8. Cure de Sakel [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/traitmt/sakel.htm>
9. Sismothérapie ou électroconvulsivothérapie [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/traitmt/sismo.htm>
10. Kammerer F, Portelli C. L'apport de la Classification française des troubles mentaux R-2015 : sa méthode multidimensionnelle comme reflet d'une construction clinique. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 1 févr 2017;175(2):173-8.
11. Lutte contre les maladies mentales [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/legisl/intern/csp.htm>
12. Michel Caire. Les thérapeutiques médicales [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://psychiatrie.histoire.free.fr/psychist/gene.htm#thera>
13. LOI n° 2011-803 du 5 juillet 2011 relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et aux modalités de leur prise en charge (1). 2011-803 juill 5, 2011.
14. Cambier G. La loi du 5 juillet 2011 relative aux soins sans consentement en psychiatrie : regards croisés d'acteurs de proximité sur un nouveau dispositif.
15. Synthèse sur les apports de la loi du 5 juillet 2011 relative aux droits et à la protection des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques et modalités de leur prise en charge - APHP DAJDP [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/synthese-sur-les-apports-de-la-loi-du-5-juillet-2011->

relative-aux-droits-et-a-la-protection-des-personnes-faisant-lobjet-de-soins-psychiatriques-et-modalites-de-leur-prise-en-charge/

16. Plan d'action global pour la santé mentale 2013-2030 [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789240031029>
17. L'OMS souligne qu'il est urgent de transformer la santé mentale et les soins qui lui sont consacrés [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/17-06-2022-who-highlights-urgent-need-to-transform-mental-health-and-mental-health-care>
18. Selon une enquête de l'OMS, la COVID-19 perturbe les services de santé mentale dans la plupart des pays [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/05-10-2020-covid-19-disrupting-mental-health-services-in-most-countries-who-survey>
19. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 26 janv 2023]. LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE LA DÉPRESSION. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>
20. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
21. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March 2022 [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
22. Léon C. LA DÉPRESSION EN FRANCE CHEZ LES 18-75 ANS : RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / DEPRESSION IN FRANCE AMONG THE 18-75 YEAR-OLDS: RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER. :8.
23. Inserm [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Dépression · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
24. Dépression [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
25. Léo H, Galinowski A, Poirier MF, Hartmann F, Krebs MO, Chauchot F, et al. Antidépresseurs. Historique. EMC - Psychiatr. oct 2004;1(4):243-5.
26. Amar B. Les ventes d'antidépresseurs entre 1980 et 2001.
27. VIDAL [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Dépression : arrêt de commercialisation de DEFANYL programmé fin 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29356-depression-arret-de-commercialisation-de-defanyl-programme-fin-2022.html>
28. Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments - Prépa pharma (2ème édition). De Boeck Supérieur.
29. Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. Actual Pharm. 1 déc 2016;55(561, Supplement):1-10.

30. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antidépresseurs (I) : imipraminiques tricycliques ou apparentés. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1637-8.
31. VIDAL [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Oxitriptan : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxitriptan-2606.html>
32. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antidépresseurs (V) : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1642-4.
33. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#tablo](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#tablo)
34. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antidépresseurs (III) : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1639-40.
35. Distribution.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2023]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Distribution.pdf>
36. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=paresth%C3%A9sie>
37. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#tablo](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#tablo)
38. IMAO [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/PROTOCOL/IMAO/IMAO2.HTM>
39. guide_des_psychotropes_2015.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/guide_des_psychotropes_2015.pdf
40. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI) - Mechanism of Action | Psychopharmacology [Internet]. Psych Scene Hub. 2023 [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://psychscenehub.com/psychinsights/maoi-psychopharmacology/>
41. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antidépresseurs (X) : IMAO sélectifs de type A. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1649.
42. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antidépresseurs (XI) : IMAO non sélectifs. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1650.
43. Bazin JÉ. Interactions des médicaments psychotropes sur l'anesthésie-réanimation. OxyMag. juill 2017;30(155):8-11.
44. VIDAL [Internet]. [cité 27 févr 2023]. VALDOXAN 25 mg cp pellic. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/valdoxan-25-mg-cp-pellic-92680.html>

45. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Antidépresseurs (VI) : agoniste mélatoninergique. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1645.

46. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Antidépresseurs (VIII) : miansérine. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1647.

47. Résumé des caractéristiques du produit - MIANSERINE ARROW 30 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60854845&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

48. Régis Bordet, Louise Carton, Julie Deguil, Thibaut Dondaine. Neuropsychopharmacologie. Elsevier Masson;

49. VIDAL [Internet]. [cité 27 févr 2023]. NORSET 15 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/norset-15-mg-cp-pellic-11980.html>

50. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Antidépresseurs (IX) : mirtazapine. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1648.

51. Résumé des caractéristiques du produit - STABLON 12,5 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65411280&typedoc=R>

52. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Antidépresseurs (VII) : tianeptine. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1646.

53. VIDAL [Internet]. [cité 27 févr 2023]. STABLON 12,5 mg cp enr. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/stablon-12-5-mg-cp-enr-15507.html>

54. Meddispar - 3400926722418 - STABLON [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/STABLON-12.5-B-28/\(type\)/name/\(value\)/stablon/\(cip\)/3400926722418#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/STABLON-12.5-B-28/(type)/name/(value)/stablon/(cip)/3400926722418#nav-buttons)

55. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>

56. Dépression et anxiété [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/depression-et-anxiete>

57. Pignay-Demaria V, Boulenger JP. Neurobiologie de l'anxiété. Mise Au Point. 2002;

58. Chapitre 37 - Traitement de l'anxiété [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0018/1013841/46-ch37-647-664-9782294750779.pdf

59. hcfea_sme_synthesecourte_13032023.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur:
https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/hcfea_sme_synthesecourte_13032023.pdf
60. guide_medecin_troubles_anxieux.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf
61. Société Chimique de France (SCF) [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Les benzodiazépines: aspects historiques, éléments de structure-activité et perspectives d'avenir - p17 - N°98 - L'Actualité Chimique, le journal de la SCF. Disponible sur:
<https://new.societechimiquedefrance.fr/numero/les-benzodiazepines-aspects-historiques-elements-de-structure-activite-et-perspectives-davenir-p17-n98/>
62. Résumé des caractéristiques du produit - LIBRAX, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67627992&typedoc=R>
63. MAXICOURS [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Le stress chronique : conséquences et moyens de lutte. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/le-stress-chronique-consequences-et-moyens-de-lutte/>
64. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Anxiolytiques (I) : Benzodiazépines. In: DOROSZ - 40^È édition (2021). p. 1622-3.
65. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur:
https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15
66. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Anxiolytiques (II) : Anthistaminique H1. In: DOROSZ - 40^È édition (2021). p. 1624-5.
67. Résumé des caractéristiques du produit - ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61519586&typedoc=R>
68. Meddispar - 3400930081372 - ATARAX [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur:
[https://www.meddispar.fr/Medicaments/ATARAX-25-B-30/\(type\)/name/\(value\)/atarax/\(cip\)/3400930081372#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ATARAX-25-B-30/(type)/name/(value)/atarax/(cip)/3400930081372#nav-buttons)
69. Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62382724&typedoc=R>
70. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Hypnotiques ou Somnifères (IV) : Antihistaminiques (hypnotiques). In: DOROSZ - 40^È édition (2021). p. 1632-3.
71. Résumé des caractéristiques du produit - THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible

sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66801066&typedoc=R>

72. Résumé des caractéristiques du produit - PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69764032&typedoc=R>

73. Résumé des caractéristiques du produit - BUSPIRONE VIATRIS 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61964472&typedoc=R>

74. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Anxiolytiques (III) : Azaspirodécanediones. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1626.

75. Meddispar - 3400937665537 - BUSPIRONE SANDOZ [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/BUSPIRONE-SANDOZ-10-B-20/\(type\)/name/\(value\)/buspirone/\(cip\)/3400937665537#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/BUSPIRONE-SANDOZ-10-B-20/(type)/name/(value)/buspirone/(cip)/3400937665537#nav-buttons)

76. Bargel S, Becam J, Chanu L, Lanot T, Martin M, Vaucel J, et al. Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature. Toxicol Anal Clin. mars 2021;33(1):44-63.

77. PHARMACOLOGIE DES ANTIÉPILEPTIQUES - PDF Free Download [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/83259334-Pharmacologie-des-antiepileptiques.html>

78. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Anticonvulsivants ou Antiépileptiques (XV). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1288-9.

79. Résumé des caractéristiques du produit - PREGABALINE ARROW 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63919440&typedoc=R>

80. Meddispar - 3400930040133 - PREGABALINE ACCORD [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/PREGABALINE-ACCORD-50-B-84/\(type\)/name/\(value\)/pregabaline/\(cip\)/3400930040133#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/PREGABALINE-ACCORD-50-B-84/(type)/name/(value)/pregabaline/(cip)/3400930040133#nav-buttons)

81. Arrêté du 22 septembre 2021 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044106231>

82. Passiflore — acadpharm [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Passiflore>

83. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Revue générale du système nerveux végétatif - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syst%C3%A8me-nerveux-v%C3%A9g%C3%A9atif/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me->

nerveux-v%C3%A9g%C3%A9tatif

84. Résumé des caractéristiques du produit - STRESAM, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63136857&typedoc=R>
85. ANSM [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Information de sécurité - Réactions cutanées graves et cytolyse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/reactions-cutanees-graves-et-cytolyse-hepatique-avec-etifoxine-gelules-50-mg-stresam-et-generiques-nouvelles-contre-indications-mises-en-garde-et-precautions-demploi>
86. Meddispar - 3400932285778 - STRESAM [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/STRESAM-0.05-B-60/\(type\)/name/\(value\)/stresam/\(cip\)/3400932285778#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/STRESAM-0.05-B-60/(type)/name/(value)/stresam/(cip)/3400932285778#nav-buttons)
87. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Hypnotiques ou Somnifères (III) : Benzodiazépines (hypnotiques). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1630-1.
88. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Benzodiazépines hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_1756665/fr/benzodiazepines-hypnotiques-au-long-cours-un-interet-therapeutique-limite
89. Résumé des caractéristiques du produit - ZOPICLONE ARROW 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68466944&typedoc=R>
90. Résumé des caractéristiques du produit - ZOLPIDEM BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62969974&typedoc=R>
91. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Hypnotiques ou Somnifères (I) : Cyclopyrrolones. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1628.
92. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Hypnotiques ou Somnifères (II) : Imidazopyridines. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1629.
93. Meddispar - 3400936103023 - ZOLPIDEM BIOGARAN [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/ZOLPIDEM-BIOGARAN-10-B-14/\(type\)/name/\(value\)/zolpidem/\(cip\)/3400936103023#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/ZOLPIDEM-BIOGARAN-10-B-14/(type)/name/(value)/zolpidem/(cip)/3400936103023#nav-buttons)
94. VIDAL [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Troubles bipolaires - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire.html>
95. 2016 - Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire re.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-10/fiche_memo_trouble_bipolaire_vd.pdf

96. Bellivier F. Physiopathologie du trouble bipolaire.
97. Adida M, Azorin JM, Fakra E, Belzeaux R, Kaladjian A, Pomietto P, et al. Schizophrénie et/ou trouble bipolaire : les endophénotypes neurobiologiques. *L'Encéphale*. déc 2012;38:S98-102.
98. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire
99. Henry C, Bigot M, Lledo PM, Alonso M. Les troubles bipolaires : de l'humeur aux émotions. *Bull Académie Natl Médecine*. mars 2022;206(3):286-91.
100. Inserm [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Troubles bipolaires : Une décennie de découvertes · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/troubles-bipolaires-une-decennie-de-decouvertes/>
101. Masson E. EM-Consulte. [cité 23 mars 2023]. Le lithium depuis 1950. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/900591/le-lithium-depuis-1950>
102. Cade JFJ. Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement. *Med J Aust*. 1949;2(10):349-52.
103. Fondation FondaMental [Internet]. 2017 [cité 23 mars 2023]. Prévenir le suicide dans les troubles bipolaires grâce à la recherche. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/1079>
104. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>
105. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R>
106. Dong X xia, Wang Y, Qin Z hong. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin*. avr 2009;30(4):379-87.
107. Cara G. Effets du lithium sur le cerveau dans le traitement du trouble bipolaire : vers la confirmation d'un mécanisme d'action [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2019 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-nanoblades-des-navettes-pour-operer-le-genome-3-2-2-2-2-2-2/34550/>
108. Augusto JF, Subra JF. Effets rénaux aigus et chroniques du lithium. *Réanimation*. sept 2011;20(5):457-62.

109. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Normothymiques ou Thymorégulateurs (I) : Lithium. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1652-3.
110. le_lithium_carnet_de_suivi_-_vd_du_22_decrelu_m_c_s_eq_sg_.pdf [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.omedit-nag.fr/sites/default/files/public/54/le_lithium_carnet_de_suivi_-_vd_du_22_decrelu_m_c_s_eq_sg_.pdf
111. Lithium - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lithium>
112. valproatemedicationinformation-frenchfeb2013.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resource/valproatemedicationinformation-frenchfeb2013.pdf>
113. *Régulateurs de l'humeur / Thymorégulateurs: Les points essentiels [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/regulateurs-de-l-humeur-thymoregulateurs-les-points-essentiels>
114. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Normothymiques ou thymorégulateurs (II) : Acide valproïque. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1654-5.
115. Conseil national de l'Ordre des sages-femmes [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Interdiction de la Dépakote® et Dépamide® aux femmes enceintes. Disponible sur: <https://www.ordre-sages-femmes.fr/actualites/contre-indication-de-depakote-et-depamide-aux-femmes-enceintes/>
116. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63737879&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
117. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66508736&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
118. Acide valproïque/divalproate/valpromide dans les troubles bipolaires [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=651
119. Meddispar - 3400934876233 - DEPAKOTE [Internet]. [cité 9 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/DEPAKOTE-250-B-30/\(type\)/name/\(value\)/depakote/\(cip\)/3400934876233#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/DEPAKOTE-250-B-30/(type)/name/(value)/depakote/(cip)/3400934876233#nav-buttons)
120. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Anticonvulsivants ou Antiépileptiques (XVI). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1290-1.

121. Résumé des caractéristiques du produit - LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69658075&typedoc=R>
122. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>
123. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Anticonvulsivants ou Antiépileptiques (VII) : dérivés de carboxamide (I). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1274-5.
124. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Traitement pharmacologique des troubles bipolaires - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/traitement-pharmacologique-des-troubles-bipolaires>
125. 2013_10_08_programme_sante_mentale_college.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/2013_10_08_programme_sante_mentale_college.pdf
126. VIDAL [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Les symptômes de la schizophrénie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/symptomes.html>
127. Inserm [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
128. Franck N, Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC - Psychiatr. janv 2006;3(1):1-12.
129. ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2014/11/ECN-referentiel-de-psychiatrie.pdf>
130. Ionescu DC, Javelot H. Les Neuroleptiques/antipsychotiques en pratique....
131. Carton L, Deguil J, Bordet R. 41. Systèmes de neurotransmission autres que dopaminergiques. In: Les schizophrénies [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2019 [cité 14 mai 2023]. p. 283-7. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782257207395-p-283.htm>
132. Guillin O. Les antipsychotiques de la future décade. Bull Acad Natl Med. déc 2020;204(9):1043-6.
133. VIDAL [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Les médicaments de la schizophrénie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/medicaments.html>
134. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antipsychotiques ou Neuroleptiques (I - X). In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1656-71.
135. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Antipsychotiques injectables d'action rapide et d'action prolongée. In: DOROSZ - 40^è édition (2021). p. 1672-3.

136. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=dyskin%C3%A9sie>
137. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Dystonie - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-mouvement/dystonie>
138. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=akathisie>
139. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Syndrome malin des neuroleptiques - Blessures; empoisonnement. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-%C3%A0-la-chaaleur/syndrome-malin-des-neuroleptiques>
140. Neuroleptiques/antipsychotiques et grossesse [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=115
141. Résumé des caractéristiques du produit - ARIPIRAZOLE BGR 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69675822&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
142. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Médicaments antipsychotiques - Troubles psychiatriques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/m%C3%A9dicaments-antipsychotiques>
143. Meddispar - 3400935770943 - CLOZAPINE BIOGARAN [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-BIOGARAN-100-B-14/\(type\)/name/\(value\)/clozapine/\(cip\)/3400935770943#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-BIOGARAN-100-B-14/(type)/name/(value)/clozapine/(cip)/3400935770943#nav-buttons)
144. map-antipsychotiques.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/07/map-antipsychotiques.pdf>
145. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par type de prescripteur - Medic'AM - 2015 à 2022 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-type-prescripteur-medicam>
146. VIDAL [Internet]. [cité 29 mai 2023]. MOGADON 5 mg cp séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mogadon-5-mg-cp-sec-11134.html>
147. VIDAL [Internet]. [cité 29 mai 2023]. ATARAX 25 mg cp pellic séc. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/atarax-25-mg-cp-pellic-sec-1616.html>
148. Joreau C. 4 nouvelles molécules déremboursées... Pourquoi ? [Internet]. Revue Pharma. 2021 [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.revuepharma.fr/2021/11/4-nouvelles->

molecules-deremboursees-pourquoi /

149. VIDAL [Internet]. [cité 25 sept 2023]. NORDAZ. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/nordaz-6718.html>

150. CNOP [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Le code de déontologie. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/l-ordre/le-code-de-deontologie2>

151. Section 1 : Missions et activités des officines (Articles L5125-1 à L5125-2) - Légifrance [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000046812020/2022-12-25>

152. Article L1411-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930722

153. Les autres missions du pharmacien d'officine – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/>

154. De la maladie au traitement : cycle de vie d'un médicament | Cyclamed [Internet]. 2023 [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/de-la-maladie-au-traitement-cycle-de-vie-dun-medicament-11195/>

155. ANSM [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>

156. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 26 juin 2023]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>

157. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 26 juin 2023]. La pharmacovigilance. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>

158. ANSM [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>

159. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Interactions pharmacologiques - Pharmacologie clinique. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/facteurs-affectant-la-r%C3%A9ponse-aux-m%C3%A9dicaments/interactions-pharmacologiques>

160. Interactions médicamenteuses [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>

161. Interactions entre les médicaments [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Disponible sur:

<https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/effets-secondaires-et-interactions-lies-aux-medicaments/interactions-medicamenteuses>

162. a5_cytochromes_6_2.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

163. ANSM [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

164. La langue française [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Définition de observance | Dictionnaire français. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/observance>

165. RFCRPV [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Risques liés à une mauvaise observance thérapeutique. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/risques-lies-a-mauvaise-observance-therapeutique/>

166. Définitions : inobservance - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/inobservance/43201>

167. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux: modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2 -.

168. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty J. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. Patient Prefer Adherence. mars 2017;Volume 11:449-68.

169. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2023 [cité 4 juill 2023]. Mésusage. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>

170. Dossier pharmaceutique [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>

171. CNOP [Internet]. [cité 5 juill 2023]. Mon Dossier Pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/mes-droits/mon-dossier-pharmaceutique>

172. <https://www.psycom.org/> [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Le dictionnaire des lieux - Psycom - Santé Mentale Info. Disponible sur: <https://www.psycom.org/sorienter/le-dictionnaire-des-lieux/>

173. FNAPSY – Fédération Nationale des Associations d'usagers en Psychiatrie [Internet]. [cité 7 juill 2023]. FNAPSY - Fédération Nationale des Associations d'usagers en Psychiatrie. Disponible sur: <https://fnapsy.france-assos-sante.org/>

174. Savalli J. <https://www.psycom.org/>. [cité 7 juill 2023]. Institut médico-éducatif (IME). Disponible sur: <https://www.psycom.org/sorienter/le-dictionnaire-des-lieux/institut-medico-educatif-ime/>
175. [guide_repe--res_addictions-et-troubles-psychiatriques_2019-guide_190531.pdf](https://www.unps.fr/unps_images/documents/guide_repe--res_addictions-et-troubles-psychiatriques_2019-guide_190531.pdf) [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: https://www.unps.fr/unps_images/documents/guide_repe--res_addictions-et-troubles-psychiatriques_2019-guide_190531.pdf
176. Projet territorial de santé mentale d'Indre et Loire [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/media/80580/download?inline>
177. Qu'est-ce-que l'URPS Pharmaciens ? [Internet]. URPS-Pharmaciens. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://urpspharmaciens-centrevaldeloire.org/nos-missions/>
178. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/#>
179. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquête-pour-suivre-l'évolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19>
180. Savalli J. <https://www.psycom.org/>. [cité 18 août 2023]. Centre d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP). Disponible sur: <https://www.psycom.org/sorienter/le-dictionnaire-des-lieux/centre-daccueil-therapeutique-a-temps-partiel-cattp/>
181. Savalli J. <https://www.psycom.org/>. [cité 18 août 2023]. Centre médico-psychologique (CMP). Disponible sur: <https://www.psycom.org/sorienter/le-dictionnaire-des-lieux/centre-medico-psychologique-cmp/>
182. Larousse É. Définitions : communication - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/communication/17561>
183. française A. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9R1460>
184. PSSM France [Internet]. [cité 18 août 2023]. PSSM (premiers secours en santé mentale) - Ressources. Disponible sur: <https://pssmfrance.fr/ressources/>
185. Santé mentale - [Internet]. [cité 31 août 2023]. Disponible sur: <https://omedit-hdf.arshdf.fr/sante-mentale/>

ANNEXES

Annexe 1 : formulaire CERFA de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être imputable à un médicament auprès de l'ANSM



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique



N° 10011*07

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité

Nom (3 premières lettres)

Prénom (première lettre)

Sexe ☐ F ☐ M

Poids kg Taille m

Date de Naissance

Jour mois année

Ou

Age ans

Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :

- ☐ par le nouveau-né
☐ directement
☐ via l'allaitement
☐ par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s)
si disponible, indiquer la date des dernières règles
☐ par le père

Identification du professionnel de santé
et coordonnées (code postal)

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

	Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant
1						
2						
3						
4						
5						
6						

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles**

préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui ☐ non ☐

Effet	Gravité	Evolution
Département de survenue	☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	☐ Guérison
Date de survenue	☐ Incapacité ou invalidité permanente	☐ sans séquelle
Jour mois année	☐ Mise en jeu du pronostic vital	☐ avec séquelles
Durée de l'effet ans	☐ Décès	☐ en cours
Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	☐ Anomalie ou malformation congénitale	☐ Sujet non encore rétabli
	☐ Autre situation médicale grave	☐ Décès
	☐ Non grave	☐ dû à l'effet
		☐ auquel l'effet a pu contribuer
		☐ sans rapport avec l'effet
		☐ Inconnue

Description de l'effet indésirable
Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple : - après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels) - s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels) - si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction. Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...) Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp)

170

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique									
acide valproïque									
amiodarone									
atazanavir									
boceprevir									
bupropion									
cannabidiol									
célécocixib									
chardon marie (silibinine)									
chloroquine									
chlorpromazine									
ciclosporine									
cimétidine									
ciprofloxacine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clopidogrel									
cobisistat									
curcuma									
daclatasvir									
darunavir									
dasabuvir									
dasatinib									
delavirdine									
désogestrel									
diltiazem									
diphénhydramine									
dipyridamole									
disulfirame									
doxycycline									
dronédarone									
duloxétine									
ecstasy									
efavirenz									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
erlotinib									
erythromycine									
ésoméprazole									
éthinyloestradiol									
étravirine									
everolimus									
felbamate									
flécaïnide									
fluconazole									
fluoxétine									
fluvastatine									
fluvoxamine									
géfinitib									
gemfibrozil									
gestodène									
grapefruit, orange de Séville									
grazoprévir									
halopéridol									
imatinib									
indinavir									
irbésartan									
isoniazide									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
ledipasvir									
lévomépromazine									
lopinavir									
losartan									
luméfamtrine									
méthadone									
métoclopramide									
métronidazole									
miconazole									
moclobémide									
modafinil									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
natéglidine									
néfazodone									
nelfinavir									
nifédipine									
nilotinib									
nitrendipine									
norfloxacin									
oméprazole									
oxcarbazépine									
paritaprevir									
paroxétine									
posaconazole									
prasugrel									
prométhazine									
propafénone									
quétiapine									
quinidine									
réglisse									
rilpivirine									
rispéridone									
ritonavir									
roxithromycine									
saquinavir									
sertraline									
simeprevir									
sorafénib									
sulfaméthoxazole									
terbinafine									
tipranavir (avec ritonavir)									
topiramate									
triméthoprim									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
voriconazole									

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan									
carbamazépine									
cyclophosphamide									
dexaméthasone									
efavirenz									
elvitégravir									
éthanol									
étravirine									
felbamate									
ifosfamide									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
isoniazide									
lansoprazole									
légumes (chou, brocoli)									
méprobamate									
métamizole									
millepertuis									
modafinil									
névirapine									
oméprazole									
oxcarbazépine									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
phénobarbital									
phénytoïne									
primidone									
rifabutine									
rifampicine									
ritonavir									
tabac (goudrons)									
vinblastine									

Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples: l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple: la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de: a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinyloestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14

☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, www.pharmacoclin.ch

Annexe 3 : « Tableau 1. Prévalences et évolutions des indicateurs de santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 (% ; données pondérées) » (179).

Tableau 1. Prévalences et évolutions des indicateurs de santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 (% ; données pondérées)
Sources : Baromètre de Santé publique France (BSpF), France métropolitaine, 2017 // Enquête CoviPrev, France métropolitaine, 2020-2022



	Hors épidémie	Confinement 1																Confinement 2					
Période de recueil des données	janv.- juil. 2017	23-25 mars 2020	30 mars- 1er avril 2020	14-16 avril 2020	20-22 avril 2020	28-30 avril 2020	4-6 mai 2020	13-15 mai 2020	18-20 mai 2020	27-29 mai 2020	8-10 juin 2020	22-24 juin 2020	6-8 juillet 2020	20-22 juillet 2020	24-26 août 2020	21-23 sept. 2020	19-21 oct. 2020	4-6 nov. 2020	23-25 nov. 2020	14-16 dec. 2020	18-20 janv. 2021	15-17 fév. 2021	15-17 mars 2021
Numéro de vague d'enquête	BSpF 2017	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22
Nombre de personnes interrogées	25319	2000	2003	2010	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2002	2000	2000	2000	2000	2000	2001	2000	2000	2000	2000	2000	2001
Indicateurs	%	%							%									%			%		
Satisfaction de vie actuelle (Échelle de 0 à 10 - score > 5)	84,5	66,3	74,2	75,8	76,0	76,7	76,4	80,1	81,2	79,6	79,1	80,3	78,8	79,9	81,3	80,0	79,4	76,9	77,6	77,0	75,8	77,6	75,9
Projection positive dans le futur (Échelle de 0 à 10 - score > 5)	86,5	80,2	79,8	80,4	78,8	81,4	79,4	81,8	79,2	80,1	79,6	80,9	81,4	79,7	81,8	81,7	79,6	79,2	81,7	80,1	80,2	81,9	80,5
Anxiété (HAD* - score >10)	13,5	26,7	21,5	18,1	18,9	18,1	18,4	17,6	16,9	16,5	15,9	15,1	17,0	17,6	17,5	18,0	19,1	20,8	18,5	20,2	19,2	22,7	20,7
Dépression (HAD* - score >10)	9,8	--	19,9	17,6	20,4	19,3	18,6	14,1	12,1	12,3	11,4	11,2	10,6	11,7	11,7	10,9	15,5	20,6	22,6	20,5	19,5	22,7	20,2
Problèmes de sommeil (8 derniers jours)	49,4	--	61,3	63,7	66,8	66,1	66,2	67,2	62,8	66,2	64,5	62,3	65,3	64,2	64,6	65,8	64,5	63,1	65,7	66,2	67,0	65,8	65,3
Pensées suicidaires (12 derniers mois)	4,7	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	8,2	9,0
	Conf. 3														Toutes périodes								
	21-23 avril 2021	17-19 mai 2021	21-28 juin 2021	15-21 juillet 2021	31 août- 7 sept. 2021	28 sept.- 5 oct. 2021	30 nov.- 7 dec. 2021	11-18 janvier 2022	7-14 février 2022	8-15 avril 2022	9-16 mai 2022	12-19 sept. 2022	5-9 dec. 2022	Evolutions 1 ^{er} point vs. dernier point									
	V23	V24	V25	V26	V27	V28	V29	V30	V31	V32	V33	V34	V35		V36								
	2001	2000	2000	2000	2001	2001	2004	2000	2000	2002	2000	2004	2005		2001								
	%	%																					
	78,6	79,6	78,4	80,0	79,6	79,5	79,6	79,7	79,6	81,7	78,5	80,9	78,0	79,2	↗								
	82,1	81,8	82,1	80,4	81,2	80,9	80,6	80,1	80,7	84,1	78,5	80,6	76,8	78,4	→								
	22,3	20,6	18,9	19,4	23,3	25,9	22,9	23,0	24,5	22,7	23,3	25,4	26,3	24,1	→								
22,0	19,0	15,0	12,9	15,0	16,3	16,7	17,7	18,0	17,1	15,3	15,1	17,7	17,1	↘									
64,0	63,6	66,3	59,2	63,0	69,8	66,3	68,2	65,9	69,9	68,7	67,2	70,9	68,5	↗									
9,4	8,5	9,2	9,1	9,8	9,7	9,6	9,5	9,4	9,7	10,1	11,3	12,3	10,2	↗									

Notes : -- données indisponibles ; Evolutions testées entre échantillons comparables en termes de sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle, taille d'agglomération et région d'habitation (test de Wald ajusté au seuil de 5%). -- pas d'évolution significative ; % diminution significative ; ↗ hausse significative.
Les pourcentages en vert présentent une évolution significativement favorable par rapport à la vague précédente. Les pourcentages en rouge présentent une évolution significativement défavorable par rapport à la vague précédente.

*HAD : Hospital Anxiety and Depression scale.

Lecture du tableau :

Ex. 1 : La proportion de répondants satisfaits de leur vie actuelle (score > 5 sur une échelle de 0 = la pire vie possible à 10 = la meilleure vie possible) a augmenté entre la vague 1 et la vague 3. Elle était de 66,3% en vague 1. Cette proportion a significativement augmenté entre vague 1 (66,3%) et vague 2 (74,2%) et s'est stabilisée entre vague 2 (74,2%) et vague 3 (75,8%).

Ex. 2 : L'anxiété a diminué de façon significative entre vague 1 et vague 3. Une baisse significative a été observée entre vague 1 (26,7%) et vague 2 (21,5%) ainsi qu'entre vague 2 (21,5%) et vague 3 (18,1%).

Ex. 3 : La consommation de médicaments psychotropes n'a pas évolué entre vague 2 (10,4%) et vague 3 (12,2%). En revanche, la consommation de médicaments psychotropes a évolué entre la vague 2 et la vague 6 (période de confinement) (vague 6=13,5%).

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Antoine LEROYER

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

21401169

94

N° Étudiant :

N° Thèse :

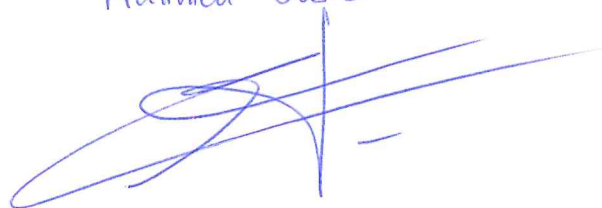
Nom et Prénom : Leroyer Antoine

Sujet : Place et rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients
souffrant de troubles psychiatriques.
.....
.....

Tours, le : 14/12/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

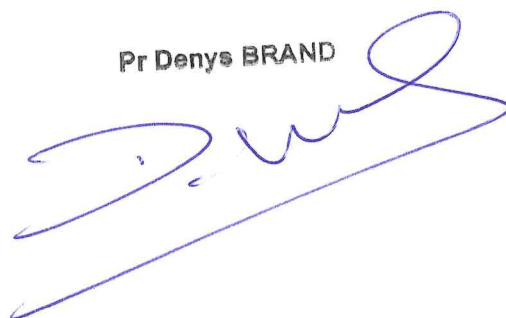
Mathieu JUSTE



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LEROYER Antoine

N° 94

TITRE DE LA THÈSE

PLACE ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS
SOUFFRANT DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

En 2021, la psychiatrie représentait au moins 9% de part de marché officinal français, selon le nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale. De nombreuses classes médicamenteuses font partie de l'arsenal thérapeutique de la psychiatrie, et celui-ci représente au moins une boîte sur douze remboursée par la sécurité sociale. La psychiatrie est une discipline médicale à laquelle le pharmacien est confronté tous les jours. Professionnel de santé accessible sans rendez-vous et sur l'ensemble du territoire français, le pharmacien est à l'interface entre les patients et les autres professionnels de santé impliqués dans le parcours de soin. Son rôle est donc primordial, tant dans l'accompagnement que dans l'orientation des patients, et notamment des patients souffrant de troubles psychiatriques. Les études de pharmacie n'incluant pas systématiquement de formation à l'accompagnement de ces patients, il apparaît essentiel que les pharmaciens soient formés. Ce travail de thèse a ainsi pour ambition de compléter et de consolider la formation des pharmaciens d'officine à l'accompagnement et à l'orientation des patients souffrant de troubles psychiatriques. Ces formations, idéalement réalisées en interprofessionnalité, doivent permettre aux pharmaciens et aux étudiants en pharmacie, déjà confrontés à la réalité du terrain et à ces patients, d'avoir toutes les clés pour devenir de véritables acteurs du parcours de soin. Une enquête menée auprès de confrères et consœurs en révèle la nécessité. En effet, 88,2% des répondants affirment ne pas avoir reçu de formation et pour ceux en ayant reçu une, seuls 3,9% de ceux-ci affirment que celle-ci est suffisante. Par ce travail, nous nous intéresserons donc au développement d'une formation. Elle pourrait contenir un rappel sur les différents troubles psychiatriques, une présentation des différentes structures d'accueil, tels que les CMP ou les CATTP en fonction des territoires ou encore une initiation aux différentes techniques de prise en charge et de communication avec ces patients. Cette formation des professionnels de santé d'aujourd'hui et de ceux qui rejoindront leurs rangs demain permettrait également de soutenir la volonté de l'exécutif dans le déploiement du secourisme en santé mentale.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Psychiatrie, santé mentale, officine, pharmacien, pharmacien d'officine, pharmacie, formation, CMP, CATTP, sécurité sociale, secourisme.

JURY

PRÉSIDENT : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Tours.

MEMBRES :

M. JUSTE Matthieu, Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Tours.

M. TEMPREMANT Grégory, Docteur en Pharmacie et Président de l'URPS Pharmaciens Hauts-de-France, Comines.

Mme ABOUD Elise, Docteur en Pharmacie et pharmacien adjoint, Toulouse.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 7 novembre 2023, à la faculté de Pharmacie de Tours.