

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 ; Pharmacoepidémiologie ; 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](mailto: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 cholestatique 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](mailto: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