

part, les comorbidités psychiatriques et somatiques, une réponse insuffisante à un seul agent thérapeutique exigent une association médicamenteuse parfois abondante, qu'il s'agit de gérer au mieux afin d'éviter des effets indésirables. D'ailleurs, la législation exige qu'ils soient déclarés aux autorités sanitaires.

Le symposium a pour but de faire le point sur les données récentes de la pharmacovigilance en psychiatrie, par un résumé sur les obligations légales, la présentation de travaux internationaux récents dans des domaines spécifiques de la pharmacovigilance des psychotropes : hépatotoxicité des antidépresseurs [1], hématotoxicité des antipsychotiques, prolongation de l'intervalle QT associée aux médicaments psychotropes [2]. Les schémas de contrôle sanguin hebdomadaire des neutrophiles obligatoire pour tout patient recevant de la clozapine varient considérablement sur le long terme selon les pays. Le NNT est > 5000 patients pour escompter une vie sauvée d'une septicémie liée à une neutropénie sévère (agranulocytose) : les investissements se montent à plusieurs million d'Euros par année de vie gagnée ajustée à la qualité de vie (QALY). En revanche, l'ECG, peu employé en psychiatrie, se révèle nettement plus coût-efficace pour prévenir la mort suite liée à une arythmie induite par les psychotropes (torsades de pointe). Enfin, le projet de pharmacovigilance (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie [AMSP]) mis en place dans des pays germanophones [3] sera présenté et illustré par des exemples d'études de pharmacovigilance.

Mots clés Pharmacovigilance ; Pharmacopidémiologie ; Psychotropes ; Effets indésirables ; Dépistage

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Corruble E, Voican CS, Naveau CS, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2013, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13050709>.
- [2] Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study. *Am J Psychiatry* 2013;170(12):1468–76.
- [3] Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(6):739–48.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.047>

S9A

Hépatotoxicité des médicaments antidépresseurs : synthèse et perspectives

E. Corruble

Inserm U669, Psychiatrie, CHU de Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre, France
Adresse e-mail : emmanuelle.corruble@bct.aphp.fr

Résumé Les médicaments antidépresseurs peuvent induire des effets hépatiques iatrogènes. Bien que les travaux publiés depuis 1965 sur ce sujet soient peu nombreux, il fait l'objet d'un intérêt récent, notamment de la part des agences américaine et européenne d'enregistrement des médicaments.

0,5 % à 3 % des patients traités par médicaments antidépresseurs développent une élévation modérée et asymptomatique des amino-transférases (ASAT et ALAT). Tous les médicaments antidépresseurs peuvent s'avérer hépatotoxiques, particulièrement chez les sujets âgés et chez les sujets polymédiqués. Dans la plupart des cas, l'atteinte hépatique induite par les antidépresseurs est idiosyncrasique, non prévisible et indépendant de la posologie prescrite. Elle survient le plus souvent dans un délai de quelques jours à 6 mois après l'initiation du traitement antidépresseur. Toutefois, des cas graves d'hépatopathie induite par les antidépresseurs ont également été décrits, avec des hépatites fulminantes et des décès. Les lésions hépatiques sous-jacentes sont le plus souvent de

type hépatocellulaire et plus rarement de type cholestastique ou de type mixte.

Les antidépresseurs ayant le risque le plus élevé d'hépto-toxicité sont l'iproniazide, la nefazodone, la trazodone, la phenelzine, l'imipramine, l'amitriptyline, la duloxetine, le bupropion, la tiapentine, et l'agomelatine. Les antidépresseurs ayant le risque le plus faible d'hépatotoxicité sont le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine et la fluvoxamine.

En pratique clinique, la surveillance des enzymes hépatiques ASAT et ALAT est la méthode la plus utile pour dépister des effets hépatiques iatrogènes des médicaments antidépresseurs. Si des anomalies sont constatées, l'interruption immédiate du traitement antidépresseur est essentielle. Et un avis hépatologique est souhaitable.

Mots clés Antidépresseurs ; Dépression ; Hépatotoxicité ; Fonctions hépatiques

Déclaration d'intérêts Emmanuelle Corruble est consultant et/ou orateur pour les laboratoires Astra-Zeneca, Eisai, Lundbeck, Otsuka, Sanofi-Aventis, Servier.

Pour en savoir plus

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525–34.

Corruble E, Voican CS, Naveau CS, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014;171(4):404–15.

DeSanty KP, Amabile CM. Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 2007;41:1201–11.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.048>

S9B

Efficiences du suivi obligatoire sanguin pour dépister les neutropénies sous clozapine et du monitoring de l'ECG en psychiatrie

F. Girardin

Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

Adresse e-mail : francois.girardin@hcuge.ch



De nombreux suivis et tests de dépistage sont proposés en psychiatrie sans véritable consensus. Certains examens obligatoires, tels que les contrôles sanguins hebdomadaires des neutrophiles lors de la prescription de clozapine sont peu efficaces. Les schémas arbitraires de suivi des globules blancs (neutrophiles) varient considérablement d'un pays à l'autre. Quelles que soient la fréquence et la durée des différents schémas (États-Unis, Grande-Bretagne, France, Suisse, Allemagne), le nombre de patients à traiter est supérieur à 5500 pour escompter une vie sauvée d'une septicémie liée à une neutropénie sévère (< 0,5 G/L) et la survie supplémentaire est inférieure à 1 jour par rapport à l'absence de suivi des neutrophiles. Les ressources financières utilisées se montent à plusieurs millions d'euros (€ 2,25 à 3,1 millions GB vs États-Unis) par année de vie gagnée ajustée à la qualité de vie (QALY). Ceci entraîne des coûts de renonciation (*opportunity costs*) qui pourraient être utilisés pour limiter des effets indésirables fréquents des psychotropes, comme la prévention de la prise de poids (et l'insulino-résistance), la gestion des effets indésirables anticholinergiques, ou encore le dépistage ciblé de maladies transmissibles prévalentes en milieu psychiatrique (VIH, hépatites virales B et C).

En particulier, le contrôle électrocardiographique systématique à l'admission, peu employé en psychiatrie, se révèle nettement plus efficace (€23 907 par QALY) que le suivi des neutrophiles pour prévenir un décès iatrogène inhérent aux psychotropes. Compte tenu des polymédications (hors indications), des posologies élevées et des stupéfiants co-administrés, le risque de mort subite suivant un épisode de torsade de pointe a sensiblement augmenté. Un consensus pour le suivi électrocardiographique devait être établi afin de prévenir une majorité des arythmies fatales iatrogènes suivant un

épisode de torsades de pointe prévisible par une prolongation de l'intervalle QTc.

Mots clés ECG ; QT long ; Dépistage viral ; Suivi leucocytaire ; Clozapine ; Coût-efficacité

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Pour en savoir plus

Girardin F, Poncet A, Blondon M, Rollason V, Vernaz N, Chalandon Y, et al. Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Psy* 2014;1:55–62.

Girardin F, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ESOP study. *Am J Psych* 2013;170:1468–76.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.049>

S9C

The AMSP-project: Pharmacovigilance in psychiatry - Presentation, challenges and results

P. Baumann

Département de psychiatrie, Université de Lausanne, DP-CHUV - Prilly, Lausanne, Switzerland

E-mail address: pierre.baumann@chuv.ch



For the introduction of novel drugs on the market, a limited number of patients have participated in clinical studies about their efficacy, safety and tolerance. However, many adverse effects and their impact are only revealed after the drug has been described in real life conditions, in comorbid and comedicated patients, in off-label situations or in populations not studied previously. Isolated severe adverse reactions have to be announced spontaneously by the physician to the authorities, but pharmacovigilance projects have the advantage of a more systematic approach. More than 25-years-ago, the *Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie* (AMSP) project on pharmacovigilance in psychiatry was introduced in Germany, and then in Switzerland and in Austria. In 55 psychiatric hospitals, severe adverse effects of psychotropic drugs are continuously assessed; twice in a year, drug prescriptions are recorded [1]. This project has a high educational value in the clinical institutions, and it allows creating an important data base with material for investigations in several fields: Interactions between psychotropic and other drugs and clinical risks, age effect on drug safety, case studies on very rare adverse effects, pharmacoepidemiology on drug prescription habits in different institutions. More than 180 papers related to pharmacovigilance were published reporting original data, and many of them were reviews, articles for continuing education purposes and case reports (2005–2014).

Pharmacovigilance projects such as the AMSP project help to increase the knowledge about clinical properties of drugs and to improve their use in clinical practice [2,3].

Keywords Pharmacovigilance; AMSP; Psychotropic drugs; Pharmacoepidemiology; Adverse effects

Disclosure of interest Pierre Baumann (pierre.baumann@chuv.ch) was or still is a member of national advisory boards of Lundbeck, BMS, Takeda, Janssen, Pfizer. He gets honoraries for teaching activities (co-sponsored continuous education seminars) from most pharmaceutical companies who sell psychotropic drugs in Switzerland. Earlier, most companies sponsored research projects. There is no financial or any other conflict in relationship with this presentation/abstract.

References

- [1] Grohmann R, et al. 25 years of drug surveillance in psychiatry: the AMSP system. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(suppl. 1):S1–88.

- [2] Baumann P. Pharmacovigilance in psychiatry: pharmacogenetic tests and therapeutic drug monitoring are promising tools. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008;1:183–5.

- [3] Möller HJ, et al. History, background, concepts and current use of comedication and polypharmacy in psychiatry. *Int J Neuro-psychopharmacol* 2014;17:983–96.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.050>

S19

Dépression résistante : vers une prise en considération des comorbidités et de la iatrogénie



F. Haesebaert

Service universitaire des pathologies psychiatriques résistantes (Z19A), centre hospitalier Le Vinatier, Bron, France

Adresse e-mail : frederic.haesebaert@ch-le-vinatier.fr

La prise en charge de la dépression majeure se trouve régulièrement confrontée à la problématique de la résistance thérapeutique. Selon des travaux récents, 20 à 30% des patients seraient non-répondeurs à deux tentatives successives et bien conduites de traitement antidépresseur [1]. Cette résistance a de nombreux déterminants psychiatriques et non-psychiatriques, souvent complexes à intégrer. Sous l'égide de la Fondation FondaMental, le réseau des centres experts « dépression résistante » structure, sur le plan national, la constitution d'une cohorte en vue de mieux appréhender les facteurs en jeu dans ces situations. Parmi ceux-ci, les comorbidités psychiatriques incluant notamment les pathologies anxieuses, ou les troubles de la personnalité, constitueraient un obstacle majeur à l'obtention d'une réponse thérapeutique de qualité [2]. Leur prise en charge apparaît de ce fait comme un axe à considérer de façon prioritaire. Par ailleurs, si certaines affections somatiques, au premier rang desquelles les pathologies cardiovasculaires ou métaboliques, sont connues pour être associées à une augmentation du risque de dépression, il semblerait également, et ce façon générale, que ces comorbidités somatiques ne permettent pas d'atteindre la rémission clinique, et tout particulièrement chez le sujet âgé [3]. Enfin, la polyopathie implique souvent une polymédication dont l'impact direct sur l'humeur ne doit pas être négligé. En effet, certains traitements appartenant à la classe des immunosuppresseurs, corticoïdes, antiviraux ou antiépileptiques peuvent être à l'origine d'un épisode dépressif majeur, mais aussi, constituer une entrave à la régression des symptômes dépressifs [4]. L'ensemble de ces éléments mérite donc un regard attentif et approfondi de façon à mieux les identifier et améliorer le pronostic des patients déprimés par une prise en charge clinique et thérapeutique adaptée.

Mots clés Dépression résistante ; Comorbidités psychiatriques ; Comorbidités somatiques ; Traitements somatiques ; Effets dépressogènes

Déclaration d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Donaldson C, Papadopoulou A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long-term outcome studies. *J Affect Disord* 2009;116(1–2):4–11.
- [2] Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1062–70.
- [3] Otte C. Incomplete remission in depression: role of psychiatric and somatic comorbidity. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(4):453–60.
- [4] Tisdale JE, Miller DA. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. In: Botts S, Ryan M, editors. Section