Interventions pharmaceutiques cliniques en milieu hospitalier psychiatrique en France (CPN, Nancy-Laxou) et au Canada (CHUQ, Québec)

Florence Ledig

▶ **To cite this version:**

Florence Ledig. Interventions pharmaceutiques cliniques en milieu hospitalier psychiatrique en France (CPN, Nancy-Laxou) et au Canada (CHUQ, Québec). Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01738891

HAL Id: hal-01738891

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738891

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTÉ DE PHARMACIE

T H È S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2009

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par **Florence LEDIG**

née le 16 janvier 1983 à Strasbourg (67)

INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES CLINIQUES EN MILIEU HOSPITALIER PSYCHIATRIQUE EN FRANCE (CPN, NANCY-LAXOU) ET AU CANADA (CHUQ, QUÉBEC)

Membres du Jury

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences, Pharmacologie

Juges : Mlle Anne MANGIN, Praticien hospitalier, Chef du service de Pharmacie du CPN

Mlle Béatrice DEMORÉ, Maître de Conférences, Pharmacie clinique

M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences, Pharmacie clinique

UNIVERSITÉ Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTÉ DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU …… Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD…… Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT…… Pharmacie galénique
Alain MARSURA……... Chimie thérapeutique
Patrick MENU……..... Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN…… Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON……... Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS…… Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT…….Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT…… Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB……..Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE…… Bio-informatique
Dominique DECOLIN…… Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU…… Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique
François DUPUIS……... Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE…… Hématologie

Adel FAIZ…….. Biophysique-accoustique
Luc FERRARI…… Toxicologie
Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT…… Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT…….Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Maxime MOURER……Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……..Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON……... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……Pharmacologie
Noëlle VAULTIER…….Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Jeannine GOLEC…… Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ðexercer, 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À Monsieur Gérald CATAU,

Directeur des études à la faculté de Pharmacie de Nancy,
Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire de Pharmacologie,

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse et pour ses précieux enseignements. Que cette thèse soit l'expression de ma plus grande estime à son égard.

À Mademoiselle Anne MANGIN, ma directrice de thèse,

Pharmacien praticien hospitalier au Centre Psychothérapique de Nancy-Laxou (CPN),

Pour son aide, sa patience, sa disponibilité, ses conseils avisés et son accueil au sein du service de Pharmacie lors de mon stage de 5ème année hospitalo-universitaire et lors de la rédaction de ma thèse. En souvenir d'une agréable collaboration, qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Aux membres du jury, Mademoiselle Béatrice DEMORÉ et Monsieur Stéphane GIBAUD,
Maîtres de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire de Pharmacie Clinique,

Pour leur savoir et leur pédagogie. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux pharmaciens du Centre Hospitalier de Québec (CHUQ),

Christian HÉROUX,
Pharmacien au CHUQ,
Coordonnateur intérimaire du Centre d'information sur le médicament du CHUQ (CIM), Responsable du stage Échange France-Québec 2007,

Marie-Claude MICHEL,
Pharmacien au CHUQ,
Membre du Comité scientifique du Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM),

Julie SARRAZIN et Marie-Christine BOULANGER,
Pharmaciens au CHUQ dans les unités de psychiatrie adulte et de pédopsychiatrie,

Nathalie MARCOTTE,
Pharmacien au CHUQ et au Centre de Recherche Clinique et Évaluative en Oncologie (CRCEO),

Pour leur sympathie, leur accueil, leur disponibilité, leur énergie communicative, leur compétence et leur professionnalisme.

Aux équipes du service de Pharmacie et de l'unité 2 du CPN,

Pour leur accueil chaleureux et leur bonne humeur.

À mes parents, mon frère Vincent, mes grands-mères, ma famille,
À mon compagnon Jean-Charles,

Pour leur amour et leur soutien moral, informatique (merci Papa, merci Jean-Charles), culinaire (merci Maman, merci Mamie), financier... Pour le bonheur qu'ils me font d'être tous les jours à mes côtés. Qu'ils trouvent ici la récompense de leurs efforts (ça n'a pas toujours été facile pour eux de me supporter, il paraît que j'ai « un sale caractère ») et le témoignage de tout mon amour.

À Virginie, ma meilleure amie de la Fac,

Pour son grand cœur, son humour, sa personnalité inoubliable, sa sympathie, sa disponibilité, pour tous les instants exceptionnels que nous avons vécus ensemble : la rencontre (explosive) en TP, les cours, les interminables fous rire, les moments de stress intense (les révisions, les examens, l'attente à l'ambassade du Canada à Paris pour obtenir une exemption de visa), les soirées, le séjour au Canada avec ses pics (notre complicité, les pharmaciens du CHUQ et leur accent, le stage enrichissant, l'agréable ville de Québec, le magasinage à la Place Sainte-Foy, les vastes étendues et les beaux paysages, les fêtes québécoises et les concerts, le sirop d'érable et les canneberges) et ses creux (la gastronomie québécoise parfois, les poux, le retour de Montréal en faisant du pouce, notre premier colocataire, les disputes, deux personnes dont le prénom commence par un S). Avec toute ma tendresse.

À mes amis des années étudiantes à Nancy,
Claire, Stéphanie, Marion, Mickaël, Anne, Laurent, Jeanne, Alex, Sima, Laurence et tant d'autres (notamment les étudiants du GEC, 2001-2004),

Pour leur soutien et leur bonne humeur, pour tous les moments passés en leur compagnie.

Aux deux Nicolas K., mes camarades du Trinôme,

Je leur fais un clin d'œil tout particulier pour leur sarcasme.

À la famille BRAUN de Briey.

À mes amies du lycée de Haguenau délaissées depuis mes études de Pharmacie à Nancy.

J'espère que nous retrouverons notre complicité passée.

À mes collègues de la Pharmacie Pfeiffer-Hugel de Haguenau.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX……..……11

LISTE DES ANNEXES……..……12

LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS……13-14

INTRODUCTION……..……15

1. MISSIONS ET ACTIVITÉS DU PHARMACIEN HOSPITALIER……..16-31

1.1. Les missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) ……16

1.1.1.Missions obligatoires……16

1.1.2.Missions soumises à autorisation : activités facultatives……16

1.2. Les activités du pharmacien hospitalier……17-31

1.2.1.Fonctions de gestion et d'encadrement……17-19

1.2.1.1. Gestion des ressources matérielles, médicaments et dispositifs médicaux……17

1.2.1.2. Maîtrise des dépenses (COMEDIMS, pharmacoéconomie) ……17-19

1.2.1.3. Gestion des ressources humaines……19

1.2.2.Fonctions de préparation……20

1.2.3.Fonctions de dispensation……20-23

1.2.3.1. Analyse pharmaceutique et validation de la prescription……21

1.2.3.2. Délivrance des médicaments……21-22

1.2.3.3. Transport des médicaments……22

1.2.3.4. Administration des médicaments……23

1.2.4. Fonctions cliniques (Pharmacie Clinique, soins pharmaceutiques)……23-27

1.2.5. Fonctions d'information, de communication et de formation……27-28

1.2.6. Fonctions d'assurance qualité et d'hygiène, participation aux vigilances sanitaires……29-31

1.2.6.1. Assurance qualité……29

1.2.6.2. Hygiène……29-30

1.2.6.3. Gestion des risques et vigilances sanitaires……30-31

1.2.6.4. Evaluation du circuit du médicament et de l'assurance qualité……31

1.2.7.Recherche……31

2. INTERVENTIONS CLINIQUES DU PHARMACIEN EN HOPITAL/SERVICE PSYCHIATRIQUE AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ (MÉDECINS, PHARMACIENS, INFIRMIERS)……32-105

2.1. Exemples d'interventions pharmaceutiques en amont de la prescription et de l'administration des produits de santé……32-49

2.1.1. Information pharmaceutique : réponse à une question d'ordre pharmacothérapeutique……32-37

2.1.2. Recommandations concernant la manipulation des produits de santé (modalités de préparation, administration, conservation) ……38-43

2.1.3. Recommandations de prescription, protocoles thérapeutiques……44-49

2.2. Exemples d'interventions pharmaceutiques lors de la prescription et de l'administration des produits de santé et lors du suivi thérapeutique……..50-82
2.2.1. Rédaction d'avis pharmaceutiques (opinions pharmaceutiques)……..50
2.2.2. Présence du pharmacien dans les unités de soins et participation aux tournées médicales..51-53
2.2.3. Réunions pharmacothérapeutiques médecin-pharmacien……..54-58
2.2.4. Surveillance clinique et biologique des patients sous médicaments psychotropes, monitorage pharmacocinétique et adaptations posologiques……59-74
2.2.5. Surveillance d'un traitement d'abus ou de dépendance aux drogues……75-79
2.2.6. Prescription de psychotropes à une population spécifique……80-82

2.3. Interventions pharmaceutiques après la prescription et de l'administration : exemples d'évaluations de l'utilisation des médicaments……82-103
2.3.1. Analyse descriptive……82-90
2.3.2. Évaluation d'un médicament……91-94
2.3.3. Revue d'utilisation d'un médicament (RUM) ……95
2.3.4. Déclarations de pharmacovigilance et de matériovigilance……96-103

2.4. Préparation de la sortie du patient et continuité des soins……104-105

3. INTERVENTIONS CLINIQUES DU PHARMACIEN EN HOPITAL/SERVICE PSYCHIATRIQUE DIRECTEMENT AUPRÈS DU PATIENT : CONSULTATION/SOINS PHARMACEUTIQUES……106-130

3.1. Généralités concernant la relation patient-pharmacien……106-115
Établir une relation de confiance avec le patient……107-108
Le pharmacien et l'observance……108-110
Éducation thérapeutique du patient (ETP)…… ……111-113
Psychoéducation……114-115

3.2. Exemples d'interventions pharmaceutiques auprès du patient……116-130
3.2.1. Historique médicamenteux du patient……116
3.2.2. Outils d'aide à la prise des médicaments (pilulier, plan de prises individualisé)……116-119
3.2.3. Stratégies éducatives, outils d'information, conseils aux patients……120-130
3.2.3.1. Fiches conseils destinées aux patients et à leurs proches……120-124
3.2.3.2. Anticipation et gestion des effets indésirables……125-127
3.2.3.3. Détection et documentation des interactions non médicamenteuses……127-130
3.2.3.4. Groupes de parole (et d'écoute) ……131-132
3.2.3.5. Atelier du médicament……132-133
3.2.3.6. Programme nutrition et bien-être : Programme « Équilibre » (Lilly)……134
3.2.3.7. Programme québécois « Mieux-Être, Wellness »……135

CONCLUSION……135-136

ANNEXES……137-155

BIBLIOGRAPHIE……156-162

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activités de Pharmacie Clinique développées au CHUQ……23

Tableau 2 : Méthode canadienne de soins pharmaceutiques inspirée du modèle états-unien……24

Tableau 3 : Comparaison du nombre de pharmaciens hospitaliers en France et au Québec (chiffres 2007-2008)…...24

Tableau 4 : Méthode SOAP……25

Tableau 5 : Potentiel de développement futur de la Pharmacie Clinique en France……27

Tableau 6 : Exemples d'outils d'aide à la prescription utilisés en psychiatrie……45

Tableau 7 : Avis pharmaceutiques concernant les antipsychotiques (CPN) ……50

Tableau 8 : Exemples de besoins de différents professionnels travaillant à l'urgence……52

Tableau 9 : Critères de diagnostic pour le syndrome métabolique ……57

Tableau 10 : Précautions d'emploi avec les médicaments psychotropes ……60

Tableau 11 : Indications générales pour le monitoring thérapeutique de médicaments psychotropes (TDM)……60

Tableau 12 : Surveillance clinique et biologique des patients traités au long court par AP2G……63

Tableau 13 : Aide apportée par les dosages sanguins de méthadone (méthadonémies) ……75

Tableau 14 : Indications pour la recherche urinaire et/ou le dosage sanguin de méthadone ou buprénorphine.....75

Tableau 15 : Substances détectées par les bandelettes urinaires Drugcheck® et seuils de détection……77

Tableau 16 : Comparaison des systèmes de déclaration des effets indésirables médicamenteux France-Canada.....96

Tableau 17 : Langage non verbal……107

Tableau 18 : Type de mesures d'observance du traitement et précision estimée……109

Tableau 19 : Interventions et outils pour améliorer l'observance thérapeutique……110

Tableau 20 : Exemples de compétences à acquérir par le patient pour gérer sa maladie psychiatrique……114

Tableau 21 : Produits de santé mentale (PSN) pouvant être utilisés en cas de TDAH……127

Tableau 21 : Stratégies d'adaptation aux symptômes de sevrage tabagique……130

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Circuit du médicament

Annexe 2 : Dispensation pharmaceutique (France)

Annexe 3 : Classification canadienne des Problèmes Reliés à la Pharmacothérapie (PRP) selon l'Ordre des Pharmaciens du Québec

Annexe 4 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (SFPC, France)

Annexe 5 : Description des interventions pharmaceutiques (SFPC, France)

Annexe 6 : Formulaire d'histoire pharmacothérapeutique (Québec)

Annexe 7 : Plan de soins pharmaceutiques (Québec)

Annexe 8 : Feuille de suivi du patient (Québec)

Annexe 9 : Optimisation de la prise en charge de la personne âgée

Annexe 10 : Formulaire de déclaration d'erreur médicamenteuse (France)

Annexe 11 : Caractérisation de l'erreur médicamenteuse

Annexe 12 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable (France)

Annexe 13 : Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'une réaction indésirable

Annexe 14 : Aides-mémoire concernant la prise en charge thérapeutique des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Annexe 15 : Profils de tolérance des médicaments psychotropes selon leurs actions au niveau des neurotransmetteurs

Annexe 16 : Tableau de correspondances des benzodiazépines

Annexe 17 : Fiche de suivi pharmaceutique lors d'un traitement par méthadone (Québec)

Annexe 18 : Exemples de questionnaires de mesure de l'observance

Annexe 19 : Mémo « L'entretien motivationnel » (HAS)

Annexe 20 : Interactions non médicamenteuses avec les psychotropes

Annexe 21 : Exemple d'ordonnance collective (Québec)

Annexe 22 : Le programme ARSIMED
(Aider à Reconnaître les Signes de la maladie et des MEDicaments)

LEXIQUE DES ABRÉVIATIONS

[] :	Concentration plasmatique
5-HT :	Sérotonine
6-MAM :	6-MonoAcétylMorphine
ACh :	Anticholinergique
AD :	Antidépresseur
Ad :	Jusqu'à
ADHD (TDHA) :	*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AFT :	Accueil Familial Thérapeutique
AINS (NSAID) :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD :	Affections Longue Durée
AM :	*Ante meridiem*, avant midi
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AP :	Antipsychotique
AP2G :	Antipsychotique de seconde génération
APA :	Antipsychotique atypique
APA :	*American Psychiatric Association*
APC :	Antipsychotique classique
APC :	Association des Psychiatres du Canada
ARSIMED :	Aider à Reconnaître les SIgnes de la maladie et des MEDicaments
ATC (TCA) :	Antidépresseurs tricycliques (antidépresseurs imipraminiques)
ATP :	Assistant-technique en pharmacie (préparateurs en pharmacie)
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	Antivitamines K
BDPP :	Base de Données sur les Produits Pharmaceutiques
BID :	*Bis in die* (2 fois par jour)
BIP :	Bulletins d'Informations Pharmaceutiques
BPCO :	Bronchopneumopathie chronique obstructive (MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique)
BZD :	Benzodiazépine
CADDRA :	*Canadian ADHD/ADD Resource Alliance*
CANMAT :	*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*
CAP :	Centre Anti-Poison
CATTP :	Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel
CEIP :	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CHRG :	Centre Hospitalier Robert-Giffard
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CHUL :	Centre Hospitalier de l'Université Laval (dépend du CHUQ)
CHUM :	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ :	Centre Hospitalier Universitaire de Québec
CHUS :	Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrook
CHUSJ :	Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
CIM :	Centre d'Information sur le Médicament
CIM-10 :	Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10ème révision
CIP :	Centre d'Information Pharmacothérapeutique
CLIN :	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CLSC :	Centre Local de Services Communautaires
CMP :	Centre Médico-Psychologique
Co, Cp :	Comprimé
COMEDIMS :	Commission des médicaments et des dispositifs médicaux stériles
COVIRIS :	COordination des VIgilances et des RIsques Sanitaires
CPC :	Centre de Post-Cure
CPN :	Centre Psychothérapique de Nancy
CPS :	Compendium des Produits de Santé
CRAT :	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CUSM :	Centre Universitaire de Santé McGill
DA :	Dopamine
DALY :	*Disability Adjusted Life Year*
DCI :	Dénomination Commune Internationale
DIE :	*In die* (1 fois par jour)
DHIN :	Dispensation Hebdomadaire Individuelle Nominative
DJIN :	Dispensation Journalière Individuelle Nominative
DM :	Dispositifs Médicaux
DRP (PRP) :	*Drug Related Problems*
DSM-IV :	*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition*
EBM :	*Evidence-Based Medicine*
ECG :	Electro-cardiogramme
ECT :	Electroconvulsivothérapie
EDDP :	2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
EEG :	Electro-encéphalogramme
EI :	Effets Indésirables
EMEA :	Agence européenne des médicaments (*European Medicines Evaluation Agency*)
ETP :	Éducation Thérapeutique du Patient
FADM :	Feuille d'Administration Des Médicaments
FDA :	*Food and Drug Administration*
FSC :	Formule Sanguine Complète (NFS)
GB :	Globules Blancs (leucocytes)
GHB :	Gamma HydroxyButyrate
HAS :	Haute Autorité de Santé
HC :	Hospitalisation Complète

HJ :	Hospitalisation de Jour
HN :	Hospitalisation de Nuit
HS :	*Hora somni* (au coucher)
IC :	Intervalle de Confiance
IDF :	*International Diabetes Federation*
IEC ou IECA :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
IM :	Intramusculaire
IMAGE :	Centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse
IMAO :	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IMC :	Indice de Masse Corporelle (BMI : *Body Mass Index*)
iQT :	Intervalle QT
IR :	Insuffisance Rénale (IRA : Insuffisance Rénale Aiguë)
IRSNa :	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS :	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (SSRI)
IV :	Intraveineux
LM :	Libération Modifiée
LP :	Libération Prolongée
LPPR :	Liste des Prestations et des Produits Remboursables
MAB :	Maladie Affective Bipolaire
MDMA :	3,4-Méthylène-Dioxy-MéthylAmphétamine (ecstasy)
MEDLINE :	*MEDical Literature Analysis and Retrieval System on LINE*
Na :	Noradrénaline (Norépinéphrine)
NAP :	Neuroleptique d'Action Prolongée
NaSSA ou ASSN :	Antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques
NCBI :	*National Center for Biotechnology Information*
NCEP :	*National Cholesterol Education Program*
NE :	Norépinéphrine (Noradrénaline)
NFS :	Numération-Formule Sanguine (FSC)
NL :	Neuroleptique
NLC :	Neuroleptique conventionnel ou classique
NMDA :	N-Méthyl-D-Aspartate
No :	Nausées
OMS (WHO) :	Organisation Mondiale de la Santé
OPQ :	Ordre des Pharmaciens du Québec
PCAT :	Programme Clinique d'Anticoagulothérapie
PCP :	Phencyclidine
PGTM :	Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments
PIU :	Pharmacie à Usage Intérieur
PNN :	Polynucléaires neutrophiles
PO :	*Per os* (par la bouche)
PRN :	*Pro re nata* (au besoin)
PRP (DRP) :	Problèmes Reliés à la Pharmacothérapie
PS :	Phobie Sociale (anxiété sociale)
PSN :	Produits de Santé Naturels
Q :	Chaque ou tous les/toutes les
QALY :	*Quality Adjusted Life Year*
QID *:*	*Quater in die* (4 fois par jour)
QRGM :	Questionnaire des Représentations Générales des Médicaments
QRSM :	Questionnaire des Représentations Spécifiques des Médicaments
RAMQ :	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
REMED :	Revue des Erreurs liées au Médicament Et Dispositif associé
REP (EPS) :	Réactions extrapyramidales (TEP)
RMO :	Références Médicales Opposables
RPC :	Recommandations pour la Pratique Clinique
RUM :	Revue d'Utilisation des Médicaments
Rx :	Traitement
SC :	Sous-Cutané
SE :	Sérotonine
SFPC :	Société Française de Pharmacie Clinique
SIADH :	Sécrétion Inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH)
SNC (CNS) :	Système Nerveux Central
SVO :	Seringues pour administration par Voie Orale
T1/2 :	Demi-vie
TAG :	Trouble d'Anxiété Généralisée
TB :	Trouble Bipolaire
TCC :	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TD :	Trouble Dépressif
TDAH (ADHD) :	Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité
TDM :	*Therapeutic Drug Monitoring* (monitorage thérapeutique de médicaments)
TdP :	Torsades de Pointe
TEP (EPS) :	Troubles extrapyramidaux (REP)
THC :	Delta-9-TétraHydroCannabinol
TID :	*Ter in die* (3 fois par jour)
TIMA :	*Texas Implementation of Medication Algorithms*
TMAP :	*Texas Medication Algorithm Project*
TOC :	Troubles Obsessionnels Compulsifs
TP :	Trouble Panique
TRN :	Thérapie de Remplacement de la Nicotine
TSO :	Traitement de Substitution aux Opiacés
TSPT :	Trouble de Stress Post-Traumatique
VHC :	Virus de l'Hépatite C
VIH :	Virus de l'immuno-déficience humaine
Vo :	Vomissements
WHO (OMS) :	World Health Organization
XR :	Extended-Release (libération prolongée)

INTRODUCTION

Lors de ma cinquième année d'études en pharmacie, en 2006-2007, j'ai effectué sept mois de stage en milieu hospitalier en France (au Centre Psychothérapique de Nancy, CPN) et trois mois au Canada (au Centre Hospitalier Universitaire de Québec, CHUQ), ce qui m'a permis d'étudier et de comparer le circuit du médicament de chaque côté de l'Atlantique. Durant cette période, j'ai participé à des interventions pharmaceutiques cliniques dont certaines seront détaillées dans cette thèse, afin de présenter la Pharmacie Clinique et les soins pharmaceutiques.

Le CPN est un établissement public de santé spécialisé en psychiatrie et dont le site principal est implanté à Laxou. D'autres sites sont présents dans plusieurs villes de Meurthe-et-Moselle (Nancy, Lunéville, Toul, Pont-à-Mousson).

Le CHUQ est un établissement qui offre des soins généraux, spécialisés et surspécialisés aux patients de la grande région de Québec et de tout l'Est du Québec. En plus de l'Hôtel-Dieu de Québec, de l'Hôpital Saint-François d'Assise et du Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL), le CHUQ regroupe trois autres établissements de soins (Maison Paul-Triquet pour anciens combattants, Centre de traitement en santé mentale dans la communauté, Centre de pédopsychiatrie).

Le but de ce travail est de présenter le rôle du pharmacien et de démontrer la valeur ajoutée de son travail. Nous énumérerons d'abord les activités du pharmacien à l'hôpital et dégagerons les écarts de pratiques entre la France et le Canada. Nous utiliserons ensuite des exemples d'interventions pharmaceutiques en hôpital ou service psychiatrique pour mettre en lumière le rôle du pharmacien clinicien auprès des professionnels de santé et auprès du patient.

1. MISSIONS ET ACTIVITÉS DU PHARMACIEN HOSPITALIER[1,2]

1.1. LES MISSIONS DES PHARMACIES À USAGE INTERIEUR (PUI)

Pour son bon fonctionnement, la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) a besoin de personnel pharmaceutique (pharmaciens, internes et externes en pharmacie), de personnel médico-technique (préparateurs en pharmacie hospitalière, ouvriers professionnels de pharmacie) et de personnel administratif. Certaines structures emploient aussi du personnel médico-technique chargé de la stérilisation (infirmiers, techniciens de laboratoire).

1.1.1. MISSIONS OBLIGATOIRES

Les pharmacies disposent de locaux, de moyens en personnel et en équipement et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes :

- la gestion, l'approvisionnement, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, dispositifs médicaux stériles et gaz médicaux (oxygène, protoxyde d'azote, air médical),
- la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques,
- la division de produits officinaux.

De plus, les PUI ont des activités partagées avec les autres professionnels de santé :

- information sur les médicaments, les dispositifs médicaux (DM),
- promotion et évaluation de leur bon usage,
- actions qui concourent à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins,
- actions qui concourent aux vigilances sanitaires.

1.1.2. MISSIONS SOUSMISES À AUTORISATION : ACTIVITÉS FACULTATIVES

Sous réserve qu'elles disposent de moyens en locaux, personnel, équipements et systèmes d'information nécessaires, les PUI peuvent être autorisées à exercer d'autres activités :

- la réalisation de certains médicaments :
    - préparations hospitalières,
    - préparations pour les expérimentations ou essais des médicaments,
    - poches pour nutrition parentérale et entérale,
    - reconstitutions de cytotoxiques,
    - préparations de médicaments radiopharmaceutiques ;
- la délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales ;
- la stérilisation des dispositifs médicaux.

Selon les besoins de l'établissement, la pharmacie peut donc être divisée en secteurs différenciés : médicaments, essais cliniques, stérilisation, préparation et contrôle du médicament, unité de préparation des chimiothérapies, radiopharmacie…

1.2. LES ACTIVITÉS DU PHARMACIEN HOSPITALIER

Le pharmacien hospitalier assume des activités très variées et de nombreuses responsabilités. Il assure la sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux. Un schéma récapitulatif du circuit du médicament[3] est présenté en annexe 1.

1.2.1. FONCTIONS DE GESTION ET D'ENCADREMENT

1.2.1.1. GESTION DES RESSOURCES MATÉRIELLES, DES MÉDICAMENTS ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Le pharmacien est responsable des achats et approvisionnements (contrats de fournitures établis avec des entreprises externes à l'établissement), de la gestion de stock, du suivi budgétaire et de l'analyse de gestion des produits de santé. Il a donc un rôle d'acheteur et de négociateur. Les actions entreprises dans le domaine de l'achat-approvisionnement doivent respecter les réglementations concernées (Codes de la Santé Publique, des Marchés Publics et de la Sécurité Sociale, textes relatifs au droit commercial, réglementation dans le domaine de la concurrence). En collaboration avec le personnel technique, le pharmacien assure la logistique, permettant la distribution aux unités de soins, incluant systèmes informatiques, robots, automates, planification des locaux, gestion du système de distribution sur les unités de soins, transport de médicaments... Le pharmacien est aussi responsable de l'élimination des déchets d'activité de soins à risque infectieux et des médicaments.

1.2.1.2. MAITRISE DES DÉPENSES DE SANTÉ

La politique des produits pharmaceutiques est élaborée et animée par les pharmaciens de l'établissement de santé. Elle concerne les problèmes liés au choix de ces produits et à leur utilisation. Elle doit permettre d'assurer sécurité, efficacité et qualité des thérapeutiques au malade en optimisant les coûts pour l'établissement. Cette stratégie inclut une démarche d'évaluation permanente.

<u>COMMISSION DES MÉDICAMENTS ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX STÉRILES (COMEDIMS)</u>

La COMEDIMS définit la politique d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux (DM). Elle en assure la qualité et la maîtrise des dépenses. Elle établit ou valide des recommandations d'utilisation des médicaments ou DM présentant un caractère particulier et permet d'améliorer les connaissances sur le bon usage des produits de santé (protocoles, études épidémiologiques, pharmacoéconomiques…).

La dispensation des médicaments à l'hôpital se heurte aux contraintes budgétaires qui limitent le nombre de spécialités pouvant être référencées. Le pharmacien, en concertation avec les autres membres de la COMEDIMS en France et du Comité de Pharmacologie au Québec, sélectionne des médicaments à inclure au **formulaire thérapeutique (livret thérapeutique de l'établissement ou livret du médicament et des DM).** Ce formulaire a pour objectif d'informer les équipes médicales sur les règles et procédures de l'établissement en matière de produits pharmaceutiques (choix, protocoles, recommandations de prescription…). Il livre aussi des informations administratives relatives au fonctionnement de la PUI (noms et titres des pharmaciens, noms des préparateurs et

postes de travail, numéros de téléphone, heures d'ouverture de la pharmacie, gardes, astreintes, urgences, vigilances…). De plus, il comprend la liste des médicaments et dispositifs médicaux disponibles à l'hôpital (liste par ordre alphabétique, par catégorie thérapeutique, posologies, coûts, modalités de conservation…) ainsi que la composition des armoires et trousses d'urgence. Un exemplaire du livret thérapeutique est placé dans les unités de soins et un accès par voie informatique peut être possible. D'autres renseignements peuvent également figurer dans le livret thérapeutique (tableaux d'équivalence, de conversion, de compatibilité…).

La COMEDIMS permet de sécuriser la prise en charge thérapeutique du patient, en diminuant les risques liés aux produits pharmaceutiques. Elle doit :

- retenir les critères et développer les méthodes qui vont permettre le choix des médicaments à inclure au livret thérapeutique de l'hôpital, réaliser et mettre à jour ce dernier ;
- comparer les médicaments sur la base de leur rapport bénéfice-risque en prenant en compte des données économiques ;
- participer aux activités d'assurance de la qualité liées au circuit du médicament ;
- fixer les modalités régissant l'émission et l'exécution des ordonnances dans l'établissement (catégories de personnes autorisées à prescrire, restrictions s'appliquant à la prescription de certains médicaments, durée de validité des ordonnances…) ;
- établir et/ou orienter des programmes de revue d'utilisation des médicaments et des études d'évaluation de l'usage des médicaments ;
- participer à la formation des différents acteurs de santé.

PHARMACOÉCONOMIE[4]

La pharmacoéconomie est l'application de l'évaluation économique aux produits pharmaceutiques. De par sa double compétence en pharmacologie et en gestion, le pharmacien peut à la fois être destinataire et promoteur d'études pharmacoéconomiques. Différents types d'études sont possibles :

- Les **analyses de minimisation de coût** sont utilisées lors de l'équivalence des effets de deux stratégies thérapeutiques (même efficacité thérapeutique, mêmes conséquences pour le patient).

- Les **études coût-efficacité** comparent les coûts induits ou évités par les stratégies à une mesure de l'efficacité (mesurée par un indicateur de résultat clinique ou de l'état de santé). Elles servent à comparer des médicaments qui ne sont pas exactement équivalents mais qui sont utilisés pour traiter la même affection. Elles permettent d'apporter une information sur le supplément d'efficacité obtenu au travers d'un supplément de coût, de déterminer la stratégie qui dégagera une efficacité maximale pour un coût donné ou d'atteindre un objectif médical donné, au moindre coût.

- Les **études coût-utilité** constituent une généralisation des études du type coût-efficacité concernant le résultat obtenu. Elles sont surtout utilisées lorsque les impacts sur la survie et/ou la qualité de vie sont des critères importants. Comme exemples de mesures de l'utilité on peut citer le nombre d'années de vie ajustées sur la qualité de vie ou sur l'incapacité (QALY, DALY).

- Les **études coût-bénéfice** permettent de déterminer si une nouvelle stratégie de santé dégage un bénéfice net pour la société (coûts et conséquences de la stratégie exprimés en termes monétaires).

- Les études **coûts-conséquences** se proposent de faire un inventaire des coûts engagés par une action et des conséquences positives ou négatives qu'elle peut entraîner. Un exemple d'analyse coûts-conséquences est une étude de qualité de vie.

Les évaluations économiques de stratégies thérapeutiques reposent souvent, en l'absence de données nationales, sur l'utilisation de données internationales :

- les résultats cliniques sont transférables d'un pays à l'autre, à condition de respecter les critères définissant la population concernée et le mode d'organisation des soins ;
- les données épidémiologiques peuvent être sujettes à plus ample variabilité ;
- les données économiques ne sont en général pas transférables d'un pays à l'autre, à cause des différences de prix, de modes de prise en charge et de consommations de ressources.

Dans la mesure du possible, un rapport d'étude doit inclure les points suivants :

- les enjeux du problème et les raisons de l'étude, le type d'étude et les raisons de ce choix ;
- la population concernée, la période d'étude ;
- la situation médicale de référence ;
- les données médicales utilisées pour l'évaluation des effets de santé ;
- l'origine des données économiques, les références bibliographiques pertinentes ;
- les différents types de coûts pris en compte, la perspective adoptée pour le calcul des coûts ;
- la méthodologie de traitement du temps (actualisation), de l'incertitude ;
- la cohérence ou l'incohérence des résultats avec les autres études sur le même sujet ;
- les facteurs dont on doit tenir compte pour apprécier la portée de l'étude (notamment ses limites en termes de temps, de population, d'information...) ;
- le respect de la réglementation en vigueur en matière de confidentialité des données recueillies, de données informatisées et de la réglementation sur la recherche biomédicale.

Le pharmacien peut réaliser des enquêtes sur le suivi des consommations de médicaments, en collaboration avec le corps médical, des experts en économie de santé et l'administration. Il analyse les indicateurs de l'utilisation des médicaments[5], comme par exemple :

- les dépenses totales et par journée d'hospitalisation,
- les coûts et les quantités utilisées de médicaments,
- le suivi de la consommation de médicaments spécifiques,
- le profil de prescription par famille de médicaments,
- les pratiques de prescription de chaque médecin/service…

L'analyse des données pharmacoéconomiques génère des réflexions sur le bien-fondé de certaines prescriptions et permet la réduction des coûts médicamenteux. En outre, l'implantation d'unités de Pharmacie Clinique en unités de soins permet la réduction de l'iatropathogénie médicamenteuse et des coûts inutiles.

1.2.1.3. GESTION DES RESSOURCES HUMAINES

Le pharmacien chef du département de Pharmacie doit :

- élaborer des critères de recrutement, de sélection et de description des tâches ;
- évaluer le personnel selon des critères rattachés à chacun des postes ;
- superviser le personnel du service de Pharmacie ;
- gérer les ressources humaines, financières et matérielles de son service ;
- gérer efficacement le déroulement du travail, organiser le service de Pharmacie ;
- planifier la formation, le perfectionnement et le maintien de la compétence du personnel.

L'organisation du travail s'appuie sur l'élaboration d'un organigramme et la description écrite de l'organisation générale de la pharmacie (fiches de poste, de fonction…). L'organisation des gardes et/ou astreintes permet la permanence pharmaceutique 24 heures sur 24.

1.2.2. FONCTIONS DE PRÉPARATION

La fabrication en établissement de santé devrait se limiter aux produits pour lesquels il n'existe aucune préparation commerciale : certaines préparations pour usage local, nutrition parentérale, reconstitution de cytotoxiques, préparations pédiatriques, formes galéniques et/ou conditionnements inadaptés, radiopharmaceutiques… Ces préparations se font sous la responsabilité du pharmacien, selon les Bonnes Pratiques de Préparation[6]. La préparation des doses pharmaceutiques du médicament[3] (annexe 2) comprend la **préparation hospitalière**, la **préparation magistrale** et le **conditionnement unitaire**. Le pharmacien rédige des procédures, fiches de fabrication et modes opératoires (formule, matériel, mode opératoire détaillé, étiquetage, usage thérapeutique, conservation). Il assure la gestion et le contrôle des matières premières et des produits finis. Il élabore, applique et contrôle les règles de protection et de gestion des risques à l'égard de la manipulation de médicaments dangereux. Les enregistrements réalisés au cours du processus de préparation et de contrôle font partie du système d'assurance de la qualité et assurent la traçabilité. Conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation émises par l'AFSSAPS[6], les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle :

- l'habillage, l'entretien/nettoyage des locaux, la désinfection, le contrôle de l'environnement ;
- la gestion des déchets liés aux préparations ;
- la réception, le contrôle et le stockage des matières premières et articles de conditionnement ;
- l'utilisation des appareillages et des équipements (entretien, nettoyage, étalonnage) ;
- l'analyse des prescriptions, la faisabilité de la préparation ;
- le conditionnement, l'étiquetage (formule de la préparation, forme galénique, numéro d'ordonnancier, posologie, mode d'emploi, date de fabrication ou durée de conservation) ;
- l'échantillonnage (prélèvement d'échantillons) ;
- la stérilisation des dispositifs médicaux (dans certains hôpitaux) ;
- l'enregistrement de l'ensemble des dispensations de préparations sur un ordonnancier (numéro d'ordre chronologique, nom de la préparation avec sa composition qualitative et quantitative, numéro de lot de chaque produit, nombre d'unités délivrées, nom et adresse du patient, du prescripteur, de l'établissement et du service de soins, date de préparation) ;
- la délivrance d'informations concernant l'utilisation et la conservation des préparations.

1.2.3. FONCTIONS DE DISPENSATION

La dispensation des médicaments aux patients hospitalisés ou ambulatoires (rétrocession), sous la responsabilité directe du pharmacien, consiste en l'analyse de l'ordonnance prescrite par un médecin ou une autre personne habilitée à prescrire, la validation de la prescription, la préparation des doses, la délivrance des produits pharmaceutiques et de l'information nécessaire à la bonne administration et au bon usage des médicaments et dispositifs médicaux. Les étapes de la dispensation pharmaceutique[3] sont résumées en annexe 2. Il incombe aux pharmaciens de promouvoir et d'assurer l'efficacité et la sécurité du système de distribution des médicaments. L'informatisation contribue à sécuriser le circuit du médicament en permettant notamment aux pharmaciens d'avoir accès à des prescriptions lisibles et précises ou de pouvoir archiver l'historique médicamenteux des patients. De plus, les professionnels de santé ont accès, via les ordinateurs et le réseau de l'établissement, au livret thérapeutique, à des banques de données sur les médicaments et sur les interactions médicamenteuses. Les automates de dispensation, peu utilisés actuellement, permettent de libérer du temps pharmacien pour la Pharmacie Clinique et de sécuriser le circuit du médicament.

1.2.3.1. ANALYSE PHARMACEUTIQUE ET VALIDATION DE LA PRESCRIPTION

L'analyse pharmaceutique n'est possible que si la prescription est accessible aux personnels de la pharmacie à savoir uniquement les services en délivrance nominative ou ayant une prescription informatisée. Cette activité permet d'identifier correctement l'usager à qui l'ordonnance est destinée. Elle comprend aussi l'identification du prescripteur et la vérification du respect du formulaire thérapeutique de l'établissement, des protocoles de traitement et des règles d'utilisation de médicaments approuvés dans l'établissement. Elle contribue à sécuriser et optimiser la prescription.

L'analyse pharmacothérapeutique nécessite l'accès à certaines données du dossier du patient (notamment les résultats biologiques) et consiste à :

- vérifier la posologie, le mode d'administration, la durée du traitement, l'indication thérapeutique, le plan de suivi (monitorage) ;
- rechercher et évaluer les oublis ou les redondances de prescription, les interactions, les incompatibilités, les effets indésirables, les facteurs de précaution ou de contre-indication ;
- informer sur les données utiles pour une meilleure utilisation des médicaments.

Chaque fois que nécessaire le pharmacien émet un compte rendu d'analyse pharmaceutique, désigné également sous les termes d'opinion ou avis pharmaceutiques. Le pharmacien avise le prescripteur des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP, annexes 3 et 4)[7,8] et lui soumet des alternatives thérapeutiques (interventions pharmaceutiques, annexe 5)[8]. En cas d'anomalie considérée par le pharmacien comme mettant gravement en jeu la sécurité du patient, celui-ci peut refuser la délivrance des médicaments incriminés à condition de motiver ce refus et d'en avertir le prescripteur. L'identification des problèmes reliés à la pharmacothérapie (annexes 3 et 4) se fait au vu de l'ensemble des prescriptions, et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient. Le pharmacien mesure l'efficacité du traitement et étudie la stratégie thérapeutique médicamenteuse.

1.2.3.2. DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS

L'exécution de l'ordonnance a pour finalité la mise à disposition aux unités de soins des médicaments prescrits dans un délai adapté à leur utilisation. Après analyse et validation de la prescription par le pharmacien, les préparateurs en pharmacie réalisent les étapes suivantes :

- **déconditionner-reconditionner des médicaments :**
  - préparer des seringues de solution buvable pour administration par voie orale (SVO),
  - préparer des conditionnements correspondant à une unité de prise de formes orales solides (comprimés et gélules en blister unitaire, sachets éventuellement),
  - au Québec : préparer des flacons plastiques contenant chacun plusieurs prises d'un médicament donné pour un patient donné ;
- **préparer les étiquettes**
  incluant l'information relative au médicament (nom, dosage, forme galénique, date de péremption, numéro de lot), au patient et au moment d'administration (matin, midi, soir, coucher, si besoin, ou autre horaire d'administration) ;
- **compter ou mesurer la quantité de médicament nécessaire,**
  remplir les piluliers (et/ou flacons) avec les formes orales solides et les sachets plastiques avec les SVO.

Une étape de vérification contenant-contenu (vérification du contenu des piluliers, flacons, sachets) est nécessaire avant l'envoi des médicaments dans les unités de soins. Un pharmacien, un préparateur en pharmacie ou un étudiant en pharmacie vérifie la concordance entre la prescription et les médicaments préparés, vérifie la date de péremption des médicaments et leur aspect.

Parmi la qualification des activités de la dispensation pharmaceutique[1-3] (annexe 2), on trouve :

- la **délivrance nominative :**

  à partir des ordonnances, les médicaments sont préparés par la pharmacie pour chaque patient, selon une périodicité variable (journalière, hebdomadaire…) avec si possible une répartition des doses par moment de prise :

  - En France : dispensation journalière individuelle nominative (DJIN) ou dispensation hebdomadaire individuelle nominative (DHIN).
  - Au Québec : distribution unitaire quotidienne nominative ou pour plusieurs jours.
  - L'infirmier est ainsi dispensé de la préparation des médicaments.
  - Il en résulte, pour la pharmacie, une obligation de rendre les médicaments clairement identifiables, éventuellement par déconditionnement-reconditionnement.

- la **délivrance globalisée :**

  en renouvellement des dotations pour besoin urgent (au Québec : distribution au commun/réserve d'étage) :

  - Les médicaments sont délivrés sur la base d'une commande, globalement, pour plusieurs patients, sans transmission de l'ordonnance par le service de soins.
  - Le pharmacien établit la dotation des médicaments en stock dans les unités de soins (liste qualitative et quantitative des médicaments nécessaires au fonctionnement du service, permettant de faire face aux urgences médicales) en concertation avec le corps médical et le personnel de soins. Les quantités sont fixées pour une période donnée et tiennent compte des consommations et du rythme d'approvisionnement.
  - Le stock doit être régulièrement réapprovisionné et contrôlé après chaque utilisation. Le réapprovisionnement est réalisé par les préparateurs en pharmacie, à partir de bons de commandes remplis par le personnel infirmier. Périodiquement, un pharmacien contrôle les armoires à pharmacie des services.
  - Ce type de distribution présente de nombreux inconvénients et des risques d'erreurs :
    - pas de contrôle de l'ordonnance par le pharmacien ;
    - augmentation de la charge de travail des infirmiers ;
    - problèmes de péremption des médicaments…

Des modalités particulières de dispensation sont organisées :

- pour certains médicaments : stupéfiants ou spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants, médicaments dérivés du sang, cytotoxiques…
- pour des situations spécifiques telles que les urgences : constitution de coffrets d'urgence et de chariots de réanimation ; au Canada, dans de nombreux centres hospitaliers, des pharmaciens sont directement présents dans les unités d'urgence, de réanimation et de soins intensifs[13].

La dispensation nominative des médicaments en doses unitaires s'avère le système le plus sécuritaire pour le patient, le plus efficient et le plus économique. Elle est donc fortement recommandée. Le pharmacien doit privilégier un système de distribution qui minimise les transcriptions de l'ordonnance médicale et la manipulation des médicaments. L'utilisation de l'informatique pour la saisie des ordonnances et la production des documents servant à identifier les médicaments (étiquettes, profils pharmacologiques, plans de soins infirmiers et/ou pharmaceutiques) permettent de limiter les erreurs. Au CPN, la prescription et le dossier du patient sont totalement informatisés. Au CHUQ, seule la prescription est informatisée (transcription par les préparateurs en pharmacie de l'ordonnance manuscrite dans le dossier pharmaceutique informatisé).

1.2.3.3. TRANSPORT DES MÉDICAMENTS

Le transport des produits de santé de la pharmacie aux unités de soins (et des unités de soins vers la pharmacie) se fait dans des chariots ou des conteneurs clos, si possible scellés, en respectant les conditions de sécurité et d'hygiène, ainsi que le délai d'acheminement. La chaîne du froid doit être respectée pour les produits thermosensibles.

1.2.3.4. ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS

L'acte d'administration est réalisé le plus souvent par l'infirmier. L'infirmier n'assure pas l'administration de médicaments prescrits verbalement, sauf protocole daté, validé, signé par un médecin ou en cas d'urgence vitale. Il doit effectuer les reconstitutions des médicaments extemporanément, selon le résumé des caractéristiques du produit et les recommandations des pharmaciens, sauf si cette reconstitution est faite à la pharmacie (cytostatiques). Il doit vérifier l'absence de contre-indications de certaines pratiques telles que le broyage de comprimés, l'ouverture de gélules, la mise en suspension dans un liquide, grâce à des tableaux élaborés par le pharmacien. Il est recommandé de ne pas déconditionner les formes orales avant la présentation au patient. À tout moment, l'infirmier doit respecter les règles d'hygiène et de sécurité pour le patient et pour lui-même. Il convient d'enregistrer en temps réel toute administration de médicaments en utilisant le logiciel informatique et/ou le support de prescription papier.

Au Québec, le pharmacien intervient parfois directement au niveau de l'administration des médicaments au patient, lors d'interventions d'éducation thérapeutique :

- manipulation d'une pompe à insuline ou permettant l'administration d'antibiotiques,
- manipulation des systèmes d'injection d'insuline et adaptation des doses,
- manipulation des aérosols pour le traitement des asthmatiques,
- apprentissage de l'utilisation d'un pilulier…

1.2.4. FONCTIONS CLINIQUES (PHARMACIE CLINIQUE, SOINS PHARMACEUTIQUES)[1,2]

Les fonctions cliniques du pharmacien constituent ce que l'on appelle la Pharmacie Clinique (tableau 1), discipline née en Amérique du Nord dans les années 1960, et depuis peu les soins pharmaceutiques. Le rôle du pharmacien clinicien est d'assurer une utilisation sécuritaire, efficace et rationnelle des produits de santé, d'individualiser et d'optimiser la thérapeutique et de prévenir la pathologie iatrogène. En outre, le pharmacien réalise des activités d'évaluation et de recherche clinique et/ou économique portant sur les stratégies thérapeutiques, les produits de santé…

Tableau 1 – Activités de Pharmacie Clinique développées au CHUQ

Services centralisés (au niveau de l'hôpital)	**Services décentralisés** (en relation avec le patient, au sein des unités de soins)
▪ Évaluation de l'utilisation des médicaments* ▪ Comités médico-pharmaceutiques (Comité de pharmacologie, Comité de lutte à l'infection, Comité d'éthique…)* ▪ Formation des professionnels de santé* ▪ Information sur le médicament* ▪ Pharmacovigilance*, toxicovigilance* ▪ Programme de déclaration et de prévention des erreurs de médication* ▪ Recherche, essais cliniques	▪ Historique médicamenteux à l'admission ▪ Gestion de effets indésirables ▪ Consultation et surveillance pharmacocinétiques ▪ Évaluation et surveillance des pharmacothérapies, suivi thérapeutique des patients (surveillance des effets indésirables médicamenteux, évaluation des interactions…) ▪ Management de protocoles thérapeutiques ▪ Participation à l'équipe de nutrition parentérale ▪ Participation aux activités de l'équipe d'intervention rapide (réanimation) ▪ Consultation sur les médicaments ou la médication : conseil/éducation du patient pendant l'hospitalisation ou à la sortie de l'hôpital ▪ Participation aux visites/tournées médicales ▪ Services cliniques spécifiques (intégration à l'équipe multidisciplinaire) ▪ A la sortie : résumé du traitement instauré, communication avec le pharmacien d'officine, éducation du patient

* Activités de Pharmacie Clinique aussi développées au CPN (+ activités réalisées au sein du service de pharmacie : gestion des effets indésirables, pharmacocinétique, analyse pharmaceutique de l'ordonnance)

Le concept de soins pharmaceutiques (*Pharmaceutical Care*) est apparu aux États-Unis dans les années 1990[2,7,9] et est très utilisé en Amérique du Nord, mais tarde à se mettre en place en France. C'est un modèle de pratique de la pharmacie centré sur le patient, orienté vers les résultats et concerté avec les autres prestataires de soins. Il vise à promouvoir la santé, prévenir la maladie ainsi

qu'initier, suivre et évaluer les traitements médicamenteux afin d'en assurer l'efficacité et la sécurité[9]. Les soins pharmaceutiques sont constitués par l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer au patient afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative[2]. La prestation des soins pharmaceutiques est un processus cognitif, applicable tant à l'hôpital qu'à l'officine. La démarche appliquée pour réaliser les soins pharmaceutiques est celle enseignée aux étudiants en pharmacie du Québec (tableau 2). Elle permet une approche structurée dans l'évaluation et le suivi du patient. Elle est largement mise en application dans les établissements de santé au Québec et, depuis peu, dans certains hôpitaux français comme à Grenoble[10].

Tableau 2 - Méthode canadienne de soins pharmaceutiques inspirée du modèle états-unien[2,7,9,10]

- **Étape 1 : ÉTABLIR UNE RELATION DE CONFIANCE AVEC LE PATIENT**

  Préambule à la consultation pharmaceutique.

- **Étape 2 : OBTENIR ET ORGANISER LES INFORMATIONS**

  Recueillir les renseignements pertinents et en faire la synthèse.

- **Étape 3 : ÉVALUER LES INFORMATIONS**

  Dresser la liste des problèmes, réels ou potentiels, liés aux médicaments (PRP) et les classer.

- **Étape 4 : ÉLABORER LE PLAN DE SOINS PHARMACEUTIQUES**

  Assurer l'usage approprié des médicaments.
  Déterminer les objectifs pharmacothérapeutiques et cliniques à atteindre.

- **Étape 5 : METTRE EN APPLICATION LE PLAN DE SOINS PHARMACEUTIQUES**

  Ajuster la pharmacothérapie (introduction/cessation d'un ou plusieurs médicaments, adaptation de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, des doses, de la voie d'administration).
  Résoudre les problèmes existants et prévenir les problèmes potentiels.
  Planifier le suivi des indicateurs d'efficacité et d'innocuité.
  Réduire les barrières à l'adhésion au traitement (aides pour améliorer l'observance).

- **Étape 6 : RÉÉVALUER ET ASSURER LE SUIVI DU PLAN DE SOINS PHARMACEUTIQUES**

  Surveiller la thérapie médicamenteuse et l'atteinte des objectifs pharmacothérapeutiques et, si besoin, entreprendre des actions correctrices.

En Amérique du Nord, le pharmacien hospitalier est plus proche du malade, il est en contact direct avec lui[11]. La délégation aux assistants-technique en pharmacie ATP (préparateurs en pharmacie) permet de libérer le pharmacien d'une grande part des tâches techniques et administratives[11-13]. Au Canada, les ATP ont de plus en plus de responsabilités dans la préparation et l'administration des médicaments, pour permettre aux pharmaciens de se libérer pour des activités cliniques centrées sur le patient[12]. Depuis quelques années, on observe une évolution de la pharmacie hospitalière à cause de la pénurie des pharmaciens[11]. Actuellement, le temps pharmacien accordé aux services cliniques en établissement de santé avoisine les 45 % **au Canada**, soit 1 pharmacien pour 24 patients au Canada et 1 pharmacien pour 28 patients au Québec[11]. La percée des pharmaciens est notamment attribuable à la mise en application du concept de soins pharmaceutiques au début des années 1990, aux changements apportés à la formation qui font de la pharmacothérapie appliquée une priorité et aux analyses comparatives menées avec d'autres établissements d'Amérique du Nord[14,15].

En France, les services de pharmacie décentralisés sont rares et le nombre de pharmaciens hospitaliers est très inférieur à celui qu'on peut observer au Canada (tableau 3).

Tableau 3 – Comparaison du nombre de pharmaciens hospitaliers en France et au Québec (chiffres 2007-2008)

	Etablissement de santé	Nombre de lits	Nombre de pharmaciens
En France	CPN (hôpital psychiatrique)	Environ 460	2
	CHU Nancy (centre hospitalier universitaire)	Environ 1900	24
Au Québec	Centre Robert-Giffard (hôpital psychiatrique)	Environ 675	21
	CHUQ Québec (centre hospitalier universitaire)	Environ 1075	98

Pour prodiguer des soins pharmaceutiques, le pharmacien doit obtenir des renseignements pour évaluer les besoins pharmacothérapeutiques de son patient et en faire la synthèse : informations du patient relatives à son profil médicamenteux, ainsi qu'à son profil fonctionnel et psychosocial. L. Weed a proposé une méthode résumée par l'acronyme **SOAP** (tableau 4), qui permet, en partant d'un recueil d'informations, de détecter des problèmes, de les évaluer, de décider, puis de planifier des interventions. Cette méthode pédagogique est largement enseignée en Amérique du Nord. La note au dossier du patient peut prendre la forme de note SOAP[10]. Elle sera utilisée tout au long de cet exposé.

Tableau 4 – Méthode SOAP[10]

- ***S**ubjective* pour les éléments subjectifs
  (motif de consultation, informations apportées par le patient ou son entourage, symptômes, plaintes…).
- ***O**bjective* pour les éléments objectifs
  (données issues de l'observation du praticien, de l'examen clinique ou d'examens complémentaires, renseignements d'interrogatoire, historique médicamenteux, observations pharmaceutiques, analyse du dossier médical…).
- ***A**ssessment :* analyse du problème
  (à partir des données collectées, des connaissances, de l'expérience, des référentiels, des données bibliographiques…).
- ***P**lanification,* suggestions thérapeutiques
  (prescription, projet, plan d'action, plan de surveillance, suivi, enseignement au patient).

Afin d'assurer l'utilisation optimale des médicaments, de maintenir ou rétablir la santé, le pharmacien doit détecter, résoudre et prévenir les **problèmes reliés à la pharmacothérapie[2]** (PRP, annexes 3 à 5). Il met en place un projet thérapeutique personnalisé, en proposant une solution adaptée à la situation et au patient. Il collige les renseignements pertinents concernant le patient, à l'aide d'outils, de fiches de recueil de données[2] :

- formulaire d'**histoire pharmacothérapeutique** (annexe 6)[2],
- plan de **soins pharmaceutiques** (annexe 7)[15],
- fiche de **suivi pharmaceutique** (annexe 8)[15],
- fiches d'évaluation et d'optimisation de la pharmacothérapie en **gériatrie** (annexe 9)[16].

Pour chaque problème de santé du patient, le pharmacien doit établir un plan de soins pharmaceutiques (annexe 7), c'est-à-dire[2,16,17] :

► établir un objectif pharmacothérapeutique :

fixer un objectif thérapeutique (résultat clinique)[7] raisonnable, mesurable/observable :

- La guérison de la maladie
- L'élimination ou l'atténuation des symptômes
- L'arrêt ou le ralentissement de la progression d'une maladie
- La prévention d'une maladie
- La normalisation des paramètres de laboratoire
- L'aide au diagnostic

► évaluer le caractère d'urgence de la situation et déterminer les problèmes prioritaires :

les problèmes de santé peuvent être abordés selon l'ordre de priorités suivant :

1. Problèmes menant à la consultation ou à l'hospitalisation
2. Problèmes causant une détérioration récente de l'autonomie fonctionnelle
3. Problèmes causant des symptômes dérangeants pour le patient et/ou son entourage
4. Mesures de prévention permettant d'éviter les complications des problèmes de santé

► évaluer les solutions possibles (pharmacologiques ou non) pour atteindre l'objectif fixé ;

► choisir la meilleure solution pharmacothérapeutique,

en tenant compte des risques et bénéfices : identifier le traitement en utilisant, au besoin, les données des études de bioéquivalence, de biodisponibilité, de pharmacoéconomie et des soins médicaux fondés sur les preuves (*evidence-based medicine*) ;

► individualiser le schéma posologique et ajuster la pharmacothérapie (avec le médecin) :

vérifier la dose, la fréquence et la voie d'administration, la forme pharmaceutique et l'emballage en fonction des caractéristiques du patient, de la maladie et des recommandations de pratique ;

► **établir un échéancier pour chaque objectif thérapeutique et élaborer un plan de surveillance du traitement :**

déterminer des éléments de suivi permettant de vérifier l'efficacité, la fidélité et la toxicité du traitement, réévaluer ou modifier le plan de soins si besoin, prévoir un suivi régulier du patient ;

► **expliquer le plan de soins au patient**, vérifier sa compréhension et le responsabiliser face au traitement ;

► **suggérer l'utilisation d'outils facilitant l'usage approprié des médicaments** (pilulier hebdomadaire…) ;

► **référer**, si besoin, au médecin, à un autre professionnel de santé, à un groupe de soutien, aux différentes ressources qui permettent d'assurer soutien et continuité des soins.

L'accueil du pharmacien dans les unités de soins est rarement enthousiaste d'emblée, mais une fois preuve faite de son utilité et de ses compétences, son intégration dans l'équipe satisfait tous les intervenants. L'acceptation est d'autant plus grande si le pharmacien est présent quotidiennement dans le service car cela lui permet d'intervenir auprès du prescripteur de façon concomitante à la prescription plutôt qu'*a posteriori* via les logiciels de prescription ou par téléphone. Développer des activités de Pharmacie Clinique est une opportunité de recentrer le rôle de chacun, de développer la mise en commun des compétences et de revaloriser l'expertise du pharmacien sur le médicament au profit du patient[14]. Le pharmacien joue un rôle proactif dans des situations cliniques spécifiques où le risque d'événements iatrogéniques est particulièrement élevé, c'est-à-dire qu'il intervient au moment où une décision de traitement est prise[18]. Ceci a été démontré aux Etats-Unis et au Canada[15,18] pour des patients admis en **médecine interne**, aux **soins intensifs**[19], en **gériatrie**[16,17], aux **urgences**[13,20], en **oncologie**, en **soins palliatifs-traitement de la douleur**, en **psychiatrie**, en **pédiatrie**, en **néonatologie**, en **gynécologie-obstétrique**, en **infectiologie**, en **néphrologie-dialyse rénale**, en **transplantation**, en **soins cardiovasculaires**, en **allergologie**, en **chirurgie**, en **neurologie**, en **réadaptation**, ou encore sous **anticoagulants**, sous **insuline** ou recevant des **médicaments nécessitant un monitoring thérapeutique.**

L'impact des services de pharmacie clinique peut être évalué[18] par :

- des mesures directes relatives au service fourni :
  - propriétés des interventions : type d'interventions pharmaceutiques, importance clinique, acceptation par le corps médical, charge de travail…
- des mesures de conséquences de l'implantation des services de pharmacie clinique :
  - mesures cliniques (efficacité des traitements, effets secondaires, morbidité, mortalité, durée de séjour, compliance du patient…),
  - mesures économiques (coûts pharmaceutiques, coûts hospitaliers, coûts indirects…),
  - mesures humaines (qualité de vie, satisfaction des patients et des professionnels…).

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a pour objectif la promotion de la Pharmacie Clinique par des moyens de formation et d'information. Elle existe depuis 1983, mais tarde à prendre réellement l'ampleur qu'elle devrait, tant dans la formation des étudiants en pharmacie que dans la pratique quotidienne des pharmaciens[14]. Le tableau 5 présente les facteurs favorisants de développement de la Pharmacie Clinique en France et les obstacles rencontrés. Il semble que la méconnaissance de cette discipline par les professionnels de santé et le manque de temps lié au nombre trop faible de pharmaciens soit le frein essentiel à ce développement. Il est important d'optimiser le système de distribution des médicaments, la gestion et l'organisation afin de libérer du temps pour les activités cliniques.

Tableau 5 – Potentiel de développement futur de la Pharmacie Clinique en France[14,18]

Facteurs favorisants	Obstacles au développement de la pharmacie clinique
• Volonté politique d'améliorer la qualité et la sécurité d'utilisation des médicaments • Changement de politique de financement des médicaments (forfaitarisation) et volonté de diminuer le coût des soins de santé, de faire des économies • Informatisation des prescriptions, automatisation du circuit du médicament • Développement de la spécialisation des pharmaciens • Développement d'outils (outils d'aide en ligne…) • Diminution de médecins dans les établissements publics • Recentrage du rôle de chacun (médecin : diagnostic ; pharmacien : spécialiste du médicament) et meilleure compréhension des activités respectives • Collaboration, coordination thérapeutique où chacun garde sa spécificité/compétence • Impact sur la clinique (erreurs médicamenteuses, effets indésirables, morbidité, mortalité) et bénéfices économiques démontrés surtout en Amérique du Nord	• Manque de temps, de moyens et d'effectifs (pharmaciens cliniciens) • Problèmes d'acceptation de la part du corps médical • Formation universitaire insuffisante/inappropriée (quoique… dans les facultés de pharmacie françaises sont enseignées des matières telles que : pharmacie clinique, étude de cas cliniques, pharmacologie, toxicologie clinique, sémiologie, infectiologie clinique, pharmacoéconomie, épidémiologie, enseignements coordonnés, communication… + stage d'une année dans un hôpital) • Formation pratique en clinique insuffisante

La SFPC s'est engagée dans une réflexion sur la standardisation et la valorisation des activités de Pharmacie Clinique et a élaboré un **outil de recueil et de codification des interventions pharmaceutiques** pour la pratique quotidienne[8,21]. C'est la **classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse ou problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)** proposée par Strand et al., en 1990, qui a permis de définir la première typologie des interventions. Hepler et Stand ont défini les problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP ou DRP, *drug-related problems*) comme « tout préjudice au patient en relation avec son traitement médicamenteux, et qui interfère ou pourrait interférer avec les objectifs thérapeutiques »[22]. De nombreux pays ont modifié[21] la typologie des PRP, notamment Mallet (Canada), Weidle (Etats-Unis) et la SPFC en France[7,8,21]. Les PRP sont de trois types (annexes 3 et 4) : liés au besoin de médicaments de la part du patient, liés à l'efficacité ou liés à la sécurité.

1.2.5. FONCTION D'INFORMATION, DE COMMUNICATION ET DE FORMATION

Le pharmacien hospitalier a de nombreuses missions d'information (verbale et écrite), de communication, de collaboration et de formation vis-à-vis du personnel de l'établissement, des étudiants et des patients. Il participe à de nombreuses réunions, commissions... Il répond à des questions d'ordre scientifique, thérapeutique, technique, réglementaire, administratif, budgétaire ou économique. Ces fonctions d'information entrent plus ou moins directement dans le cadre de la Pharmacie Clinique. De plus, le pharmacien doit assurer la continuité des soins et services pharmaceutiques pour l'usager entre les différents partenaires (lien ville-hôpital). Il entretient des relations extra-hospitalières avec les pharmaciens d'officine, patients ambulatoires, associations humanitaires, organismes de tutelle, partenaires sociaux, laboratoires pharmaceutiques…

Le pharmacien doit savoir où chercher l'information, comment l'interpréter, l'utiliser sur le plan clinique et la diffuser correctement. Il a un rôle d'information et de formation, dans le but de promouvoir l'usage rationnel des médicaments. Il recueille, diffuse et archive les informations relatives aux vigilances ou aux recherches cliniques et biomédicales, mène ou participe aux actions d'information sur les effets iatrogènes des thérapeutiques, informe sur le suivi des dépenses, participe à des enquêtes pharmacoéconomiques et/ou pharmaco-épidémiologiques… Il peut aussi réaliser les activités suivantes :

- présentation d'un cours, d'une conférence ou d'un cas clinique, rédaction d'un article ;
- participation à un programme de dépistage ou de surveillance d'un problème de santé ;
- évaluation et présentation d'un article/document (commentaires d'article)…

Le pharmacien répond à des demandes d'informations sur des produits de santé, rédige et diffuse différents documents :

- le **livret du médicament** (formulaire des produits disponibles à la PUI) ;
- des **lettres internes**, aussi appelées **Bulletins d'Informations Pharmaceutiques** (BIP), qui suivent l'actualité, donnent des renseignements d'ordre général, notamment sur des nouveaux produits, sur une classe thérapeutique, une catégorie de dispositifs médicaux, une pathologie, donnent des conseils en nutrition et santé publique, informent sur la pharmacovigilance et le retrait de médicaments, rappellent des règles ou procédures internes de fonctionnement… ;
- des **recommandations pour le bon usage des produits pharmaceutiques**, des **fiches sur un médicament**, des **protocoles** de traitement ;
- des **rapports d'activité**, des **tableaux de bord budgétaires**, des **études d'évaluation** ;
- des informations sous forme d'**opinion pharmaceutique** ou **avis pharmaceutique** lors de l'analyse de l'ordonnance, adressées au médecin sous forme de document papier ou via le logiciel informatique de prescription ;
- de **fiches-conseils** destinées aux patients et/ou à leur entourage…

Plusieurs méthodes d'efficacité variable existent pour diffuser de l'information et influencer la prescription des médicaments par les médecins[23] :

- Distribution d'information écrite (version électronique et/ou papier), formations individuelle ou en groupe, leader d'opinion, services pharmaceutiques, formulaire thérapeutique, aide-mémoire au moment de prescrire (en format de poche et/ou électronique), audit/rétroaction ;
- Les interventions les moins efficaces sont la formation en groupe, la distribution d'information écrite (une faible proportion des documents transmis sont lus), lorsque celles-ci sont utilisées seules.
- Les interventions les plus efficaces sont l'utilisation d'aide-mémoire et la formation individuelle (visites personnelles, rencontres en petits groupes, communications courtes et précises).
- La multiplication des stratégies s'avère plus efficace que les interventions ponctuelles.
- Les documents, pour être pleinement efficaces, ne doivent pas être utilisés seuls, il faut de préférence leur associer une autre méthode de transfert des connaissances. L'utilisation d'aide-mémoire semble utile pour accompagner la diffusion de matériel éducatif afin d'en augmenter l'impact. Il paraît judicieux de combiner l'intervention avec des moyens assurant la visibilité : affiches, notes de rappel (papier/électroniques), résultats d'audit…

Le pharmacien doit faire une analyse critique des données de la littérature médicale et être capable :

- d'identifier et d'utiliser des sources d'informations valides et pertinentes pour répondre à des questions d'ordre pharmacothérapeutique ;
- d'évaluer la qualité de l'information pharmacothérapeutique ;
- de synthétiser les données ;
- d'adapter les éléments théoriques à un contexte clinique ;
- de maintenir à jour la documentation ;
- de promouvoir le bon usage des médicaments par des activités d'enseignement destinées
    - aux patients hospitalisés, ainsi qu'aux patients ambulatoires ou qui retournent à domicile (éducation thérapeutique, enseignement individuel ou en groupe) ;
    - aux internes en pharmacie, aux étudiants en pharmacie et aux apprentis préparateurs en pharmacie, qu'il supervise et évalue ;
    - aux médecins, au personnel infirmier, ainsi qu'aux étudiants-stagiaires ;
    - aux autres membres de la pharmacie (formation continue, activités de perfectionnement, améliorations des pratiques professionnelles).

1.2.6. FONCTIONS D'ASSURANCE QUALITÉ ET D'HYGIÈNE, PARTICIPATION AUX VIGILANCES SANITAIRES

Dans leurs activités quotidiennes, les pharmaciens travaillent à identifier, prévenir et résoudre différents problèmes liés à l'utilisation des médicaments. Leurs actions visent à optimiser les traitements des patients. Malheureusement, leurs activités se produisent souvent dans l'ombre, car on ne les recense pas, par manque de temps ou parce qu'on n'en voit pas la pertinence[15]. Le pharmacien assure la surveillance du patient et du circuit du médicament (surveillance thérapeutique du patient, surveillance des risques infectieux, effets indésirables et erreurs médicamenteuses) et participe à la politique qualité de l'établissement de santé. Il a la responsabilité de développer des activités d'évaluation de la qualité des actes pharmaceutiques, d'appréciation de la qualité des services, et de gestion des risques, qui favorisent l'utilisation optimale, sûre et efficace des médicaments. Le pilotage du circuit du médicament est réalisé par la COMEDIMS (démarche qualité liée à la prescription, la dispensation et l'administration des produits pharmaceutiques), qui en fixe les objectifs prioritaires, dont la prévention et la surveillance des événements indésirables évitables.

1.2.6.1. ASSURANCE QUALITÉ

L'assurance de la qualité regroupe l'ensemble des actions nécessaires pour donner la confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité. C'est aussi bien une vérification du résultat prévu qu'une démarche préventive des dysfonctionnements éventuels. Il existe cinq piliers principaux de la Qualité :

- définir les besoins (enquêtes de satisfaction) ;
- formaliser l'existant (manuel qualité, procédures, fiches de poste, de fonction…) ;
- améliorer en permanence l'existant (déclaration d'incidents, analyses de risque) ;
- vérifier l'application (audits internes, indicateurs) ;
- offrir une formation continue à chaque collaborateur pour améliorer le niveau de compétence.

La documentation est un outil de transmission et de conservation (archivage) de l'information essentiel à la gestion de la qualité. Le pharmacien développe et applique des politiques et procédures quant à la préparation, la distribution, l'administration et l'utilisation des médicaments. Il met donc en place un système qualité du circuit du médicament qui comprend :

- des outils d'optimisation de la prescription, de la dispensation et de l'administration ;
- des techniques de préparation et de dispensation des produits de santé ;
- des méthodes, des instructions, des fiches de poste, des fiches de fonction, des fiches techniques, des modes opératoires ;
- des protocoles, des procédures (règle écrite d'organisation, manière spécifiée d'accomplir une activité : qui fait quoi, où, quand, comment, pourquoi ?), des guides et d'autres documents ;
- des textes réglementaires, des recommandations professionnelles ;
- un système de traçabilité.

1.2.6.2. HYGIÈNE

Le pharmacien est membre du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), participe à toutes les actions d'hygiène hospitalière et à l'élaboration des protocoles en matière d'hygiène (enquêtes de prévalence et d'incidence des infections nosocomiales, analyse des résultats collectés,

suivi annuel de la consommation des antibiotiques, définition d'une politique d'antibiothérapie, contrôles d'hygiène, analyses toxicologiques, environnementales…). Le programme de lutte contre le risque infectieux comporte des recommandations sur le bon usage des anti-infectieux en vue de maîtriser la résistance bactérienne. L'organisation de la prévention et de la lutte contre les infections nosocomiales passe aussi par la surveillance d'indicateurs.

L'hygiène a deux objectifs essentiels :

- prévenir les infections nosocomiales, en réduire l'incidence et la gravité ;
- prévenir les effets délétères sur l'environnement, notamment sur l'écosystème bactérien.

Le risque infectieux lié à l'environnement doit être maîtrisé : traçabilité des différentes étapes, surveillance microbiologique (air, locaux, surfaces, eau…), nettoyage/désinfection des locaux et dispositifs médicaux, entretien/maintenance des équipements, système d'assurance de la qualité en stérilisation, procédure d'élimination des déchets de soins à risque infectieux et produits pharmaceutiques... Le pharmacien met aussi en place des procédures pour prévenir et maîtriser les risques infectieux pour le personnel et le patient.

1.2.6.3. GESTION DES RISQUES ET VIGILANCES SANITAIRES

La gestion des risques comporte des objectifs à atteindre et des actions à mener en matière de prévention et de maîtrise des risques, de sensibilisation, d'information, de traçabilité, de formation et d'évaluation du programme. La gestion des risques comprend plusieurs étapes :

- l'identification des risques,
- l'analyse des risques,
- la hiérarchisation des risques,
- l'élaboration et la mise en œuvre de plans d'action,
- le suivi et l'élaboration des plans d'action.

GESTION DES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

Le pharmacien joue un grand rôle dans la détection et la prévention des problèmes et erreurs liés au circuit du médicament. La déclaration d'incidents devient alors un outil précieux pour améliorer les différentes étapes du circuit[24] : formulaire de « Déclaration d'erreur médicamenteuse » (annexe 10), caractérisation de l'erreur médicamenteuse (annexe 11 : caractéristiques, types, causes)[25]. La REMED (Revue des Erreurs liées au Médicament Et Dispositif associé) est une méthode d'amélioration de la qualité des soins et de prévention du risque iatrogène médicamenteux. L'objectif est d'analyser les erreurs médicamenteuses et leurs conséquences éventuelles chez le malade afin de mettre en place des actions évitant leur réapparition[25].

GESTION DES VIGILANCES SANITAIRES

Les programmes de vigilances visent à enregistrer et traiter les effets indésirables dus à l'utilisation des produits à usage humain après leur mise sur le marché. Les vigilances sont des composantes de l'appréciation de la qualité (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, hémovigilance, pharmacodépendance). La pharmacovigilance constitue l'ensemble des techniques d'identification, de surveillance, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ayant une AMM ou une ATU.

Dans certains cas, la déclaration est obligatoire (effets indésirables graves ou inattendus) : tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé doit en faire la déclaration à l'autorité administrative compétente.

Le pharmacien peut être correspondant local en charge d'une ou plusieurs vigilances et :

- doit informer et sensibiliser les utilisateurs à la notification des incidents ;
- peut être amené à suspendre l'utilisation d'un produit, retirer un ou plusieurs lots ou un article et à choisir un moyen de substitution ;
- participe à la mise en place de protocoles de vigilance et de procédures de déclaration au sein de l'établissement ;
- met à disposition des services des fiches de déclaration adaptées aux vigilances, avant communication aux autorités (annexe 12) ;
- peut faire des recommandations d'utilisation ;
- réceptionne, diffuse et archive les informations réglementaires (courrier interne, email, télécopie).

En Amérique du Nord, l'algorithme de Naranjo[26] (annexe 13) est utilisé systématiquement pour l'évaluation de l'imputabilité (analyse, cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable).

1.2.6.4. ÉVALUATION DU CIRCUIT DU MÉDICAMENT ET DE L'ASSURANCE DE LA QUALITÉ

Une évaluation correcte de l'efficacité du circuit des médicaments doit être basée sur la détection et la comptabilisation des erreurs médicamenteuses au cours des différentes étapes de ce circuit, afin de vérifier la concordance entre les médicaments prescrits, les médicaments préparés et les médicaments administrés au patient. Une évaluation est destinée à identifier des dysfonctionnements dans la délivrance des soins, à concevoir des mesures correctives et préventives, à réaliser un suivi pour vérifier les résultats de ces mesures. Des indicateurs sont utilisés (indicateurs de structure, de ressources, de bonnes pratiques, de résultats, de formation, état de santé, plaintes des patients…). Il existe différents types d'étude et de méthodes de mesure : traçabilité systématique, système de surveillance, étude rétrospective ou prospective, observation d'un geste, consultation de dossiers, interview, questionnaire… Cette évaluation peut être réalisée par un intervenant interne ou externe au service pharmacie et doit être faite systématiquement dans les services de soins.

1.2.7. RECHERCHE

Le pharmacien peut éventuellement participer aux essais cliniques et aux activités de recherche (fondamentale, clinique, évaluative, épidémiologique, qualitative, pharmacoéconomique) :

- évaluation des protocoles d'investigation clinique (intérêt, innocuité...) et des coûts associés ;
- participation à des comités, rencontre avec les investigateurs et les auditeurs ;
- participation à la rédaction des protocoles de recherche clinique, préparation des résumés d'information relatifs aux protocoles d'études cliniques et aux médicaments à l'étude ainsi que des outils de travail spécifiques à chaque étude (feuilles de collecte de données, chartes pour le calcul des doses, listes de randomisation, hypothèse de recherche, objectif…) ;
- gestion et distribution des médicaments de recherche, gestion des réactions indésirables ;
- participation au monitorage des patients et aux ajustements de traitements ;
- collecte de données selon le protocole d'investigation ;
- participation à la publication des résultats.

2. INTERVENTIONS CLINIQUES DU PHARMACIEN EN HOPITAL/SERVICE PSYCHIATRIQUE AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ (MÉDECINS, PHARMACIENS, INFIRMIERS)

La gestion thérapeutique tend à :

- favoriser une **utilisation optimale des médicaments** en terme d'efficacité, d'innocuité et de coût en priorisant la qualité dans la dispensation des soins et la communication de l'information, afin d'améliorer la santé des usagers ;
- rationaliser le **coût** de la pharmacothérapie et réduire les dépenses des soins de santé ;
- développer des **outils cliniques** (aides à la prescription, à l'administration et au suivi thérapeutique : recommandations de prescription/administration, protocoles thérapeutiques) : le département de pharmacie prépare, en collaboration avec les services cliniques, et présente, en COMEDIMS ou dans d'autres commissions, des documents standard comprenant la posologie, l'administration, les indications thérapeutiques, la durée de traitement, la sélection des patients, l'évaluation des facteurs de risque, le monitorage…
- appliquer un **processus d'évaluation** de l'utilisation des médicaments, axé sur un médicament, une classe thérapeutique ou sur le traitement d'une maladie[27] incluant :
    - o des analyses descriptives, des revues d'utilisation des médicaments (RUM),
    - o des profils de consommation de médicaments exprimés sous forme de ratios,
    - o des données de pharmacovigilance.

Le pharmacien clinicien intervient auprès des professionnels de santé à différents niveaux, lors du choix et de l'adaptation du traitement :

- interventions pharmaceutiques **en amont** de la prescription/administration (anticipation) : mesures de prévention, diminuant la probabilité d'occurrence des erreurs médicamenteuses par une organisation des activités prenant en compte le risque d'erreur et par la formation des professionnels de santé ;
- interventions pharmaceutiques **lors** de la prescription/administration, du suivi thérapeutique : mesures de détection et d'interception, diminuant la probabilité d'occurrence des conséquences d'une erreur médicamenteuse ;
- interventions pharmaceutiques **après** la prescription/administration : processus de récupération, d'évaluation et d'aide à la prévention de nouveaux problèmes.

2.1. EXEMPLES D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES EN AMONT DE LA PRESCRIPTION ET DE L'ADMINISTRATION DES PRODUITS DE SANTE

2.1.1. INFORMATION PHARMACEUTIQUE : RÉPONSE À UNE QUESTION D'ORDRE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE

Le pharmacien répond régulièrement à des demandes d'information pharmacothérapeutique variées provenant de différents professionnels de santé. Il doit procurer une réponse objective, claire, précise, adaptée à la situation et au demandeur, dans les délais requis. Certaines activités, telles que la réponse à une question pharmacothérapeutique, mais aussi la préparation d'un cours ou d'une

conférence ou l'évaluation d'un médicament, demandent une revue critique des meilleures données disponibles. De nombreuses sources doivent être consultées pour obtenir la majorité des données pertinentes. Une analyse critique de la documentation, une capacité d'adapter les éléments théoriques à un contexte clinique et un esprit de synthèse sont des habilités requises. Il faut être particulièrement attentif au degré d'actualisation des données, à leur origine, à leur indépendance, leur validité et l'état des consensus ou des contradictions selon les sources.

Le pharmacien prépare des documents à l'aide d'une documentation scientifique appropriée :

- dictionnaires et bases de données sur les médicaments (en France : Vidal[28], Dorosz[29], Thériaque[30], Martindale[31], Trissel[32] ; au Québec : CPS[33], BDPP[34], Martindale[31], Trissel[32]…) ;
- guides thérapeutiques, sites Internet dédiés à la santé ;
- revues professionnelles, périodiques en ligne ;
- documentation de l'industrie pharmaceutique (par le biais des représentants pour les indications approuvées ou de l'information médicale pour les indications non approuvées) ;
- avis de la commission de transparence ;
- bases de données informatisées avec des résumés d'articles permettant une revue systématique de la littérature et des lignes directrices existantes (PubMed[35], Embase, Cochrane Library[36]), l'utilisation d'un logiciel pour la gestion des références peut être utile ;
- bases de données des études en cours ou terminées (ClinicalTrials.gov, International Standard Randomised Controlled Trials Number ISRCTN) ;
- contact avec les pharmaciens qui assurent une permanence téléphonique au sein d'un centre d'information sur le médicament (CIM), d'un centre régional de pharmacovigilance (CRPV), d'un centre antipoison (CAP) ou d'un centre de toxicovigilance…

Les bulletins locaux d'informations pharmaceutiques, ciblés, synthétiques, adaptés à l'activité de l'hôpital, ont l'avantage de permettre aux praticiens d'en prendre connaissance au moment qui leur convient. Cependant, ces outils ne modifieront probablement pas les habitudes de prescription s'ils ne sont pas accompagnés d'une méthode d'enseignement plus interactive. Aussi bien au Québec qu'en France, le formulaire thérapeutique, les évaluations, les protocoles de traitement, les lignes directrices et d'autres documents sont publiés sur l'intranet de l'établissement, ce qui rend l'information accessible à tout moment à tous les cliniciens. Certains documents se trouvent sur le site Internet de l'établissement de santé[37,38,39]. En matière de diagnostic, les ouvrages de référence en santé mentale sont le DSM-IV[40] et la CIM-10[41]. Tout au long de la thèse, nous trouverons des exemples de documents d'informations édités par les pharmaciens.

Exemple CPN : Fiche de « Demande de renseignements »

Le traitement d'une réponse à une question suit un processus méthodologique dont les étapes successives sont préétablies sur une fiche-type de demande d'information pharmaceutique permettant d'enregistrer l'ensemble des éléments liés à la question, à la démarche documentaire entreprise et à la réponse fournie. Cette fiche est obligatoirement archivée, accompagnée des pièces utiles (références, articles). Elle peut faire l'objet d'une exploitation secondaire, destinée à fournir les indicateurs de mesure principaux de cette activité (nombre de questions, origines et natures des demandes…). Les questions peuvent être classées par catégories, idéalement dans une base de données. Selon le contexte, la réponse pourra être communiquée verbalement et/ou par écrit, dans un délai relativement court, après une recherche d'informations et une analyse de la documentation scientifique sur le sujet.

Pharmacie C.P.N. - LAXOU	DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS		
Réf. : PHISUP116	Version 01	Date d'application : 23/03/06 Date de fin d'application : _ _ / _ _ / _ _	Page : 1/2

Question n°

MOTS CLES

Date	Heure	Nom de la personne qui appelle UF Téléphone	Statut
26/02/2009	16h		Psychiatre

Réponse demandée
1 immédiatement
2 le lendemain
3 plus long (spécifier)
4 le jour même
5 moins d'une semaine

QUESTION

Personne âgée de 99 ans (antécédents cardiovasculaires) présentant une démence très avancée avec des troubles du comportement. Elle est très agitée et refuse toute prise orale.
Quelle est la stratégie thérapeutique à mettre en place ?

Reçue par :
Mademoiselle MANGIN, pharmacien au CPN

Renseignements concernant le patient

Nom : Age : Poids : Sexe : Service :

Renseignements médicaux (état rénal, hépatique, cardiaque...) Traitement :

Grossesse

Renseignements divers (biologiques, monitoring...) :

Réponse donnée par	Contrôlée par	Date	Heure	Délai	Raison du délai	Temps passé

Demandé par
1 - Praticien
2 - Attaché
3 - Interne en psychiatrie
4 - Interne en médecine générale
5 - Cadre de santé
6 - Infirmier
7 - AS
8 - ASH

Type d'information
1 - Stock approvisionnement
2 - Administration/dosage
3 - Effets indésirables
4 - Choix d'une thérapeutique/indication
5 - C.I.
6 - Interaction
7 - Pharmaceutique/galénique
8 - Pharmacologie/pharmacocinétique
9 - Toxicité/intoxication
10 - Autre (spécifier) :

Sources utilisées
1 - Dossier technique LP
2 - Appel tel au LP
3 - Banque de données informatiques
4 - Martindale
5 - Vidal
6 - Livre pharmaceutique
7 - Revue
8 - Centre de pharmacovigilance
9 - ou d'informations pharmaceutiques
10 - Autre (spécifier) :

Pharmacie C.P.N. - LAXOU	DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS		
Réf. : PHISUP116	Version 01	Date d'application : 23/03/06 Date de fin d'application : _ _ / _ _ / _ _	Page : 2/2

SOURCES

Vidal
Thériaque
Articles joints

REPONSES

■ Anticholinestérasiques et mémantine : amélioration des troubles du comportement dans le cadre de démences de type Alzheimer, mais prudence (ECG recommandé) chez les sujets présentant une maladie du nœud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire). Exemples : Exelon® patch, Aricept® orodispersible.

■ Antidépresseurs ISRS : indiqués en cas de troubles dépressifs, de comportements d'agitation, de désinhibition, d'anxiété et d'irritabilité.

■ Neuroleptiques : tiapride (seule molécule à avoir l'AMM spécifique pour l'agitation chez le sujet âgé).

■ AP2G à faible posologie pendant une courte durée et bien cadrée (15 jours maximum).

■ Thymorégulateurs : carbamazépine ou valpromide.

CONCLUSION

On peut utiliser du tiapride injectable dans les phases aiguës.
Traitement de fond spécifique des démences : Exelon® dispositif transdermique ou Aricept® orodispersible.

Exemple CPN : Documents concernant la pharmacie et les thérapeutiques disponibles sur l'intranet de l'établissement

- **Documents**
  - Livret du médicament
  - Guide d'antibiothérapie
  - Feuille CLIN
  - Armoire et sac d'urgence des services de soins UF Adultes/Enfants
  - Prescription à l'entrée
  - Retour de médicaments et de dispositifs médicaux - Demande de produits pharmaceutiques
  - Administration des médicaments
  - Demande de fiches conseil destinées aux patients
- **Informations pharmaceutiques élaborées par la pharmacie du CPN**
  - Circuit des médicaments et des dispositifs médicaux au niveau de l'UF
  - Insulines : Conditions de conservation (flacon – cartouches – stylos)
  - RISPERDAL CONSTA LP
  - Recherche d'une information sur un médicament dans PHARMA
  - Médicaments manquants
  - Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur
  - AEQUASYAL SPRAY BUCCAL : solution lubrifiante et protectrice
  - Bandelettes urinaires de détection des toxiques DRUGCHECK
  - Principales consignes de sécurité avec les bouteilles d'oxygène
- **Bulletins d'informations pharmaceutiques (BIP)**
  - BIP Numéro 54 – Janvier 2007 : Recommandations concernant les antidépresseurs
  - BIP Numéro 55 – Mars 2007 : Calendrier vaccinal 2006
  - BIP Numéro 56 – Mai 2007 : Tableau de bord des infections nosocomiales
  - BIP Numéro 57 – Septembre 2007 : Neuroleptiques et torsades de pointe
  - BIP Numéro 58 – Janvier 2008 : Les vigilances et signalement
  - BIP Numéro 59 – Avril 2008 : Antiépileptiques et antidépresseurs
  - BIP Numéro 60 – Mai 2008 : Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG)
  - BIP Numéro 61 – Octobre 2008 : Indice de masse corporelle (IMC)
  - BIP Numéro 62 – Janvier 2009 : Grand froid et produits de santé
- **Bilans, études sur les médicaments utilisés au CPN**
  - ASMR et SMR (Amélioration du Service Médical Rendu, Service Médical Rendu)
  - Antipsychotiques atypiques : Bilan des avis pharmaceutiques 2003-2007
  - Bilan des infections et des germes retrouvés au CPN 2008
  - ABILIFY – ZYPREXA – Solution injectable : comparaison
  - ARIXTRA – LOVENOX – FRAXODI – PRADAXA : Comparaison
  - EXELON – Dispositif transdermique
- **Fiches conseil destinées aux patients**
  - Fiche conseil n°1 : Vous pouvez être acteur de vot re santé
  - Fiche conseil n°2 : Le sommeil
  - Fiche conseil n°3 : Les médicaments génériques
  - Fiche conseil n°4 : Les médicaments faites-en bon usage
  - Fiche conseil n°5 : Médicaments et conduite automo bile
  - Fiche conseil n°6 : L'hygiène corporelle au quotid ien
  - Fiche conseil n°7 : La toilette de l'enfant
  - Fiche conseil n°8 : Les mycoses cutanées
  - Fiche conseil n°9 : Les premiers repas de bébé
  - Fiche conseil n°10 : L'alimentation des 4-18 mois
  - Fiche conseil n°11 : Les anxiolytiques
  - Fiche conseil n°12 : A bas les poux !
  - Demande de fiches conseil destinées aux patients
- **Informations et recommandations élaborées par l'AFSSAPS et l'HAS**
  - Bon usage des antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte (recommandations, argumentaire)
  - Le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent
  - Psychotropes et grossesse
  - Traitement de l'hépatite C et troubles psychiatriques
  - Méthadone gélule : informations importantes garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi
  - Champix : risques de troubles dépressifs
  - Acomplia – Suspension de l'autorisation de mise sur le marché
  - Isotrétinoïne et effets psychiatriques
  - Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie
  - Héroïne – tendance à propos de la consommation en France
  - Antipsychotiques et sujets âgés déments
- **Réglementation**
  - Spécialités pharmaceutiques radiées de l'agrément aux collectivités (arrêté du 12 octobre 2007)
- **PHARMA**
  - Saisie des prescriptions
  - Recherche d'une information sur un médicament dans PHARMA
  - Demande de DM (service général) - Demande journalière de médicaments et DM prescrits et manquants
  - Retour de médicaments et DM
  - Validation des administrations - Validation des dispensations pour hôpitaux de jour et permissions

Exemple CHUQ : Services d'information pharmaceutique disponibles au Québec, Centre d'Information sur le Médicament (CIM) du CHUQ avec des exemples de publications[37]

Les pharmaciens spécialistes en information sur les médicaments oeuvrant en centre hospitalier universitaire, au sein des Centres d'Information Pharmacothérapeutique (CIP), occupent une place de premier plan dans le monde de l'information pharmaceutique au Québec. Ils répondent à des demandes d'information provenant de différents milieux en lien avec les médicaments (pharmaciens communautaires ou d'établissements de santé, médecins, infirmiers, certains organismes, compagnies pharmaceutiques…). La plupart des CIP offre un accès à certaines publications (exemple : bulletins d'information) ou à d'autres ressources (liens Internet, outils cliniques, publications gratuites ou payantes…).

Le Centre d'Information sur le Médicament du CHUQ (CIM) a été inauguré en novembre 1997. Il a été créé par partenariat entre le département de pharmacie du CHU de Québec, la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et la compagnie AstraZeneca. Il se situe au pavillon CHUL du CHUQ, et met à contribution un certain nombre de pharmaciens exerçant au sein de ce même hôpital : pharmaciens cliniciens spécialisés dans différents champs d'exercice tels que la gériatrie, la pédiatrie, la psychiatrie... Ces pharmaciens travaillent en rotation au CIM et sur les unités de soins de l'hôpital. Ils doivent maîtriser les stratégies de recherche documentaire. En ce qui concerne la recherche dans les bases de données bibliographiques, ils utilisent des mots-clés adéquats pour éviter le silence et le bruit documentaire. Le CIM est doté d'éléments de recherche, de bases de données informatisées, ainsi que d'un accès aux bibliothèques des sciences de l'Université Laval, du CHUQ et de celle du Centre de recherche du CHUQ. La base de données Medline (MEDical Literature Analysis and Retrieval System on LINE) est accessible, avec un abonnement, par Ovid ou gratuitement sur Internet par le NCBI (National Center for Biotechnology Information), il s'agit de PubMed[35]. Ce type de bases de données bibliographiques permet de trouver des références d'articles, dont il faut se procurer le texte intégral auprès d'une bibliothèque.

Le CIM propose différents services :

- Un **service quotidien de questions-réponses** (durant quelques demi-journées, j'ai participé à cette activité), qui consiste principalement à répondre aux demandes des professionnels de la santé, en relation avec des problèmes reliés à la pharmacothérapie (en moyenne 12 000 questions par an) :
  - **recherches bibliographiques,** à l'aide de périodiques en ligne et de différentes bases de données (la majeure partie des informations exploitées sont en anglais) ;
  - **transcription de la réponse sur le logiciel du CIM** prévu à cet effet (avec références bibliographiques, temps qui a été nécessaire pour faire les recherches, mode de réponse) ;
  - **transmission de la réponse** (appel téléphonique le plus souvent, télécopieur ou courriels), de manière claire, concise et précise à la personne qui a posé la question ;
- Des **publications :**
  - **Bulletins d'information :** renseignements concernant des revues de traitement, des aspects reliés à la pharmacothérapie, de nouvelles thérapies, de nouvelles indications de médicament, des lignes directrices de traitement, des évaluations pharmacoéconomiques et bien d'autres sujets pertinents à la pratique courante.
  - **Infolettres :** des nouvelles intéressantes envoyées par courriel sur des sujets diversifiés dans le domaine de la pharmacie (un nouveau consensus, une publication d'intérêt, un avis d'arrêt de production d'un médicament, un site internet à découvrir…).
  - **Nous avons lu pour vous… :** résumé d'un article récemment publié, avec un bref commentaire sur la qualité de l'article et sur sa pertinence.
- Une **formation continue** des professionnels de la santé (journées de formation).
- Un **site Internet** (www.ciminfo.org)[37], qui regroupe des documents rédigés et révisés par une équipe d'experts (pharmaciens, résidents en pharmacie hospitalière et médecins spécialistes), des résumés d'articles scientifiques, des outils de recherche, des bases de données et des hyperliens pertinents, dédiés aux professionnels de la santé.

Le CIM assure un certain nombre de missions :

- Améliorer les soins et les services pharmaceutiques aux patients grâce à une information clinique de qualité.
- Contribuer à l'avancement des connaissances et de la pratique de la pharmacie.
- Contribuer aux activités de recherche et d'enseignement.
- Réduire les coûts des soins par des choix pharmacothérapeutiques dont l'efficacité et l'efficience ont été démontrées.

Personnes ressources :
Christian Héroux, pharmacien, Pharmacien, M.Sc.
Lizette Germain, bibliothécaire professionnelle

Publications du CIM			
Bulletins d'information			
Année	**Vol**	**N°**	**Titre**
2009	9	1	Antidépresseurs, grossesse et allaitement
2008	8	3	Les nouveaux anticholinergiques dans le traitement du syndrome de la vessie hyperactive
2008	8	2	Le sunitinib (Sutent MD) et le sorafenib (Nexavar MD) dans le traitement du cancer du rein métastatique
2008	8	1	Comparaison des insulines et nouveautés
2007	7	5	L'oxcarbazépine (Trileptal MD)
2007	7	4	Le voriconazole (Vfend MD)
2007	7	3	Le bévacizumab (AvastinMD)
2007	7	2	Adalimumab (Humira MD)
2007	7	1	Tramadol/Acétaminophène (TRAMACET MD) : un analgésique central
2006	6	6	Le traitement de la maladie de Paget
2006	6	5	Le Létrozole (FEMARA MD) : un traitement de l'infertilité pouvant induire des effets tératogènes ?
2006	6	4	La prégabaline dans les douleurs neuropathiques
2006	6	3	L'Atomoxétine (Strattera MD) dans le traitement du TDAH
2006	6	2	Évaluation comparative des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la démence de type Alzheimer
2006	6	1	Un problème de poids chez les utilisateurs de neuroleptiques
2005	5	5	L'énurésie nocturne, le cauchemar diurne
2005	5	4	L'utilisation de la mémantine (Ebixa MD) dans le traitement de la démence de type Alzheimer
2005	5	3	Les médicaments susceptibles de causer un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
2005	5	2	Le Rimonabant (Acomplia MD) : Une nouvelle arme contre l'obésité et le tabagisme
2005	5	1	Télithromycine (Ketek MD)
2005	4	2	La place des cannabinoïdes dans le soulagement de la douleur
2004	4	1	Deux cibles et les vaccins pour les atteindre : pneumocoque (Prevnar MD), VZV (Varivax MD, Varilrix MD)
2004	3	5	Helicobacter Pylori chez la personne âgée : qui traiter, et comment ?
2004	3	6	L'utilisation des quinolones en pédiatrie : États des faits actuels
2004	3	7	Le traitement des migraines chez la femme enceinte
2004	3	8	Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : mise à jour sur les données d'innocuité
2003	3	3	Esoméprazole magnésien (Nexium MD)
2003	3	4	Le traitement de la sclérose en plaques
2003	3	1	Le traitement des tremblements essentiels
2003	3	2	La vertéporfine (Visudyne MD) : un nouvel agent dans le traitement de la dégénérescence maculaire
2002	2	2	Les aides pharmacologiques à la cessation du tabagisme
2002	2	1	Zaleplon (Starnoc MD)
2002	2	4	Le mesylate d'imatinib (Gleevec MD)
2002	2	3	Les antagonistes des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA)
2002	2	6	L'Infliximab (Remicade MD)
2002	2	5	La lamotrigine dans le traitement des douleurs neurologiques
2000	1	5	Lévofloxacine (Levaquin MD)
2000	1	6	Les neuroleptiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë associée à la maladie affective bipolaire & au trouble schizoaffectif
2000	1	3	La thrombocytopénie induite par l'héparine
2000	1	4	Capécitabine (Xeloda MD)
2000	1	1	La néphrotoxicité induite par Fungizone MD et le rôle des formulations lipidiques d'amphotéricine B dans le traitement des infections fongiques
2000	1	2	Les inhibiteurs de la protéase dans le traitement de l'infection au VIH
2000	1	8	L'association de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b (Rebetron MD)
2000	1	9	L'oseltamivir (Tamiflu MD). Le nouvel inhibiteur de la neuraminidase virale par voie orale pour le traitement de la grippe
2000	1	7	De nouveaux antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2
Infolettres			
2009	ISRS et saignements gastro-intestinaux		
2009	Les antipsychotiques de seconde génération sont-ils une arme à double tranchant ?		
2009	Les triptans: quelques questions fréquentes		
2009	Le dabigatran etexilate (Pradax MD)		
2009	Le Ranibizumab (Lucentis MD)		
2008	Termes utilisés dans les études cliniques et éléments de statistiques		
2008	Le Champix MD et les effets indésirables neuropsychiatriques		
2008	Cessation tabagique : le point sur la varénicline		
2008	Le Programme d'Accès Spécial de la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments		
2008	L'aprépitant, une nouvelle option dans la prise en charge des nausées et vomissements en oncologie		
2008	Filtres solaires et insectifuges chez les enfants et les femmes enceintes		
2008	L'acamprosate, une nouvelle arme contre l'alcoolisme		
2008	La ziprasidone, un nouvel antipsychotique		
2008	Où chercher pour identifier les interactions médicamenteuses ?		
2008	Gestion des dysfonctions sexuelles secondaires aux médicaments psychotropes		
2008	Connaissez-vous le PIQ ?		
2008	L'ostéonécrose de la mâchoire et les biphosphonates		
2008	Zytram XL MD (chlorhydrate de tramadol)		
2008	L'acide folique dans la grossesse : quelle dose doit-on recommander ?		
2007	Posaconazole (Spriafil MD)		
2007	Questions fréquentes sur la chimioprophylaxie de la malaria		
2007	Compatibilité de combinaisons de médicaments administrés par nébulisation		
2007	L'Avandia MD et l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde		
2007	Une nouvelle option dans la prise en charge de l'asthme : le ciclésonide (Alvesco MD)		
2007	Mise à jour des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement		
2007	Résumé des recommandations sur la prise en charge et le traitement de la dyslipidémie		
2007	Résumé des nouvelles recommandations dans le traitement du VIH chez l'adulte		
2007	Resultz MD : Une nouvelle arme contre les poux de tête ?		
2007	Flomax CR MD (chlorhydrate de tamsulosine)		
2006	2006 Ce qu'il faut savoir sur le vaccin contre la grippe...		
2005	Lignes directrices de l'Association canadienne du diabète / Recommandations de la Société canadienne d'hypertension		

2.1.2. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA MANIPULATION DES PRODUITS DE SANTÉ (MODALITÉS DE PRÉPARATION, ADMINISTRATION, CONSERVATION)

L'absence de consignes écrites relatives aux modalités de prescription, d'administration et de conservation est à l'origine d'anomalies ou d'erreurs dans l'utilisation de certains médicaments (annexe 11). C'est pourquoi le pharmacien met à la disposition du personnel médical, infirmier et pharmaceutique des fiches concernant l'utilisation pratique de certains médicaments et dispositifs médicaux, afin de **sécuriser le circuit des médicaments et des dispositifs médicaux,** de **faciliter le travail** et de **gagner du temps**. Il participe aussi à l'élaboration de procédures, protocoles, instructions, modes opératoires, recommandations de pratique clinique, fiches techniques concernant les soins prodigués aux patients, pour **garantir hygiène et sécurité** (prévenir et maîtriser les risques infectieux pour le personnel et le patient). Ces documents décrivent la manière de réaliser les tâches, les techniques à appliquer, les consignes à observer, en précisant les moyens et les ressources à utiliser. Ils peuvent être affichés pour être consultés à tout moment et concernent par exemple les abords vasculaires, sondes, pansements, l'hygiène des plaies, le lavage des mains, l'utilisation des antiseptiques, l'isolement septique, la prévention et le traitement des plaies chroniques/escarres, la prévention et la prise en charge des accidents par exposition au sang et aux liquides biologiques, la manipulation des cytotoxiques, les collecteurs pour piquants et tranchants…

Le pharmacien peut rédiger des fiches d'information sur un produit de santé et des tableaux concernant les excipients à effet notoire (saccharose, lactose, alcool contenu dans les formes liquides buvables…), les compatibilités, les conditions de conservation des médicaments (formes orales liquides, médicaments à usage externe, collyres, solutions auriculaires, insulines…), leur stabilité, notamment en cas de conditions extrêmes de température. Il peut élaborer d'autres guides et tableaux ayant pour but de répondre aux demandes des équipes de soins. Les différents documents doivent être clairs et synthétiques, utiles en pratique clinique, pour que les professionnels de santé puissent aisément les consulter : l'information importante recherchée doit être rapidement accessible. En outre, la mémorisation de ces informations est facilitée.

RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION DE CERTAINS MEDICAMENTS

Exemples CPN : Documents disponibles sur l'intranet de l'établissement :

- Insulines – Conditions de conservation
- Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur
- Grand froid et produits de santé

FICHES D'INFORMATION SUR UN NOUVEAU PRODUIT DE SANTÉ OU SUR UN PRODUIT DE SANTÉ RETIRÉ

Le pharmacien rend accessible l'information sur la modification d'approvisionnement des médicaments et des dispositifs médicaux sur le marché et sur le formulaire thérapeutique de l'hôpital : nouveaux produits disponibles, produits retirés. Il communique ces informations par le biais de notes dans les bulletins d'informations, par la publication d'une fiche (format papier et/ou informatique).

Le pharmacien met à disposition du personnel infimier des fiches expliquant comment utiliser certains dispositifs médicaux (exemple : appareils générateurs d'aérosol, perfuseurs, sondes…).

Exemple CHUQ : Fiche d'information sur un nouveau médicament élaborée par le CIM (Centre d'Information du Médicament), exemple de la ziprasidone (Zeldox®)[37]

Zeldox[MD] (chlorhydrate de ziprasidone)

Information générale[1,2,7]

La ziprasidone est un antipsychotique atypique indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques apparentés. Son approbation par Santé Canada a été effectuée le 27 août 2007. Il est disponible en capsules de 20 (1,77 $/cap), 40 (2,78 $/cap), 60 (4,06 $/cap) et 80 mg (5,56 $/cap). Le Zeldox[MD] n'est actuellement pas couvert par la RAMQ.

Description[1,2,4]

L'efficacité antipsychotique de la ziprasidone repose sur sa forte affinité comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2). Son efficacité sur les symptômes positifs et négatifs est due à l'activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 2 (5-HT_{2A}). La ziprasidone a aussi une affinité pour les récepteurs 5-$HT_{1A,1B,1D,2C}$ lui conférant peut-être une efficacité sur l'anxiété et sur les symptômes dépressifs. Son activité antagoniste modérée sur les récepteurs adrénergiques (α1) et histaminiques (H1) diminue l'incidence d'hypotension orthostatique et de somnolence. Son affinité négligeable sur les récepteurs muscariniques lui confère peu d'effets anticholinergiques.

Indications et posologie[1-3,8]

L'indication officielle de la ziprasidone est le traitement de la schizophrénie et des troubles apparentés. Il est aussi intégré dans les lignes directrices du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) 2007 pour le traitement des troubles bipolaires dans les manies et les épisodes mixtes. Il est recommandé d'amorcer le traitement à une dose de 40 mg BID et de titrer les doses aux deux jours selon l'état clinique du patient. La posologie optimale est de 120 mg/jour et la dose maximale est de 160 mg/jour. La ziprasidone n'est pas indiquée chez les moins de 18 ans puisqu'il n'a pas été étudié chez cette clientèle.

Pharmacocinétique[1-3]

Absorption : Biodisponibilité 30% à jeun et de 60% avec nourriture. Il est recommandé de prendre le Zeldox[MD] avec des aliments.
Distribution : La ziprasidone est liée à 99,9% aux protéines plasmatiques.
Métabolisme : Principalement hépatique : un tiers du Zeldox[MD] est métabolisé par le CYP3A4 et le 1A2 et deux tiers par l'aldéhyde oxydase. Les études pharmacocinétiques ont démontré que la prise concomitante de kétoconazole augmente les concentrations sériques de ziprasidone de 35% et que la prise concomitante de carbamazépine diminue les concentrations de ziprasidone de 36%. Cependant, ces interactions sont sans impact clinique. Aucun ajustement de dose de la ziprasidone n'est suggéré dans ces cas. Demi-vie = 6,6 h.
Élimination : La ziprasidone est excrétée à 66% dans les fèces et 20% dans l'urine. Aucun ajustement de dose n'est suggéré en présence d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Effets indésirables[1-6]

Les effets secondaires les plus fréquents sont : somnolence, nausées, constipation, réactions extrapyramidales (REP), insomnie. La ziprasidone est le seul antipsychotique atypique pour lequel on dispose de données démontrant une amélioration durable des paramètres métaboliques comme le poids, le taux de cholestérol et le taux de triglycérides. L'allongement de l'onde QT/QTc a été observé de façon proportionnelle à la dose. En moyenne, l'allongement du QT est de moins de 10 ms et aucun cas de torsade de pointe n'a été rapporté. La ziprasidone est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent et chez les patients ayant des facteurs de risque de torsade de pointe. Il n'y a pas de monitoring précis de suggéré mais un ECG de base et lors des augmentations de dose peut être effectué.

Étude d'efficacité[4-6]

Une étude comparative entre ziprasidone et risperidone a démontré une efficacité clinique similaire entre ces molécules. Il y avait plus d'insomnie avec la ziprasidone mais plus de REP, gain de poids et élévation de la prolactine avec la risperidone. Cependant des doses jusqu'à 7 mg/jour de rispéridone ont été utilisées dans l'étude. 5 études comparatives avec l'olanzapine ont démontré une efficacité clinique comparable sauf pour les symptômes dépressifs (olanzapine légèrement supérieur à ziprasidone). L'olanzapine a causé plus de désordres métaboliques (cholestérol, triglycérides) et de gain de poids. L'étude CATIE a comparé la perphenazine, l'olanzapine, la risperidone et la quetiapine. La ziprasidone causait plus d'insomnie, mais moins de désordres métaboliques, gain de poids et symptômes anticholinergiques.

Centre d'information sur le médicament

1. Pfizer Canada, Monographie du chlorhydrate de ziprasidone (Zeldox). [en ligne] www.pfizer.ca (page consultée le 13 mars 2008).
2. Micromedex Healthcare Series. Ziprasidone. [En ligne]. www.thomsonhc.com (Page consultée le 18 mars 2008).
3. Uptodate. Ziprasidone. [En ligne] www.utdol.com (Page consultée le 13 mars 2008).
4. Manschreck TC, Boshes RA. et coll. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. Harv Rev Psychiatry. 2007; 15(5):245-58.
5. Breier A, Berg PH, Thakore JH et coll. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2005 ;162(10):1879-87.
6. Simpson GM, Weiden P, Pigott T et coll. Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2005; 162(8):1535-8.
7. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste de médicament. [En ligne] www.ramq.gouv.qc.ca (page consultée le 13 mars 2008).
8. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments [En ligne] www.canmat.org (page consultée le 13 mars 2008).

Exemples CPN : Documents disponibles sur l'intranet de l'établissement :

- Fiche sur le dispositif transdermique EXELON® (Rivastigmine)
- Méthadone gélule : informations importantes garantissant bon usage et sécurité d'emploi
- Champix® : risques de troubles dépressifs
- Acomplia® - Suspension de l'autorisation de mise sur le marché
- AEQUASYAL® SPRAY BUCCAL : solution lubrifiante et protectrice

Exemple CPN : Fiche AEQUASYAL® SPRAY BUCCAL : solution lubrifiante et protectrice

AEQUASYAL® Spray buccal

Indication

Sécheresse buccale

La sensation de sécheresse buccale due à l'hyposialie ou à l'asialie (xérostomie) engendre des douleurs par érosion labiale et linguale, une dysgueusie, des troubles de la mastication et de la déglutition, des troubles de l'élocution. Elle favorise la survenue de caries dentaires, le déchaussement dentaire et le développement de candidose buccale.

L'hyposialie ou l'asialie peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Population cible

La sécheresse buccale est dans la majorité des cas due à la prise de médicaments (62% des causes de sécheresse salivaire chez les plus de 65 ans). De nombreuses spécialités pharmaceutiques ont été reconnues responsables de sécheresse buccale, parmi lesquelles les antipsychotiques.

Utilisation

- Indications à porter sur le flacon à l'aide d'un stylo permanent :
  Nom du patient : **1 flacon par patient**
  Unité de soins
  Date d'ouverture

- Agiter le flacon avant emploi.

- Appliquer une pulvérisation dans chaque joue :
le patient doit ensuite répartir le produit à l'aide de sa langue sur les parties sensibles.

- Répéter les applications jusque 4 fois par jour.

- Refermer le flacon après utilisation.

Conservation

Après ouverture, le flacon est conservé **6 mois,** à l'abri du soleil, dans un endroit propre, frais et sec.

Actions

Lubrifiant et adhésion (constitution d'un film lipidique : limite la perte en eau et restaure la viscoélasticité), protection contre les agressions locales.

Composition

Triesters de Glycérol oxydés, dioxyde de silicium, arôme alimentaire, aspartame.

Renseignements économiques et pratiques

Aequasyal® se présente sous la forme d'un flacon aluminium de 40 mL. Il fait partie des dispositifs médicaux, avec un remboursement par la sécurité sociale à hauteur de 65 % du tarif LPPR.
Une pulvérisation : 0,1 mL soit 400 doses dans un flacon (50 jours de traitement à posologie maximale).

RECOMMANDATIONS CONCERNANT CERTAINES FORMES GALÉNIQUES

Recommandations concernant les formes injectables

Le pharmacien s'implique dans la gestion des systèmes de préparation et d'administration de médicaments parentéraux utilisés dans l'établissement. Il établit des règles d'utilisation précises pour ces produits, et s'assure que les délégations d'actes au personnel infirmier pour leur administration ont été dûment approuvées. Il réalise des tableaux de comparaison et de compatibilité des médicaments injectables les plus utilisés dans un service donné, notamment à l'aide d'un ouvrage de référence, appelé le « Trissel », du nom de son auteur (*Handbook on injectable drugs*)[32].

Exemple CHUQ : Modalités de préparation et d'administration des médicaments injectables[32,38]

Exemples CPN : Documents disponibles sur l'intranet de l'établissement :

- Fiche sur la rispéridone injectable (RISPERDAL CONSTA LP)
- ABILIFY – ZYPREXA – Solution injectable : comparaison
- ARIXTRA – LOVENOX – FRAXODI : Comparaison

Recommandations concernant les formes orales

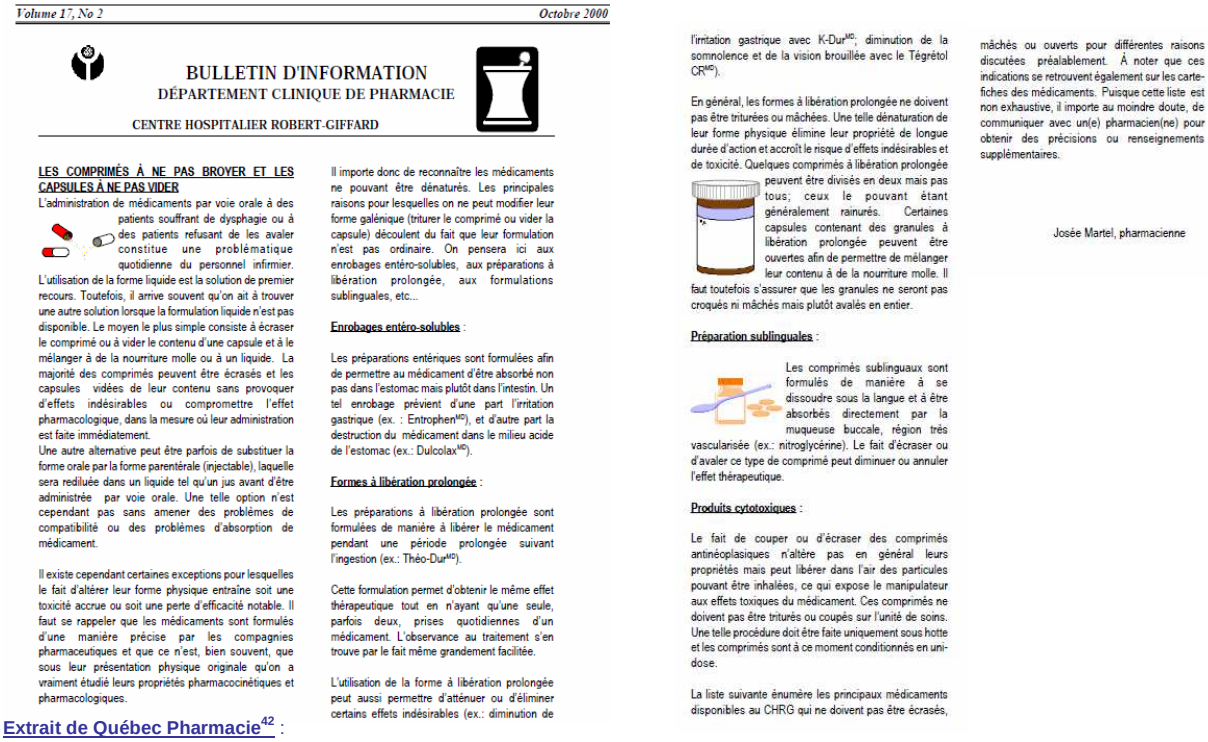
Toute pratique consistant à modifier l'intégrité d'une forme pharmaceutique orale, telle que le mélange de solutions buvables avec certaines boissons (halopéridol, chlorpromazine : formation de précipités insolubles si mélange à une boisson riche en caféine), l'écrasement d'un comprimé ou l'ouverture d'une gélule, n'est pas anodine et peut entraîner une modification des propriétés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques du médicament. Le pharmacien est souvent consulté à ce sujet et doit disposer d'outils, de documents synthétiques et de connaissances à jour afin de répondre efficacement aux questions. C'est aussi pour lui une occasion d'affirmer son expertise en tant que spécialiste du médicament. Les médecins demandent parfois aux pharmaciens des conseils en matière de choix de traitement et des alternatives quand un patient est dysphagique ou qu'il refuse les médicaments *per os*. Les tableaux édités sont à la fois utiles aux pharmaciens, prescripteurs, aux infirmiers et aux patients. Quand les formes orales solides ne peuvent pas être modifiées, le pharmacien doit proposer une alternative thérapeutique :

- comprimés sublinguaux (il n'existe pas une grande sélection de ces produits, ex. : buprénorphine, trinitrine),
- comprimés orodispersibles (se désintègrent rapidement au contact de la salive, peuvent aussi être dissous dans de l'eau ou éventuellement une autre boisson, ex. : AbilifyOro®, RisperdalOro®, Zyprexa Velotab®)
- spécialités orales liquides (tableau de conversion des comprimés en gouttes buvables),
- timbres transcutanés, gels cutanés ou transcutanés,
- voie intra-rectale, suppositoires,
- voie sous-cutanée (surtout utilisée en soins palliatifs),
- équivalent thérapeutique : médicament de la même classe thérapeutique disponible sous une autre forme galénique ou pouvant être modifié.

Les formes liquides (solutions buvables, sirops multidoses) représentent une partie significative de la médication orale, surtout en psychiatrie. Ces formes favorisent les erreurs, la dégradation du principe actif (exposition à l'air, à la lumière, à la chaleur) et la contamination (par un autre produit ou par des microbes). Si possible, le conditionnement unitaire sera utilisé pour ces produits, en seringues destinées à la voie orale (SVO), préparées par la pharmacie. Le pharmacien met à disposition des prescripteurs un tableau de conversion des gouttes buvables en comprimés, ce qui permet un gain de temps lors du choix du traitement et de l'adaptation posologique.

Exemple CHUQ : Recommandations en matière d'écrasement des comprimés et d'ouverture des gélules

Aucun guide officiel au Canada permet de savoir quel médicament oral peut ou ne peut être modifié. Mais des documents peuvent servir de références, comme un article publié dans Québec Pharmacie[42], un bulletin d'information du département de pharmacie clinique (Centre hospitalier Robert-Giffard)[38] ou des tableaux publiés par des pharmaciens.



Volume 17, No 2 — *Octobre 2000*

BULLETIN D'INFORMATION
DÉPARTEMENT CLINIQUE DE PHARMACIE
CENTRE HOSPITALIER ROBERT-GIFFARD

LES COMPRIMÉS À NE PAS BROYER ET LES CAPSULES À NE PAS VIDER

L'administration de médicaments par voie orale à des patients souffrant de dysphagie ou à des patients refusant de les avaler constitue une problématique quotidienne du personnel infirmier. L'utilisation de la forme liquide est la solution de premier recours. Toutefois, il arrive souvent qu'on ait à trouver une autre solution lorsque la formulation liquide n'est pas disponible. Le moyen le plus simple consiste à écraser le comprimé ou à vider le contenu d'une capsule et à le mélanger à de la nourriture molle ou à un liquide. La majorité des comprimés peuvent être écrasés et les capsules vidées de leur contenu sans provoquer d'effets indésirables ou compromettre l'effet pharmacologique, dans la mesure où leur administration est faite immédiatement.

Une autre alternative peut être parfois de substituer la forme orale par la forme parentérale (injectable), laquelle sera rediluée dans un liquide tel qu'un jus avant d'être administrée par voie orale. Une telle option n'est cependant pas sans amener des problèmes de compatibilité ou des problèmes d'absorption de médicament.

Il existe cependant certaines exceptions pour lesquelles le fait d'altérer leur forme physique entraîne soit une toxicité accrue ou soit une perte d'efficacité notable. Il faut se rappeler que les médicaments sont formulés d'une manière précise par les compagnies pharmaceutiques et que ce n'est, bien souvent, que sous leur présentation physique originale qu'on a vraiment étudié leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques.

Il importe donc de reconnaître les médicaments ne pouvant être dénaturés. Les principales raisons pour lesquelles on ne peut modifier leur forme galénique (triturer le comprimé ou vider la capsule) découlent du fait que leur formulation n'est pas ordinaire. On pensera ici aux enrobages entéro-solubles, aux préparations à libération prolongée, aux formulations sublinguales, etc...

Enrobages entéro-solubles :

Les préparations entériques sont formulées afin de permettre au médicament d'être absorbé non pas dans l'estomac mais plutôt dans l'intestin. Un tel enrobage prévient d'une part l'irritation gastrique (ex. : Entrophen[MD]), et d'autre part la destruction du médicament dans le milieu acide de l'estomac (ex.: Dulcolax[MD]).

Formes à libération prolongée :

Les préparations à libération prolongée sont formulées de manière à libérer le médicament pendant une période prolongée suivant l'ingestion (ex.: Théo-Dur[MD]).

Cette formulation permet d'obtenir le même effet thérapeutique tout en n'ayant qu'une seule, parfois deux, prises quotidiennes d'un médicament. L'observance au traitement s'en trouve par le fait même grandement facilitée.

L'utilisation de la forme à libération prolongée peut aussi permettre d'atténuer ou d'éliminer certains effets indésirables (ex.: diminution de l'irritation gastrique avec K-Dur[MD]; diminution de la somnolence et de la vision brouillée avec le Tégrétol CR[MD]).

En général, les formes à libération prolongée ne doivent pas être triturées ou mâchées. Une telle dénaturation de leur forme physique élimine leur propriété de longue durée d'action et accroît le risque d'effets indésirables et de toxicité. Quelques comprimés à libération prolongée peuvent être divisés en deux mais pas tous; ceux le pouvant étant généralement rainurés. Certaines capsules contenant des granules à libération prolongée peuvent être ouvertes afin de permettre de mélanger leur contenu à de la nourriture molle. Il faut toutefois s'assurer que les granules ne seront pas croqués ni mâchés mais plutôt avalés en entier.

Préparation sublinguales :

Les comprimés sublinguaux sont formulés de manière à se dissoudre sous la langue et à être absorbés directement par la muqueuse buccale, région très vascularisée (ex.: nitroglycérine). Le fait d'écraser ou d'avaler ce type de comprimé peut diminuer ou annuler l'effet thérapeutique.

Produits cytotoxiques :

Le fait de couper ou d'écraser des comprimés antinéoplasiques n'altère pas en général leurs propriétés mais peut libérer dans l'air des particules pouvant être inhalées, ce qui expose le manipulateur aux effets toxiques du médicament. Ces comprimés ne doivent pas être triturés ou coupés sur l'unité de soins. Une telle procédure doit être faite uniquement sous hotte et les comprimés sont à ce moment conditionnés en unidose.

La liste suivante énumère les principaux médicaments disponibles au CHRG qui ne doivent pas être écrasés, mâchés ou ouverts pour différentes raisons discutées préalablement. À noter que ces indications se retrouvent également sur les carte-fiches des médicaments. Puisque cette liste est non exhaustive, il importe au moindre doute, de communiquer avec un(e) pharmacien(ne) pour obtenir des précisions ou renseignements supplémentaires.

Josée Martel, pharmacienne

Extrait de Québec Pharmacie[42] :

Les comprimés sont parfois divisés, dissous, mélangés à un aliment ou croqués et les gélules ouvertes. Un problème peut survenir lorsque ces manipulations de la formulation orale influent sur sa pharmacocinétique au point de modifier son efficacité thérapeutique. On pourra alors observer une diminution de l'efficacité du produit, un sous-dosage, un surdosage ou des effets indésirables. Certains produits sont issus de procédés de haute technologie, avec des propriétés physicochimiques spécifiques. C'est pourquoi les diviser ou les broyer détruit le mode de libération prévu et peut avoir des conséquences graves. Malheureusement, on rapporte dans la documentation scientifique que, dans plusieurs établissements de soins de longue durée, on écrase systématiquement des médicaments sans se référer aux sources pertinentes. Des décès ou des effets indésirables graves ont été observés dans des hôpitaux où le personnel soignant avait écrasé des comprimés d'Adalat XR® (LP) et d'oxycodone à longue action.

Pourquoi modifier des formulations orales ?

- Modifier la dose : Même si le comprimé est sécable, on doit toujours privilégier un comprimé entier. Le fait de couper le comprimé en deux peut entraîner une répartition inégale de la dose dans les deux moitiés du comprimé (risque probablement minime avec des médicaments à longue demi-vie et à index thérapeutique large). Les principes actifs peuvent aussi se dégrader au contact de l'air, de l'humidité ou de la lumière. Pour cette raison, dans la mesure du possible, on ne devrait pas couper les comprimés plusieurs jours à l'avance. Le partage des comprimés devrait être effectué à la pharmacie, à l'aide d'outils appropriés. En l'absence de rainure sur un comprimé, la division est aléatoire et devrait être évitée. Il est donc préférable d'utiliser un autre dosage, une autre forme ou spécialité.

- Faciliter la prise lors de difficultés de déglutition (dysphagie surtout chez le jeune enfant, chez la personne âgée, chez les patients victimes d'un AVC, souffrant de cancer, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, xérostomie) : Certains médicaments tels les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques et les anticholinergiques peuvent aussi aggraver ce problème.

- Réduire le coût du traitement : Les médicaments ne sont pas très bien pris en charge par l'assurance maladie au Canada. La solution au coût du médicament passe plutôt par la substitution générique de médicaments bioéquivalents ou la prescription d'équivalents thérapeutiques moins coûteux.

De nombreux comprimés, faits de poudre comprimée, non enrobés, sont conçus pour se désintégrer rapidement dans l'estomac et, par conséquent, peuvent être écrasés au préalable. Certains peuvent être dissous dans de l'eau, qui est ensuite bue par le patient.

Comprimés avec enrobage gastrosoluble :
- la section de ces comprimés est difficile, car à cause de la forme bombée et de l'enrobage, les moitiés sont souvent imprécises ;
- par contre, à l'exception des principes actifs irritants pour les muqueuses, les comprimés peuvent être réduits en poudre, si le patient en accepte le goût.

Il ne faut pas couper, écraser, ouvrir les formes orales :

- Gastro-résistantes (exception : certaines de ces formes pharmaceutiques peuvent être réduites en poudre puis administrées par une sonde duodénale ou jéjunale, avec prudence car le pH duodénal acide peut être néfaste pour certains principes actifs).

- A libération modifiée (retard, LP, OROS, LM…). Les gélules LP peuvent être ouvertes mais sans écraser leur contenu. Une altération de la membrane de certains de ces sytèmes, par section ou broyage, causerait une libération immédiate du médicament et un risque de surdosage. Certains comprimés multicouches peuvent être sectionnés, d'autres non.

- A base de principes actifs instables à la lumière ou à l'air.

- A base de substances irritantes, de principes actifs toxiques (fer, chlorure de potassium, alendronate…).

- Contenant des substances à marge thérapeutique étroite (AVK, anticonvulsivant, digoxine).

- Contenant un excipient huileux (capsules).

Les gélules contenant des microgranules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé avec un peu nourriture semi-solide (compote, pouding…) et avalé sans croquer, ni écraser les microgranules.

Les comprimés à mâcher ou à croquer peuvent être écrasés.

L'Association américaine des pharmaciens hospitaliers propose une méthode simple qui permet d'écraser les antinéoplasiques de façon sécuritaire. Le comprimé est placé dans un petit sachet de plastique scellé, puis écrasé avec le pilon avec précaution afin de ne pas percer la paroi du sac. Le contenu écrasé peut par la suite être incorporé dans de la nourriture semi-solide ou dans un liquide selon les propriétés physicochimiques du médicament, en suivant les précautions d'usage comme le port de gants. Cette méthode peut être utilisée pour écraser tout type de comprimé, car elle permet d'éviter une perte de médicament qui reste collé sur le pilon ou dans le fond du mortier. Lors de l'administration de plusieurs médicaments, chaque médicament doit être donné séparément afin d'éviter des incompatibilités.

Exemple CPN : Recommandations concernant les formes orales liquides - Tableau de conversion des gouttes buvables en comprimés

ARTANE 0,4 % solution buvable	10 gouttes = 1 mg = 0,25 ml
1 comprimé à 2 mg = 20 gouttes 1 comprimé à 5 mg = 50 gouttes	
CLOPIXOL 2 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,05 ml
1 comprimé à 10 mg = 10 gouttes 1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes	
DEPAKINE 200 mg/ml solution buvable	200 mg = 1 ml
1 comprimé à 500 mg = 2,5 ml	
DEROXAT 20 mg/10 ml suspension buvable	2 mg = 1 ml
1 comprimé à 20 mg = 10 ml	
DIGOXINE solution buvable	0,05 mg = 1 ml
1 comprimé à 0,25 mg = 5 ml	
DIHYDROERGOTAMINE 2 mg/ml solution buvable	10 gouttes = 1 mg = 0,5 ml
1 comprimé à 3 mg = 30 gouttes	
DIPIPERON solution buvable	1 goutte = 2 mg = 0,05 ml
1 comprimé à 40 mg = 20 gouttes	
EBIXA 10 mg/g solution buvable	
1 comprimé à 10 mg = 20 gouttes	
FLUANXOL 4 % 40 mg/ml solution buvable	40 gouttes = 40 mg = 1 ml
HALDOL 2 mg/ml 2 ‰ solution buvable	10 gouttes = 1 mg = 0,5 ml
1 comprimé à 1 mg = 10 gouttes 1 comprimé à 5 mg = 50 gouttes 1 comprimé à 20 mg = 200 gouttes	
HEPT-A-MYL solution buvable	24 gouttes = 305 mg = 1 ml
1 comprimé à 187,8 mg = 14,77 gouttes	
LARGACTIL 4 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes 1 comprimé à 100 mg = 100 gouttes	
LAROXYL 4 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes 1 comprimé à 50 mg = 50 gouttes	
LOXAPAC solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,04 ml
1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes 1 comprimé à 50 mg = 50 gouttes 1 comprimé à 100 mg = 100 gouttes	
LYSANXIA solution buvable	2 gouttes = 1 mg = 0,066 ml
1 comprimé à 10 mg = 20 gouttes 1 comprimé à 40 mg = 80 gouttes	
NEULEPTIL 1 % solution buvable	4 gouttes = 1 mg = 0,1 ml
1 gélule à 10 mg = 40 gouttes 1 comprimé à 25 mg = 100 gouttes	

NEULEPTIL 4 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 gélule à 10 mg = 10 gouttes 1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes	
NORSET 15 mg/ml solution buvable	
1 comprimé à 15 mg = 1 ml = 1 pression	
NOZINAN 4 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 2 mg = 2 gouttes 1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes 1 comprimé à 100 mg = 100 gouttes	
PIPORTIL 4 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 10 mg = 10 gouttes	
PROZAC 20 mg/5 ml solution buvable	4 mg = 1 ml
1 gélule à 20 mg = 5 gouttes	
REMINYL 4 mg/ml solution buvable	4 mg = 1 ml
1 comprimé à 4 mg = 1 ml 1 comprimé à 8 mg = 2 ml 1 comprimé à 12 mg = 3 ml	
RISPERDAL 1 mg/ml solution buvable	1 mg = 1 ml
1 comprimé à 1 mg = 1 ml 1 comprimé à 2 mg = 2 ml 1 comprimé à 4 mg = 4 ml	
RIVOTRIL solution buvable	10 gouttes = 1 mg = 0,4 ml
1 comprimé à 2 mg = 20 gouttes	
SEROPRAM solution buvable	1 goutte = 2 mg = 0,05 ml
1 comprimé à 20 mg (= 16 mg de Citalopram actif) = 8 gouttes	
SOLIAN 100 mg/ml solution buvable	100 mg = 1 ml
1 comprimé à 100 mg = 1 ml 1 comprimé à 200 mg = 2 ml 1 comprimé à 400 mg = 4 ml	
SURMONTIL 4 % solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes 1 comprimé à 100 mg = 100 gouttes	
TERCIAN 40 mg/ml solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 25 mg = 25 gouttes 1 comprimé à 100 mg = 100 gouttes	
THERALENE 40 mg/ml solution buvable	1 goutte = 1 mg = 0,025 ml
1 comprimé à 5 mg = 5 gouttes	
TIAPRIDAL solution buvable	1 goutte = 5 mg = 0,0375 ml
1 comprimé à 100 mg = 20 gouttes	
VALIUM 1 % solution buvable	3 gouttes = 1 mg = 0,1 ml
1 comprimé à 2 mg = 6 gouttes 1 comprimé à 5 mg = 15 gouttes 1 comprimé à 10 mg = 30 gouttes	

2.1.3. RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION, PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES

Le département de pharmacie rédige ou participe à la rédaction de protocoles thérapeutiques (directives thérapeutiques standard) ou d'essais cliniques et émet des recommandations en matière de prescription. Les protocoles doivent être le reflet des conférences de consensus, des recommandations pour la pratique clinique, des Références Médicales Opposables (RMO), des consensus locaux relatifs à certaines thérapeutiques et servent de référence au sein de l'établissement de santé. Ils sont rédigés en pluridisciplinarité à partir de données scientifiques nationales et internationales fiables et objectives, afin de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels et des usagers de santé. En outre, le pharmacien répond à des questions posées par le médecin concernant la stratégie thérapeutique, en se servant de ces outils ou en pratiquant la méthode *Evidence-based medicine* (EBM, tableau 6). Ces méthodes sont complémentaires et accompagnent les médecins et les pharmaciens dans l'instauration et le suivi des traitements et soulignent qu'il faut tenir compte des caractéristiques propres au patient.

Après validation par le comité du médicament, les protocoles thérapeutiques sont diffusés à l'ensemble du personnel pharmaceutique, médical et paramédical et font l'objet d'une campagne d'information et de formation spécifique. La diffusion des données probantes à des fins cliniques doit toujours être accompagnée par des réserves dues au statut provisoire de toute connaissance scientifique. Comme tous les matériels imprimés, les manuels ou les brochures sur les directives thérapeutiques standard seront plus efficaces s'ils sont présentés sous un format maniable (format de poche), régulièrement mis à jour et facilement disponibles, et s'ils sont accompagnés d'autres stratégies éducatives plus interactives[23].

Les directives thérapeutiques standard sont particulièrement utiles car elles :

- fournissent aux professionnels de santé des lignes directrices pour le diagnostic (signes cliniques, symptômes, critères de diagnostic), aident les prescripteurs à choisir le traitement approprié pour une affection déterminée (traitement de 1ère, 2ème, 3ème intention, dose et durée de traitement, contre-indications, précautions, effets indésirables…) ;
- informent les membres du personnel au sujet des normes locales de traitement ;
- constituent une référence en matière de qualité de la prescription, de sécurité thérapeutique, de surveillance et de promotion de l'usage rationnel des médicaments ;
- aident à estimer efficacement les besoins en médicaments et à fixer les priorités, en tenant compte de l'équipement et du budget de l'établissement de santé.

Les directives ne contraignent pas les prescripteurs mais les conseillent, en leur laissant l'entière responsabilité du choix du traitement. Elles se bornent à définir les limites entre les normes acceptées de traitement d'après des données cliniques attestées et la pratique qui consiste à se fier uniquement à son expérience clinique. Cette dernière n'offre qu'une base scientifique limitée et est souvent sujette à des biais susceptibles de conduire à une prise en charge coûteuse et inefficace. Le comité du médicament établit des directives surtout pour les affections les plus courantes, les plus importantes sur le plan clinique ou les plus coûteuses, mais aussi pour les affections dont le traitement est insuffisant ou représente un gaspillage de ressources. Il peut préparer de nouvelles directives. Il peut aussi adapter des directives nationales ou des directives en usage dans d'autres hôpitaux pour produire une version locale, ou simplement préconiser l'utilisation de directives déjà publiées. Les pharmaciens cliniciens en psychiatrie du CHUQ se servent beaucoup de documents rédigés par le centre hospitalier psychiatrique Robert-Giffard[38].

Tableau 6 – Exemples d'outils d'aide à la prescription utilisés en psychiatrie

Méthode	Description	Exemples appliqués à la psychiatrie
Evidence-based medicine (EBM) (*evidence-based model*, *evidence-based practices, evidence-based clinical practice, evidence-based healthcare, evidence-based nursing,* « médecine fondée sur des preuves », « médecine fondée sur les faits »…) L'expression « médecine fondée sur le niveau de preuves » est à préférer.	Utilisation rigoureuse et judicieuse des meilleures données de la recherche clinique disponibles afin d'améliorer et de rationaliser les prises de décision diagnostique et thérapeutique, concernant les soins à prodiguer à des patients individuels[43]. Fait appel à 3 sources : la revue de la littérature scientifique, l'expérience clinique du praticien, le choix et les particularités du patient. Les essais cliniques randomisés, l'outil méthodologique principal de l'EBM, sont insensibles aux données contextuelles (aspects socioculturels, émotifs, psychosociaux, institutionnels, socio-économiques…) se rapportant à l'individualité des patients et ne sont pas toujours représentatifs de malades auxquels ils prétendent s'appliquer.	Consultation de bases de données scientifiques avec des résumés d'études (PubMed[35], Cochrane[36]…), par le pharmacien clinicien ; étapes : 1. Formulation d'une question clinique à partir d'un problème clinique posé. 2. Recherche dans la littérature d'articles cliniques pertinents et appropriés sur le problème. 3. Evaluation critique de la validité et de l'utilité des résultats trouvés (niveau de preuve). 4. Mise en application des résultats de l'évaluation dans la pratique clinique pour une prise en charge personnalisée de chaque patient.
Expert-consensus model : recommandations d'experts Permettent de combler les lacunes des écrits scientifiques, de synthétiser les données, de faire le point sur un sujet vaste ou lorsque des données dans la littérature sont multiples, dispersées, contradictoires, de niveau de preuve peu élevé ou absentes. Recommandations de 2 types : Conférences de Consensus, Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC, *clinical practice guideline*). Après analyse et débat, une synthèse est réalisée par un jury de professionnels (Conférence de Consensus) ou un groupe de travail (RPC). En se basant sur ces modèles, on a développé 2 types de codification des données probantes facilitant leur diffusion et leur utilisation : les lignes directrices ou guides de pratique (*guidelines*) et les algorithmes.	**Lignes directrices ou guides de pratique (*guidelines*), recommandations professionnelles :** Recommandations, destinées aux professionnels de santé, concernant les soins à prodiguer à un patient donné, selon les symptômes cliniques, compte tenu de l'état actuel des connaissances et des pratiques médicales (revue des données probantes disponibles). Elles comprennent les recommandations de traitement, des informations générales sur la pathologie et des éléments de diagnostic, de prise en charge et de suivi.	*- American Psychiatric Association* (APA)[44] *practice guidelines, Expert Consensus Guidelines (The Journal of Clinical Psychiatry)*[45] *:* agitation, schizophrénie, troubles bipolaires, personnalité *borderline*, épisode dépressif majeur, troubles obsessionnels compulsifs, confusion, maladie d'Alzheimer, autres démences, troubles anxieux, comportements suicidaires, troubles du comportement alimentaire, abus de substances, TDAH… - Guides de pratique de l'Association des Psychiatres du Canada (APC)[46], *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT)[47]: schizophrénie, troubles bipolaires, troubles anxieux, troubles dépressifs. - Sites Internet élaborés par des médecins et des pharmaciens résumant les lignes directrices : www.rxfiles.ca[48] - En France, les agences gouvernementales telles la Haute Autorité de Santé (HAS)[49], l'AFSSAPS[50] ou les sociétés savantes élaborent des recommandations pour la pratique clinique (RPC), dont des guides destinés aux médecins, afin de les aider à bien prendre en charge les patients atteints d'Affections Longue Durée (ALD). En santé mentale, il existe un guide concernant les troubles anxieux graves et un les schizophrénies. Par ailleurs, des Références Médicales Opposables (RMO : recommandations de bonnes pratiques médicales concernant une pathologie) sont éditées pour éviter les prescriptions abusives et faire des économies. - Conférences de consensus françaises : agitation, schizophrénie[51,52], sevrage des toxicomanes dépendants aux opiacés, sevrage alcoolique, suicide, psychopathie…
	Algorithmes : Descriptions des étapes décisionnelles dans la dispensation des soins des patients lors de circonstances spécifiques.	En psychiatrie, le modèle type est représenté par les algorithmes développés par le *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP)[53] depuis 1996, aux Etats-Unis : arbres décisionnels concernant la stratégie thérapeutique, élaborés à partir des conférences de consensus entre experts en santé mentale pour le traitement de la dépression, des troubles bipolaires, de la schizophrénie, le choix et les doses de psychotropes, les effets indésirables et les symptômes associés. Le TMAP a édité un manuel de la schizophrénie (*Texas Implementation of Medication Algorithms* TIMA) avec des fiches de recueil de données pour les patients sous algorithmes, des stratégies pour changer d'antipsychotique… Des projets similaires existent dans d'autres pays (*International Psychopharmacology Algorithm Project).*

Les *guidelines* des pays anglo-saxons (Grande-Bretagne, Etats-Unis, Canada, Australie), élaborés par des experts, comprennent de nombreux détails pratiques (choix de la molécule, posologie...), comportent des arbres décisionnels pour adapter la stratégie thérapeutique en fonction de différents critères (pathologies, symptômes, effets indésirables, précautions d'emploi, résistance au traitement…), ce qui n'est pas le cas des recommandations françaises[54]. En France, il n'y a pas de protocole détaillé pour prescrire tel ou tel médicament psychotrope en fonction de tel ou tel symptôme ou pathologie (absence de recommandations précises sur les bonnes pratiques pharmacologiques). La pratique médicamenteuse fait appel aux connaissances et à l'expérience de chaque praticien. La stratégie thérapeutique est moins hiérarchisée en France qu'en Amérique du Nord. Au Québec, les *guidelines* utilisés en psychiatrie sont ceux élaborés par l'APA[44], le TMAP[53], l'APC[46] et le CANMAT[47], éventuellement adaptés et traduits.

Certaines différences au niveau de la pratique clinique entre la France et le Canada sont dues aux recommandations officielles qui ne sont pas tout à fait identiques : recommandations de pratique clinique davantage hiérarchisées au Canada, molécules mises sur le marché et indications officielles parfois un peu différentes.

- Certains antipsychotiques ne sont pas disponibles au Canada : cyamémazine, benzamides. Inversement, d'autres molécules ne sont pas commercialisées en France : palipéridone, ziprasidone, quétiapine. Cette dernière peut être disponible en faisant une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

- De nouveaux stabilisateurs de l'humeur sont utilisés au Canada pour le traitement des troubles bipolaires (gabapentine, lamotrigine, topiramate). En France, la lamotrigine a depuis peu (2009) une AMM dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire avec une prédominance d'épisodes dépressifs. L'acide valproïque et l'oxcarbamazépine, à la différence de la pratique dans les pays d'Amérique du Nord, n'ont pas d'AMM en France pour le traitement des troubles bipolaires. Inversement, certains thymorégulateurs utilisés en France ne sont pas disponibles au Canada (divalproate, valpromide).

- La classe des médicaments psychostimulants, après la mise en évidence des propriétés toxicomanogènes des amphétamines et leur retrait progressif, se limite aujourd'hui au méthylphénidate (Ritaline®), à l'adrafinil (Olmifon®) et à son métabolite actif le modafinil (Modiodal®), en France. Des psychostimulants à base d'amphétamines restent commercialisés au Canada (annexe 14).

- Certains antidépresseurs commercialisés en France ne le sont pas au Canada : miansérine, milnacipran, tianeptine. La trazodone, un antidépresseur sédatif très utilisé au Canada en tant qu'hypnotique, est délivré, à titre exceptionnel en France, par l'AFSSAPS, selon la procédure des autorisations temporaires d'utilisation (ATU). Au Canada, le bupropion a une AMM dans le traitement de la dépression.

- Bien qu'il existe un consensus attestant que les benzodiazépines et les hypnotiques ne doivent pas être prescrits sur une base régulière pour plus de deux semaines, il n'existe aucune directive canadienne spécifique pour régir les pratiques d'ordonnance ou pour veiller à ce que ces médicaments soient prescrits pour des raisons adéquates et pour une période appropriée. En France, la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques est réglementée (à cause du risque de dépendance), mais en pratique les durées de prescription maximales ne sont pas toujours respectées. Les benzodiazépines commercialisées en France et au Canada sont quasiment les mêmes. Néanmoins, le flunitrazépam (Rohypnol®), hypnotique parfois prescrit en France, est illégal en Amérique du Nord.

Exemples CHUQ de recommandations de prescription :

En plus des recommandations officielles (algorithmes, lignes directrices de traitement), les pharmaciens se servent de recommandations pratiques et pharmacothérapeutiques afin de mettre en place un traitement sécuritaire : sites Internet sérieux[37,38,48], articles (rédigés par l'équipe pharmaceutique du CHUQ ou par d'autres pharmaciens : guides de formation pour les pharmaciens, articles parus dans des revues scientifiques comme Pharmactuel et Québec Pharmacie) et ouvrages[55-58]. Certains de ces documents accompagnent les pharmaciens lorsqu'ils sont dans les services cliniques.

- Pharmacothérapie de l'agitation[37,59-61]. Les soins pharmaceutiques en santé mentale. Guide du participant. Québec : Comité paritaire de formation et développement Association des pharmaciens des établissements de santé (APES), 2003.

- Choix du traitement de l'agitation et de l'agressivité chez des patients présentant des complications somatiques[59,60]

- Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool[62]

- Approche pratique et pharmacothérapeutique des troubles du comportement associés à la démence[48,63]

- Traitement de la schizophrénie[44,46,53,64-66]

- Algorithme et recommandations pour le traitement de l'épisode dépressif avec ou sans symptômes psychotiques[44,46,47,53,67-70]

- Le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents : controverses et pratiques[70,71]

  (risque de comportement suicidaire et de comportement hostile : agressions d'autrui, autoagressivité, surtout en début de traitement, lors des changements de dose ou au moment du sevrage ; le choix de l'antidépresseur se fonde sur les mêmes critères que chez l'adulte : typologie de la dépression, efficacité, profil d'effets indésirables, risque d'interaction, avec une préférence pour la fluoxétine qui semble plus efficace et plus sécuritaire)

- Traitement pharmacologique du trouble bipolaire[37,44,46,47,72,73]

- Recommandations canadiennes de traitement de la manie aiguë et de la dépression bipolaire : arbres décisionnels traduits et adaptés par les pharmaciens hospitaliers québécois, d'après le CANMAT[73]

- Traitement des troubles anxieux[46,74,75] :

  trouble d'anxiété généralisée (TAG), trouble panique (TP) avec ou sans agoraphobie, anxiété sociale (phobie sociale PS), phobie spécifique, troubles obsessionnels compulsifs (TOC), troubles de stress post-traumatique (TSPT)

- Syndrome de Gilles de la Tourette et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité[76]

- Traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant et de l'adolescent TDAH (annexe 14)[37,77,78]

- Traitement du trouble de la personnalité *borderline*[44]

Exemple CHUQ : Recommandations canadiennes de traitement de la manie aiguë et de la dépression bipolaire :

arbres décisionnels adaptés par les pharmaciens hospitaliers québécois d'après le CANMAT[74]

Lignes directrices du CANMAT pour le traitement du trouble bipolaire[74]

Recommandations pour le traitement pharmacologique de la manie bipolaire I	
Première ligne	Lithium, divalproex, olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone,
Deuxième ligne	lithium OU divalproex + olanzapine, rispéridone OU quétiapine
Troisième ligne	Carbamazépine, oxcarbazépine, ECT, lithium + divalproex Halopéridol, chlorpromazine, lithium OU divalproex + halopéridol, lithium + carbamazépine, clozapine
Recommandations pour le traitement pharmacologique de la dépression bipolaire I	
Première ligne	Lithium, lamotrigine, lithium OU divalproex + ISRS, olanzapine + ISRS, lithium + divalproex, lithium OU divalproex + bupropion, quétiapine
Deuxième ligne	Quétiapine + ISRS, lithium OU divalproex + lamotrigine
Troisième ligne	Carbamazépine, olanzapine, divalproex, lithium + carbamazépine, lithium + pramipexole, lithium OU divalproex + venlafaxine, lithium + IMAO, ECT, lithium OU divalproex OU antipsychotique atypique + ATC, lithium OU divalproex OU carbamazépine + ISRS + lamotrigine, traitement adjuvant avec AEP, traitement adjuvant avec riluzole, traitement adjuvant avec topiramate
Recommandations pour le traitement pharmacologique de maintien du TB I	
Première ligne	Lithium, lamotrigine*, divalproex, olanzapine
Deuxième ligne	Carbamazépine, lithium + divalproex, lithium + carbamazépine, lithium OU divalproex + olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone, lithium + rispéridone OU quétiapine, lithium + lamotrigine OU ISRS OU bupropion, olanzapine + fluoxétine
Troisième ligne	Traitement adjuvant avec phénytoïne, clozapine, ECT, topiramate, acides gras oméga-3, oxcarbazépine ou traitement adjuvant avec gabapentine

*: pour les patients avec des manies peu graves

ECT : électroconvulsothérapie; ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase; ATC : antidépresseurs tricycliques; AEP : acide eicosapentanoïque.

Algorithme de traitement de la dépression bipolaire[74]

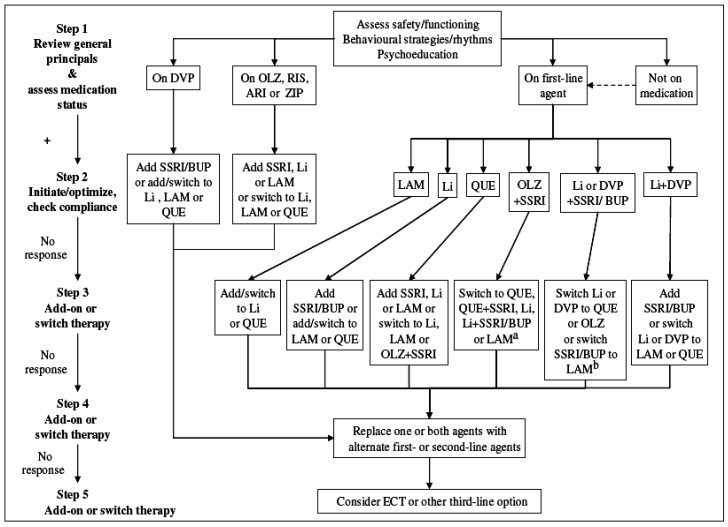
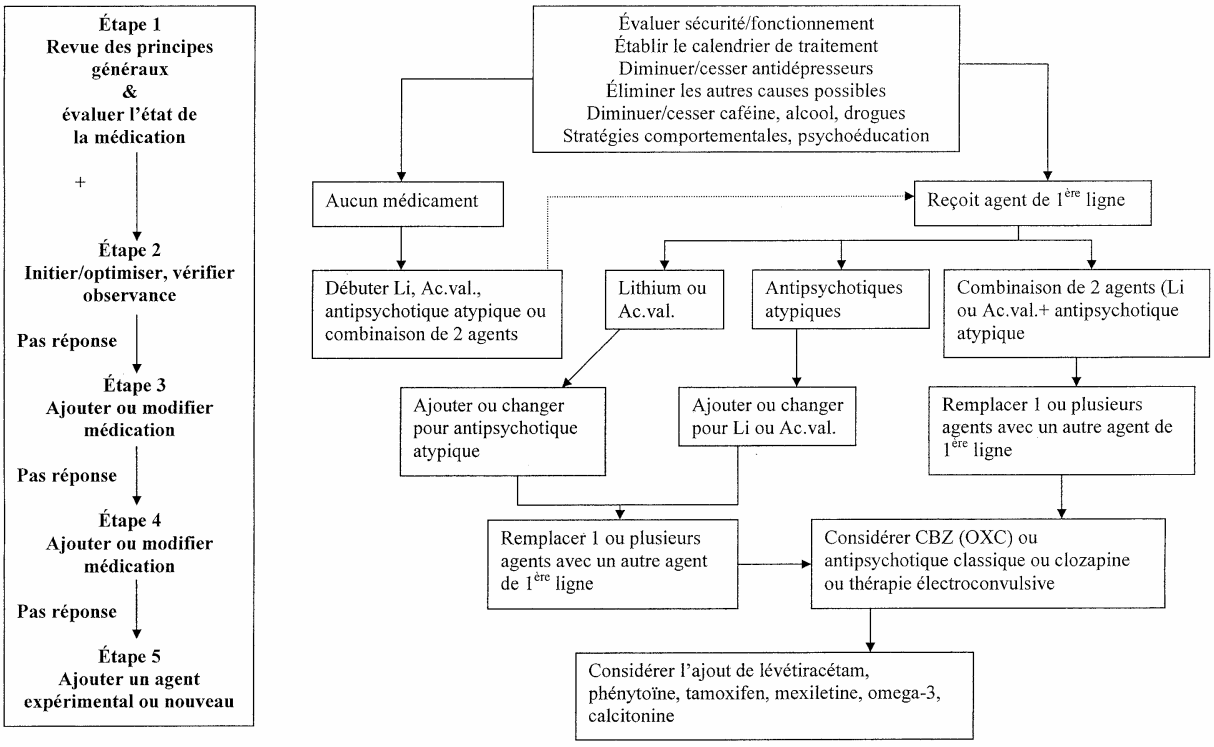


Fig. 4.1. Treatment algorithm for the management of bipolar I depression. ARI = aripiprazole; BUP = bupropion; DVP = divalproex; ECT = electroconvulsive therapy; LAM = lamotrigine; Li = lithium; OLZ = olanzapine; QUE = quetiapine; RIS = risperidone; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; ZIP = ziprasidone.
[a]Or switch the SSRI to another SSRI.
[b]Or switch the SSRI or BUP to another SSRI or BUP.

Exemple d'algorithme de traitement traduit et adapté par les pharmaciens du CHUQ à partir des recommandations du CANMAT, utilisé en pratique clinique

ALGORITHME DE TRAITEMENT DE LA MANIE AIGUË



Adapté de Yatham et al. CANMAT guidelines for bipolar disorder 2005;7(suppl.3) :5-69.

Exemple CPN : Recommandations concernant la prescription des antidépresseurs[50]

(BIP élaboré par des étudiants en pharmacie à partir des recommandations de l'AFSSAPS et édité par les pharmaciens du CPN en janvier 2007)

CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE NANCY-LAXOU

BULLETIN D'INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES ANTIDEPRESSEURS

Le diagnostic de la dépression repose sur la réunion de 5 symptômes majeurs :

- humeur dépressive,
- ralentissement psychomoteur,
- anxiété,
- troubles somatiques,
- intention suicidaire.

Indications des antidépresseurs et non indications

INDICATIONS	NON INDICATIONS
. Episodes dépressifs majeurs . Troubles dépressifs récurrents . Troubles anxieux caractérisés : TOC, trouble panique, phobie sociale, trouble anxieux généralisé, état de stress post-traumatique (AMM selon médicament) . Enurésie (Imipraminiques) . Douleurs rebelles (Imipraminiques)	. Symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs majeurs . Symptômes anxieux isolés ou non caractérisés . Episodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère . Troubles dysthymiques et cyclothymiques . Phobies simples, agoraphobie isolée

Délai d'action

Le début de l'amélioration survient dans un délai variable selon les symptômes dépressifs :

- en quelques jours de traitement pour l'anxiété et le sommeil,
- en 1 à 2 semaines pour le ralentissement psychomoteur et les idées suicidaires,
- en 2 à 4 semaines pour l'humeur proprement dite.

Le délai d'action des antidépresseurs est compris entre 2 et 4 semaines. Il ne diffère pas selon la classe ou la voie d'administration.

Une amélioration précoce, dans les 2 premières semaines de traitement, est prédictive d'une réponse favorable ultérieure.

Le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines.

Il faut insister sur le fait que l'effet thérapeutique n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner d'arrêt du traitement sans avis médical.

Durée de traitement

Dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires, la durée du traitement antidépresseur est de 16 à 20 semaines après la rémission symptomatique.

Dans la prévention des récidives, la durée du traitement est d'autant plus prolongée que les épisodes antérieurs ont été nombreux, sévères, qu'il existe des pathologies associées et des antécédents familiaux de troubles dépressifs.

Dans le cas d'un trouble bipolaire, la durée du traitement antidépresseur est insuffisamment documentée à ce jour. Elle doit prendre en compte le risque de virage maniaque et d'accélération des cycles thymiques.

Le traitement antidépresseur ne doit pas être interrompu lorsqu'il existe des symptômes résiduels.

Tolérance

Les effets indésirables sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début de traitement ou après augmentation de la posologie. Ils sont dose-dépendants et transitoires :

- effets anticholinergiques des imipraminiques : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention urinaire, confusion…,
- effets antihistaminiques des imipraminiques : somnolence,
- effets sérotoninergiques des ISRS et IRSNa : nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, tremblements, asthénie…

Arrêt du traitement

Il est recommandé de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage et la réapparition des symptômes. La période de diminution des posologies sera généralement comprise **entre 1 à 6 mois**.

Limites d'âge

Enfant de moins de 18 ans : risques de tendance suicidaires et de comportements agressifs. Les psychothérapies sont à favoriser.

Toutefois, le ZOLOFT est indiqué chez l'enfant dans le traitement des TOC, à partir de 6 ans.

Sujet âgé de plus de 70 ans : la posologie initiale recommandée, en particulier pour les imipraminiques, est la moitié de la posologie préconisée chez l'adulte, les doses étant progressivement augmentées par la suite.

Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte : Recommandations
Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé, octobre 2006
Le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent : Recommandation
Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé, février 2006
(www.afssaps.santé.fr)

2.2. EXEMPLES D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES LORS DE LA PRESCRIPTION ET DE L'ADMINISTRATION DES PRODUITS DE SANTÉ ET LORS DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE

2.2.1. RÉDACTION D'AVIS PHARMACEUTIQUES (OPINIONS PHARMACEUTIQUES)

L'analyse pharmaceutique des prescriptions peut générer des interventions pharmaceutiques appelées avis pharmaceutiques (ou compte-rendu d'analyse pharmaceutique). Une intervention pharmaceutique (annexe 5) se définit comme « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien »[79]. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la pharmacothérapie[79] (PRP, annexes 3 et 4)[7,8]. L'avis pharmaceutique est un outil de coopération thérapeutique entre prescripteurs et pharmaciens. Il favorise la communication médecins-pharmaciens en vue d'optimiser la thérapeutique et de prévenir la pathologie iatrogène médicamenteuse. La rédaction d'avis pharmaceutique par le pharmacien (à destination du prescripteur) est une étape de l'analyse et de la validation des prescriptions : recherche de redondances et d'interactions médicamenteuses, adaptation de la posologie, recherche des incompatibilités physico-chimiques lors de l'administration des médicaments injectables, promotion de la voie orale en relais de la voie injectable, conformité aux référentiels… De nombreux logiciels de prescription permettent de saisir des interventions pharmaceutiques et de les transmettre directement sur l'ordonnance médicale. L'avis pharmaceutique doit idéalement figurer dans le dossier du patient ou au moins dans son dossier pharmaceutique.

Exemple CPN : Avis pharmaceutiques

En psychiatrie, au CPN, des formulaires d'avis pharmaceutique (un exemplaire destiné au prescripteur et un à conserver à la pharmacie) sont utilisés lors de certaines associations (tableau 7). Le médecin doit justifier son choix et retourner la réponse au pharmacien, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques. Régulièrement, l'impact clinique et l'intérêt des avis pharmaceutiques sont évalués par les pharmaciens ou les étudiants en pharmacie. Des données concernant l'estimation de l'impact économique du travail du pharmacien clinicien peuvent aussi être dégagées lors de telles études. L'analyse des interventions pharmaceutiques au sein de l'établissement permet d'identifier les situations et les médicaments les plus souvent associés à des erreurs médicamenteuses évitables et, ainsi, faire évoluer et homogénéiser les pratiques[79].

Tableau 7 - Avis pharmaceutiques concernant les antipsychotiques (CPN)

Association	Avis pharmaceutique	Réponse médicale
Antipsychotique atypique (NOM DU MEDICAMENT) et correcteur des troubles extrapyramidaux (NOM DU MEDICAMENT)	L'apparition de troubles extrapyramidaux (TEP) avec NOM DU MEDICAMENT (antipsychotique atypique) est peu fréquente. Par conséquent, la prescription de NOM DU MEDICAMENT (correcteur des TEP) ne semble pas justifiée (RMO 1984). Peut-être s'agit-il : - d'un traitement suite à l'apparition de TEP ? - d'une période de chevauchement d'un neuroleptique classique et d'un antipsychotique atypique ? - d'une autre indication ? Il est conseillé de réévaluer la prescription et d'analyser le bénéfice/risque.	☐ Prescription d'un correcteur suite à l'apparition de troubles extrapyramidaux ☐ Période de chevauchement d'un neuroleptique classique et d'un antipsychotique atypique ☐ Correcteur des troubles extrapyramidaux prescrit pour une autre indication ☐ Autre :
Antipsychotique atypique (NOM DU MEDICAMENT) et neuroleptique classique (NOM DU MEDICAMENT)	L'association de NOM DU MEDICAMENT (antipsychotique atypique) à NOM DU MEDICAMENT (neuroleptique classique) n'est pas justifiée en traitement d'entretien (RMO 1984). Il est préconisé de prescrire NOM DU MEDICAMENT (antipsychotique atypique) en monothérapie (conférence de consensus 2003). Il est conseillé de réévaluer la prescription et d'analyser le bénéfice/risque.	☐ Période de chevauchement d'un antipsychotique atypique et d'un neuroleptique classique ☐ Efficacité d'un antipsychotique atypique en monothérapie insuffisante ☐ Antipsychotique atypique indiqué dans un trouble bipolaire ☐ Autre :
Plusieurs antipsychotiques atypiques (NOM DES MEDICAMENTS)	L'association de NOM DU MEDICAMENT et NOM DU MEDICAMENT (antipsyhotiques atypiques) n'est pas justifiée en traitement d'entretien (RMO 1984). Il est préconisé de prescrire les antipsychotiques atypiques en monothérapie (conférence de consensus 2003). Il est conseillé de réévaluer la prescription et d'analyser le bénéfice/risque.	☐ Période de chevauchement de deux antipsychotiques atypiques ☐ Efficacité d'un antipsychotique atypique en monothérapie insuffisante ☐ Antipsychotique atypique indiqué dans un trouble bipolaire ☐ Autre :

2.2.2. PRÉSENCE DU PHARMACIEN DANS LES UNITÉS DE SOINS ET PARTICIPATION AUX TOURNÉES MÉDICALES

La participation d'un pharmacien aux tournées médicales **réduit** de façon significative la **mortalité/morbidité** clinique et les **coûts** associés à des effets indésirables évitables (diminution de la durée de séjour, du taux d'erreurs de médication…). L'efficacité et l'efficience de la Pharmacie Clinique sont clairement mises en évidence dans le contexte hospitalier nord-américain. Mais il existe peu d'études mesurant l'impact économique positif de l'intervention pharmaceutique en France[14]. Il est indispensable que des études soient menées avec des données françaises pour pouvoir valoriser la Pharmacie Clinique et fournir des chiffres fiables qui attestent de son utilité[14]. La plupart des structures hospitalières canadiennes ont mis en place les soins pharmaceutiques (92 % d'entre elles déclarent développer des prestations de type soins pharmaceutiques pour les patients hospitalisés et 81 % pour les patients ambulatoires)[11]. Avec des normes établies par l'ordre des pharmaciens du Québec, (1 pharmacien pour 15 lits en soins critiques, pour 30 lits en soins de courte durée, pour 60-100 lits en soins de longue durée)[2], la présence pharmaceutique est supérieure à celle observée dans les établissements de santé français. Le pharmacien québécois participe aux tournées médicales, dans certains services, pendant quelques heures puis reste disponible pour répondre aux questions. En France, les pharmaciens sont moins présents au niveau des unités de soins, mais dans certains hôpitaux ils participent aux visites/consultations médicales avec les patients au sein des services.

La présence du pharmacien dans les unités de soins et son intégration aux équipes cliniques permet[2] *:*

- de recueillir et d'interpréter rapidement et efficacement les **renseignements permettant d'identifier la présence d'un problème relié à la pharmacothérapie** ;
- de **participer au diagnostic** étiologique (histoire médicamenteuse, interprétation des valeurs de laboratoire, dosage des médicaments en cas de suspicion d'intoxication…) ;
- de développer un **plan d'action permettant de résoudre ou de prévenir** les problèmes ;
- de **participer au choix du traitement** (médicaments, posologie, durée du traitement…) le plus approprié pour le patient et à l'**ajustement des posologies** des médicaments ;
- de **prévenir** et **détecter les effets indésirables** des médicaments et les **interactions** ;
- d'**améliorer le processus d'administration** des médicaments ;
- de **participer activement à la pharmacovigilance** : effectuer la déclaration des réactions indésirables aux organismes appropriés et résoudre le problème découlant de l'effet indésirable ;
- d'établir un **plan de surveillance** permettant d'évaluer l'atteinte des objectifs thérapeutiques ;
- de **faire des recommandations** à l'équipe : changements à apporter à la thérapie, mesures non pharmacologiques, instrument médical… ;
- de **répondre à diverses questions pharmacothérapeutiques** ;
- d'**identifier des comprimés,**
- de mettre en place des **tableaux d'équivalence**, des **programmes de substitution générique et de substitution thérapeutique** (remplacer par un médicament jugé équivalent sur le plan thérapeutique, notamment lorsqu'un produit n'est pas inscrit au livret thérapeutique de l'hôpital)…

Exemple CHUQ : Rôle du pharmacien dans les unités de soins, exemple du service d'urgences

Les urgences du CHUQ sont composées de différents secteurs :

- A : réanimation
- B : urgence majeure monitorisée
- C : urgence pédiatrique
- D : urgence majeure non monitorisée
- E : urgence psychiatrique (fermée à clé, avec quelques chambres d'isolement)
- F : corridor
- G : urgence mineure

Les patients sont gardés au maximum 48 heures aux urgences, puis sont transférés sur les étages. Des soins de courte durée sont donc offerts aux urgences.

Le pharmacien de l'urgence a les responsabilités suivantes[20] :

- Assurer la prestation de soins pharmaceutiques auprès des personnes qui consultent à l'urgence.
- Établir un lien efficace entre l'urgence et les ressources externes au regard de la médication.
- Coordonner le suivi pharmacologique des patients.
- Fournir de l'information pharmacothérapeutique aux intervenants, ainsi qu'aux patients et à leurs proches.
- Participer activement à l'enseignement et aux activités de formation à l'urgence.
- Effectuer la gestion des pharmacies d'appoint à l'urgence, et plus particulièrement dans l'aire de choc.
- Superviser et maintenir à jour la liste des protocoles pharmacologiques.
- Répondre aux demandes de consultation.

Les pharmaciens présents dans les unités de soins n'ont pas pour but de remplacer le médecin, ni de s'approprier une partie de ses fonctions. Ils sont présents pour apporter une valeur ajoutée en terme de qualité et de sécurité thérapeutique : mieux cibler les informations aux besoins cliniques réels, sensibiliser le personnel médical et soignant à certains problèmes (tableau 8)[13]… Cela permet aussi de renforcer le lien avec le prescripteur (collaboration indispensable) : la résolution des problèmes est améliorée, la mise en œuvre des modifications thérapeutiques plus rapide. Dans la majorité des cas, les médecins acceptent les interventions pharmaceutiques[11,13,14,19]. En outre, le fait de préparer les doses de médicaments pour chaque patient directement au sein de l'unité permet de diminuer les délais de transport.

Tableau 8 – Exemples de besoins de différents professionnels travaillant à l'urgence[13]

Équipe médicale	**Exemples de besoins**
Médecins urgentologues	Histoires médicamenteuses
Médecins spécialistes	Revue d'utilisation des médicaments
Résidents (internes) en médecine et chirurgie	Enseignement sur les différents traitements
Équipe de soins infirmiers	**Exemples de besoins**
Personnel régulier	Création de tableaux de compatibilité, de mode d'administration des médicaments Questions concernant les médicaments : incompatibilités, modalités d'administration, conditionnement/étiquettes, stabilité, conservation, administration par sonde…..
Personnel de l'équipe volante	Standardisation de la présentation des médicaments pour le centre hospitalier
Personnel en formation	Enseignement sur les différents traitements
Infirmiers de suivi systématique	Maintien à jour du profil médicamenteux
Infirmiers de liaison	Développement d'un service d'antibiotiques à domicile
Infirmiers cliniciens	Développement, en collabortation, de différents protocoles
Autres intervenants	**Exemples de besoins**
Serive social	Développement, en collaboration, d'un protocole de dépannage de médicaments pour les itinérants
Service d'inhalothérapie	Développement d'un protocole de substitution de nébuliseurs *versus* aérosols-doseurs

Dans les établissements de santé du Québec, le circuit du médicament est surtout organisé autour de la dispensation unitaire nominative[11], avec une décentralisation de la pharmacie en unités satellites situées au sein de certains services. Au CHUQ, il existe une pharmacie satellite au sein de l'unité d'urgences, ouverte seulement lorsqu'un pharmacien y est présent (du lundi au vendredi de 7h50 à 16 h, les fins de semaine lors de gardes).

Chaque jour, le pharmacien clinicien édite une liste des patients hospitalisés dans son unité de soins et leur profil pharmaceutique. À l'aide de ces outils, il planifie ses activités en tenant compte des nouvelles admissions et des suivis qu'il a à faire. La liste des patients lui sert à inscrire sa planification pour la journée, avec les priorités. Il y note aussi la raison de l'admission et quelques points importants qui résument la situation. Les profils servent à faire les suivis de la thérapeutique. Dans certains cas, le pharmacien utilise une feuille de suivi plus élaborée (avec plus de détails concernant notamment les résultats cliniques et biologiques). Il collige les renseignements pertinents concernant le patient, à l'aide d'outils, de fiches de recueil de données :

- formulaire d'**histoire pharmacothérapeutique** (annexe 6)[2],
- plan de **soins pharmaceutiques** (annexe 7)[15],
- fiche de **suivi pharmaceutique** (annexe 8)[15],
- fiches d'évaluation et d'optimisation de la pharmacothérapie en **gériatrie** (annexe 9)[16].

Exemples d'activités pharmaceutiques réalisées aux urgences :

- A son arrivée aux urgences, le pharmacien édite sa **« feuille de route »** (nom des patients, âge, heure/jour d'admission, numéro de chambre). Vers 7h50, le médecin de nuit explique à la nouvelle équipe (médecins, pharmaciens, infirmiers…) le cas de chaque patient. Le pharmacien prend des notes sur sa « feuille de route » (raison de l'admission, paramètres cliniques et biologiques, suivi à effectuer…) et définit avec l'équipe multidisciplinaire les priorités de la journée. Le planning de la journée n'est jamais fixe et doit tenir compte de l'urgence de la situation (nouvelles admissions, aggravation de l'état de certains patients…).

- La prescription médicale manuscrite sur ordonnance est transmise à l'assistant-technique en pharmacie (ATP, préparateur en pharmacie) présent dans l'unité, qui la trancrit dans le dossier pharmacologique informatisé (le dossier du patient n'est pas informatisé au CHUQ, sauf en ce qui concerne les médicaments). A partir de ce dossier, l'ATP imprime pour chaque patient :
    - les **étiquettes** à coller sur le contenant des médicaments (nom du patient, numéro de chambre, nom du médicament, posologie, identification des comprimés, dates),
    - le **profil médicamenteux** (liste des médicaments d'un patient pour un temps donné, utile aux différents cliniciens),
    - la **feuille d'administration des médicaments FADM** (outil de travail de l'infirmier : enregistrement des médicaments administrés).

- Le pharmacien analyse les prescriptions et contrôle les documents imprimés par l'ATP.

- A l'admission et/ou un peu plus tard, le pharmacien s'adresse directement au patient, selon son état (consultation pharmaceutique : **historique médicamenteux**…) ou à ses proches. Il prend contact avec le pharmacien d'offcine du patient à l'admission et/ou à la sortie (collecte et transmission d'informations).

- L'ATP prépare les doses de médicaments pour chaque patient (dans un contenant, qui est en principe un flacon en plastique pour les comprimés, capsules) : un type de médicament par contenant pour plusieurs jours (2 jours à l'urgence, 7 dans les autres services du CHUQ).

- Le pharmacien réalise une vérification contenant-contenu (identification visuelle d'après les caractères organoleptiques et comptage des comprimés), il vérifie le volume à administrer et l'étiquetage du médicament préparé.

- Le pharmacien participe aux tournées médicales et au diagnostic étiologique en analysant l'imputabilité des médicaments dans la survenue des symptômes du patient. Les échanges entre médecins et pharmaciens sont multiples et cordiaux.

- Le pharmacien initie ou ajuste un traitement. Il est responsable du programme de monitorage thérapeutique : vérification :
    - du **suivi biologique :**
        - pour de nombreux médicaments ;
        - selon l'évolution des paramètres biologiques, médecins et pharmaciens adaptent la thérapeutique ;
        - exemple : si un patient est sous warfarine, il faudra voir si le suivi de l'INR est assuré par les pharmaciens de la Clinique d'Anticoagulothérapie (PCAT), qui se trouve au sein de l'hôpital.
    - du **dosage plasmatique pour certains médicaments** (mesure de la concentration de médicaments dans le plasma, *therapeutic drug monitoring* TDM) ;
        - un programme de monitorage comprend la détermination par le pharmacien du moment optimal du prélèvement sanguin, et la suggestion au prescripteur de la posologie appropriée ou des ajustements posologiques nécessaires, notamment pour certains antibiotiques, les antinéoplasiques et de façon générale les médicaments à marge thérapeutique étroite (amikacine, gentamicine, nétilmicine, tobramycine, ciclosporine, digitaline, digoxine, acide valproïque, carbamazépine, lithium, phénobarbital, phénytoïne, primidone, théophylline, warfarine et autres AVK…) ;
        - en urgence, le dosage plasmatique permet de rechercher un surdosage notamment lors d'une intoxication médicamenteuse volontaire.

La présence d'ATP aux urgences contribue énormément à libérer le pharmacien de tâches techniques pour davantage se consacrer aux soins et services pharmaceutiques (directement centrés sur le patient)[11,12]. Outre la saisie informatique des prescriptions et la préparation des doses de médicaments, les ATP assurent la gestion des flacons/piluliers des patients, des chariots d'urgence, de l'armoire de nuit et des réfrigérateurs du service (date de péremptions, stock…). Ils effectuent parfois la reconstitution de médicaments injectables (pharmacie « satellite » du service équipée d'une zone de préparation avec hotte).

Les pharmaciens sont les spécialistes des médicaments et leur **droit de prescrire** en toute indépendance ou en dépendance a évolué dans la dernière décennie, au Canada[11].

- **Droits de prescription exercés en indépendance :** droits conférés à un soignant par la loi régissant sa propre profession, et ce, avec ou sans restrictions quant à l'étendue des pouvoirs en question (droit légal de prescription du pharmacien).
- **Droits de prescription exercés en dépendance :** droits conférés par un prescripteur autorisé par la loi à une autre catégorie de professionnels de la santé à qui la loi n'octroie pas le droit de prescrire en indépendance (par exemple : délégation des droits de prescription du médecin à un pharmacien, sous réserve de l'application par ce dernier d'un protocole bien défini).
- Les droits de prescription approuvés pour les pharmaciens concernent les **examens de laboratoire**, les **modifications de posologie** et les **nouvelles thérapies**.
- Les catégories suivantes sont citées le plus fréquemment en matière de droit de prescription attribué aux pharmaciens en dépendance : agents anti-infectieux, hématopoïétiques, anticoagulants et thrombolytiques, agents d'équilibre électrolytique, calorique et hydrique, agents gastrointestinaux, agents cardiovasculaires et agents du système nerveux central.

Au Québec, la « Loi 90 » modifiant le *Code des professions* et plusieurs lois professionnelles prévoient, depuis 2002, un nouveau partage des champs d'exercice des professionnels de santé. Certaines activités médicales autrefois réservées à un ou deux professionnels de santé uniquement peuvent être exercées, de façon encadrée, par d'autres professionnels. L'émission d'ordonnances collectives émane aussi de ce projet de loi : prescriptions données par un médecin, un dentiste ou un groupe de médecins à des professionnels habilités à la recevoir (infirmiers, pharmaciens, technologues en radiologie, inhalothérapeutes, technologistes médicaux, diététistes), ayant pour objet les médicaments, les traitements, les examens ou les soins à dispenser à un groupe de personnes ou pour des situations cliniques déterminées. Une telle ordonnance s'individualise lorsqu'un patient se trouve dans la situation clinique déterminée par l'ordonnance. Cela permet par exemple au pharmacien d'exercer certaines activités comme l'**ajustement ou l'amorce d'une thérapie médicamenteuse**, sans avoir à obtenir une ordonnance individuelle d'un médecin. Le Bureau du Collège des médecins du Québec a adopté des modèles d'ordonnances collectives pour la ***contraception orale***, l'***initiation d'un corticoïde nasal en inhalation***, le ***traitement de la pédiculose,*** la ***thérapie de remplacement de la nicotine*** et l'***ajustement de l'anticoagulothérapie***. D'autres modèles peuvent émaner de projets locaux propres à chaque hôpital.

2.2.3. RÉUNIONS PHARMACOTHÉRAPEUTIQUES MÉDECIN-PHARMACIEN

Lors de réunions pharmacothérapeutiques (une à deux fois par semaine, parfois plus dans certains services comme les urgences ou les soins intensifs), les médecins et les pharmaciens passent ensemble en revue tous les traitements des patients du service et réalisent, si nécessaire, une adaptation du traitement. Lors de ces réunions, les médecins posent des questions aux pharmaciens sur les médicaments, notamment en ce qui concerne :

- l'identification de comprimés,
- la documentation d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables,
- la réalisation d'histoires médicamenteuses,
- les opinions sur les choix, les alternatives thérapeutiques et les ajustements posologiques, notamment chez une population spécifique (enfant, personne âgée, femme enceinte, insuffisant rénal, patients infectés par le virus de l'hépatite C et/ou par le VIH…)...

IDENTIFICATION DE COMPRIMÉS

Les médecins font appel aux pharmaciens pour identifier les comprimés que prennent certains patients (confus, intoxiqués, ne connaissant pas le nom de leurs médicaments…) et qui ne sont plus dans leur conditionnement d'origine. Les demandes d'identification de comprimés ou de gélules émanent parfois d'un contexte suspect (détournements de médicaments pour leurs propriétés pharmacologiques, leur logo ou leur aspect attrayant…). Si l'identification n'est pas possible d'emblée, le pharmacien français peut contacter le Centre antipoison et de toxicovigilance (CAP) de Nancy qui dispose, depuis 1970, d'un fichier national d'identification des formes orales solides médicamenteuses à partir de ses caractères organoleptiques (forme géométrique, dimension, poids, couleur, inscriptions éventuelles). Toutes les formes décrites sont archivées au CAP, il est donc possible de comparer l'échantillon archivé avec le médicament à identifier. Le CAP de Lille propose sur son site Internet[80] un guide d'aide à l'identification des comprimés (couleur, forme, surface, dimensions, nombre de segments, inscription, nature du comprimé). Au Québec, le dictionnaire des médicaments CPS[33] (équivalent du Vidal français) et le guide visuel d'identification des médicaments susceptibles d'être retrouvés en psychiatrie, édité par le Centre hospitalier spécialisé Robert-Giffard[38,81], comprennent des photos des formes orales solides commercialisées.

DÉTECTION ET DOCUMENTATION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La détection d'interactions médicamenteuses fait partie des tâches et des responsabilités quotidiennes du pharmacien : certains facteurs qui affectent les enzymes du métabolisme des médicaments et les protéines en cause dans la réponse au traitement ou la progression de la maladie entraînent une modification de la réponse au traitement (âge, maladies hépatiques, rénales, médicaments associés, autres xénobiotiques, variations génétiques[82]). Non seulement doit-il les détecter, mais il doit aussi intervenir en conséquence auprès du prescripteur. Les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec les psychotropes[56], surtout avec les antidépresseurs, les thymorégulateurs et les antipsychotiques :

- Les **inhibiteurs enzymatiques** des cytochromes P450 qui participent à l'élimination des psychotropes peuvent provoquer l'augmentation des taux sériques de ces derniers avec majoration des effets indésirables (diminution de leur métabolisme et augmentation de leur demi-vie d'élimination plasmatique).
- Inversement, les **inducteurs enzymatiques** peuvent diminuer les taux sériques d'autres médicaments.
- **Certains psychotropes inhibiteurs enzymatiques** de ces cytochromes P450 peuvent perturber le métabolisme d'autres médicaments, psychotropes et non psychotropes.

Pour détecter les interactions médicamenteuses, le pharmacien dispose d'outils : logiciel de détection d'interactions médicamenteuses (il ne remplace pas la vigilance et le jugement clinique du pharmacien), dictionnaires des médicaments[28,29,31,33], sites Internet dédiés aux médicaments et bases de données médicales[30,35-37,83]…

Certains médicaments peuvent allonger l'intervalle QT (iQT) et entraîner des torsades de pointe. Les interactions médicamenteuses sont souvent impliquées dans la genèse de ce type de trouble du rythme et augmentent le risque de mort subite, par action directe sur l'iQT des médicaments pris un à un, mais aussi par un effet additif voire une potentialisation par inhibition de la voie des cytochromes P450 ou lors de troubles électrolytiques[83-85]. Il est du rôle du pharmacien clinicien de documenter le risque torsadogène et d'informer le médecin. Le pharmacien doit s'assurer qu'il revoit toutes les conditions susceptibles de rendre le patient à risque : facteurs de risque, interactions.

Exemple CHUQ : Interactions médicamenteuses et risque d'allongement de l'intervalle QT
(macrolide et antipsychotique : risque de torsades de pointe)[83-85]

S	Madame A.M., 53 ans, mariée, tousse depuis le début de son hospitalisation il y a 3 jours. Elle se sent très angoissée et fatiguée. Elle a de la peine à manger depuis presque une semaine (en temps normal, elle ne mange pas beaucoup).
O	Diagnostic : dépression (tentatives de suicide par le passé) depuis de nombreuses années ; bronchite depuis 3 jours Traitement à l'admission : Paroxétine = Paxil® 20 mg le matin Quétiapine = Seroquel® 300 mg le soir Lorazépam = Ativan® 1 mg PRN Pas d'allergie connue. Le médecin a contacté l'équipe pharmaceutique car il souhaite savoir s'il est judicieux de prescrire du Biaxin® 500mg BID (clarithromycine 2 fois/jour). Il vaut connaître le risque torsadogène et avoir notre avis sur le choix de cet antibotique.
A	L'allongement sous traitement de l'intervalle QT (iQT) sur l'ECG peut être considéré comme un facteur prédictif de la survenue de troubles du rythme graves : arythmies ventriculaires dont les torsades de pointe (TdP), avec risque de syncope et de mort subite. Un allongement de plus de 60 msec par rapport à la valeur de base ou un iQT de plus de 500 msec sont des signes de risque de TdP. Des modifications dans le métabolisme ou le transport des médicaments risquent de provoquer un allongement important de l'iQT : risque majeur d'interactions médicamenteuses pouvant provoquer des TdP. Il faut donc évaluer la capacité intrinsèque d'entraîner un allongement de l'iQT des médicaments concernés, de même que les facteurs de risque que présentent la patiente, afin d'évaluer les risques réels de survenue d'un épisode d'arythmie. Les personnes âgées (fonction rénale souvent altérée pouvant mener à l'accumulation de médicaments éliminés par cette voie), les personnes qui souffrent d'anorexie mentale (déséquilibres électrolytiques) et les personnes souffrant de troubles psychiatriques (surconsommation de médicaments) constituent des populations davantage exposées au risque d'allongment de l'iQT iatrogène. Tous les antipsychotiques peuvent allonger l'iQT. D'après certaines études, la prise de quétiapine entraîne un allongement de l'iQT de 14,5 ms ± 5,4 ms[84]. Les macrolides sont les antibiotiques qui exposent au plus grand risque de TdP. On a fréquemment associé les macrolides à des arythmies de type torsade de pointes. Ces molécules semblent prolonger le QT de façon similaire, mais leur potentiel arythmogène semble différent : érythromycine (surtout par voie intraveineuse) > clarithromycine > azithromycine (source : base de données Santé Canada). Dans la documentation médicale, on a rapporté plusieurs cas de TDP associées à la clarithromycine[85]. Les macrolides (sauf la spiramycine) sont des inhibiteurs des CYP 3A4 et 1A2. Ils risquent d'augmenter les concentrations plasmatiques de quétiapine (le CYP 3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la quétiapine) et d'allonger davantage l'iQT. La quétiapine et plusieurs de ses métabolites sont de faibles inhibiteurs de l'activité des CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 chez l'humain (source : monographie de la quétiapine), ce qui devrait avoir peu de répercussions au niveau clinique. La paroxétine est métabolisée par le CYP 2D6 et est un puissant inhibiteur de ce CYP. Elle inhibe aussi d'autres CYP mais de manière moins importante (pas ou peu d'impact clinique).
P	▪ On ne peut prédire le risque réel de TdP chez cette patiente. L'allongement de l'iQT devrait être faible, malgré les interactions médicamenteuses notées. La prescription de clarithromycine nous semble ici être d'un rapport bénéfice/risque plutôt bas et potentiellement torsadogène. Il est préférable de faire preuve de prudence, d'autant plus que la patiente mange peu. ▪ Si le médecin souhaite prescrire cet antibiotique, il devra effectuer un ECG avant, pendant et après le traitement, ainsi qu'un bilan électrolytique car certains troubles électrolytiques sont des facteurs de risque de TdP (hypokaliémie, hypomagnésémie, pouvant être la conséquence de pathologies : vomissements, diarrhées, anorexie mentale…). On devra aussi s'assurer qu'aucun autre médicament ou produit naturel (pamplemousse…) ne vienne influencer le tableau. ▪ Nous proposons de remplacer le macrolide par un autre antibiotique (exemple : amoxicilline-acide clavulanique car bonne couverture contre les germes présents lors d'infections bronchiques et pas d'allergie de la patiente à la pénicilline). Pour couvrir les microorganismes atypiques, l'azithromycine demeure une option (macrolide pour lequel le risque de TdP est un peu moins élevé qu'avec la clarithromycine).

Exemple CPN : Neuroleptiques et torsades de pointe[83]

(BIP élaboré par des étudiants en pharmacie et édité par les pharmaciens du CPN en septembre 2007)

CONSEILS LORS DE LA PRESCRIPTION DE NEUROLEPTIQUES TORSADOGENES

- Identifier les facteurs de risques et les corriger si nécessaire,
- Réaliser un ECG avant et/ou en cours de traitement,
- S'assurer qu'il n'existe pas d'alternative dénuée de ce risque,
- Eviter les situations de surdosage (insuffisance rénale, hépatique, …)
- Réévaluer régulièrement la balance bénéfice/risque.

Les valeurs normales du QTc ne doivent pas excéder 430 ms chez l'homme et 450 ms chez la femme.

Un allongement de l'espace QTc supérieur à 480 ms nécessite une surveillance étroite et une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit.

Il est prudent de maintenir une kaliémie ≥ 4 mmol/l et une magnésémie ≥ 1,8 mg/dl.

MEDICAMENTS POUVANT DONNER DES TORSADES DE POINTE

1 – Médicaments torsadogènes ayant la propriété pharmacologique d'allonger l'espace QT

Avec ces médicaments, les torsades de pointe sont le plus souvent dose-dépendantes et surviennent lors de l'initiation du traitement, d'une augmentation de posologie ou d'une injection en IV directe.

Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe	Autres médicaments torsadogènes
- **Plus fréquemment :** Chlorpromazine (LARGACTIL) Cyamémazine (TERCIAN) Halopéridol (HALDOL) Levomépromazine (NOZINAN) Pimozide (ORAP) Sulpiride (DOGMATIL) Sultopride (BARNETIL) Tiapride (TIAPRIDAL) Zuclopenthixol (CLOPIXOL) - **Moins fréquemment :** Amisulpride (SOLIAN) Aripiprazole (ABILIFY) Clozapine (LEPONEX) Dropéridol (DROLEPTAN) Propériciazine (NEULEPTIL) Rispéridone (RISPERDAL)	Amiodarone (CORDARONE) Cibenzoline (CIPRALAN) Cisapride (PREPULSID) Disopyramide (RYTHMODAN) Dompéridone (MOTILIUM) Erythromycine IV Halofantrine (HALFAN) Hydroquinidine (SERECOR) Ibutilide (CORVERT) Imipramine (TOFRANIL) Luméfantrine (RIAMET) Méthadone (METHADONE) Métoclopramide (PRIMPERAN) Mizolastine (MIZOLLEN) Moxifloxacine (IZILOX) Pentamidine (PENTACARINAT) Sotalol (SOTALEX) Spiramycine IV (ROVAMYCINE) Vincamine (RHEOBRAL)

2 – Médicaments hypokaliémiants

- Diurétiques hypokaliémiants : furosémide (LASILIX), indapamide (FLUDEX), bumétamide (BURINEX), hydrochlorothiazide (ESIDREX), ciclétanine (TENSTATEN),
- Laxatifs stimulants,
- Amphotéricine B IV,
- Glucocorticoïdes : prédnisone (CORTANCYL), prédnisolone (SOLUPRED), bétaméthasone (CELESTENE) ……..

CENTRE PSYCHOTHERAPIQUE DE NANCY-LAXOU

BULLETIN D'INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

NEUROLEPTIQUES ET TORSADES DE POINTE

TORSADE DE POINTE

La Torsade de pointe représente un trouble du rythme cardiaque potentiellement mortel. Elle correspond à un trouble du rythme ventriculaire rapide, souvent spontanément résolutif mais récidivant et dont la gravité réside dans sa capacité à se transformer en fibrillation ventriculaire amenant alors à une mort subite par arrêt cardiocirculatoire.

ECG normal

ECG torsade de pointe

FACTEURS DE RISQUE DE TORSADE DE POINTE

- Un espace QTc (QT corrigé) spontanément long avant le traitement,
- Une cardiopathie préexistante : troubles du rythme ventriculaire graves, bloc auriculo-ventriculaire, trouble de la conduction intra-ventriculaire, insuffisance cardiaque,
- Des troubles hydro-électrolytiques comme une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hypocalcémie,
- Une bradycardie inférieure à 55-60 battements par minute,
- Une association de médicaments potentiellement torsadogènes,
- Une hypothyroïdie.

Les femmes et les sujets âgés semblent présenter un risque accru de torsade de pointe.

3 – Médicaments bradycardisants

- Inhibiteurs calciques : amlodipine (AMLOR), verapamil (ISOPTINE), nicardipine (LOXEN), diltiazem (MONO-TILDIEM),…

- Béta-bloquants : aténolol (TENORMINE), sotalol (SOTALEX), propranolol (AVLOCARDYL),…

- Digitaliques : digoxine (DIGOXINE, HEMIGOXINE),…

4 – Médicaments inhibiteurs enzymatiques, en association avec les médicaments torsadogènes

Les inhibiteurs enzymatiques potentialisent les effets des médicaments torsadogènes en inhibant leur métabolisme.

Médicaments inhibiteurs enzymatiques :

- Macrolides, (Spiramycine exceptée) : Josamycine (JOSACINE), Erythromycine (ERYTHROCYNE), Clarythromycine (NAXY, ZECLAR), Télithromycine (KETEK), Azithromycine (ZITHROMAX, AZADOSE),

- Imidazolés : Fluconazole (TRIFLUCAN), Itraconazole (SPORANOX), Kétoconazole (NIZORAL), Miconazole (DAKTARIN), Voriconazole (VFEND),

- Certaines anti-protéases utilisées dans les infections à VIH : Nelfinavir (VIRACEPT), Indinavir (CRIXIVAN), Ritonavir (NORVIR, KALETRA), Saquinavir (FORTOVASE, INVIRASE), Amprénavir (AGENERASE, TELZIR), Atazanavir (REYATAZ),

- Cimétidine : TAGAMET

- Certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : Fluoxétine (PROZAC), Fluvoxamine (FLOXYFRAL), Paroxétine (DEROXAT, DIVARIUS).

DEMANDES D'OPINIONS PHARMACEUTIQUES SUR LES CHOIX, LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES ET LES AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES

Exemples CHUQ : Exemples de cas cliniques : interventions pharmaceutiques présentées sous la forme de notes SOAP dans le dossier du patient

Cas clinique 1 : trouble bipolaire réfractaire

S

Monsieur G.S., 38 ans, se dit découragé et a des idées suicidaires. L'excès de poids le gêne. Depuis environ 2 mois, il ne prend plus régulièrement l'olanzapine croyant que ce médicament est responsable de sa prise de poids.

O

Diagnostic : trouble bipolaire de type 2 (au moins un accès majeur de dépression et au moins un accès d'hypomanie sans accès maniaque ou mixte) à cycle rapide (4 accès ou plus dans une année) réfractaire au traitement.

Traitements antérieurs : essai de plusieurs thymorégulateurs sans réponse thérapeutique ou réponse partielle.

Traitements avant l'hospitalisation : Ativan® 1 mg TID (lorazépam)
Zyprexa® 15 mg DIE (olanzapine) depuis 6 mois
Epival® 750 mg BID (divalproex) depuis 2 ans
Celexa® 40 mg DIE (citalopram) date de début ?

La prise de poids a effectivement commencé à se manifester à l'introduction de l'olanzapine.
Monsieur G.S. présente plusieurs facteurs de risque de syndrome métabolique.
Tabac : 20 cigarettes par jour IMC : 30,1 (obésité) Prise de poids : 8,5 kg en 6 mois

A

Dans le cas de Monsieur G.S., le lithium a été remplacé par le divalproex en raison de la progression de la maladie vers le cycle rapide. Le divalproex semble plus efficace dans ce type de troubles bipolaires et a un meilleur profil de tolérance. L'olanzapine est utile pour traiter des troubles bipolaires, en monthérapie ou en association à un thymorégulateur classique. Mais l'efficacité recherchée est ici compromise par l'inobservance du patient (prises anarchiques d'olanzapine à cause du gain de poids). Le gain de poids n'étant pas toléré par le patient, il faut trouver une solution de rechange.

La lamotrigine est efficace dans le traitement des troubles bipolaire, y compris dans la forme à cycle rapide. Elle est efficace en monothérapie ou comme adjuvant à d'autres stabilisateurs de l'humeur. Elle est réservée aux cas réfractaires aux autres traitements. La lamotrigine doit être introduite graduellement car le divalproex augmente le risque de rash cutané. Les doses sont moindres que dans le traitement de l'épilepsie.

P

- Nous suggérons de faire des analyses biologiques (glycémie, bilan lipidique) pour éventuellement mettre en évidence des troubles métaboliques induits par l'olanzapine.

*Tableau 9 – Critères de diagnostic pour le syndrome métabolique (minimum 3 critères présents pour chaque définition)**

Parameters	NCEP determinants[29-31]	IDF determinants[34]
Triglycerides, mg/dL		≥150
HDL cholesterol, mg/dL		<40 (men) <50 (women)
Blood pressure, mm Hg	≥130 systolic *and* ≥85 diastolic	≥130 systolic *or* ≥85 diastolic
Fasting glucose, mg/dL		≥100
Waist circumference, cm (inches)	>102 (40) (men) >88 (34.5) (women)	≥94 (37) (men) ≥80 (31.5) (women)

- Nous proposerons d'abord au patient une modification de ses habitudes de vie (alimentation, activité physique).
- En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques ou si les résultats biologiques ne sont pas satisfaisants, nous suggérerons au psychiatre de remplacer graduellement l'olanzapine par la lamotrigine (dose maximale recommandée : 200 mg/jour) et de retirer graduellement l'olanzapine (diminuer de 5 mg par semaine à partir de la 3ème semaine d'utilisation de lamotrigine).

Semaine	1	2	3	4	5 et les suivantes
Lamotrigine	12,5 mg DIE (ou 25 mg 1 jour sur 2)	25 mg DIE	25 mg DIE	25 mg DIE	↑ 12,5 à 25 mg par semaine selon réponse et tolérance (max : 200 mg/jour)
Olanzapine	15 mg DIE	15 mg DIE	10 mg DIE	5 mg DIE	Retrait

- En cas d'introduction de la lamotrigine, nous vérifierons l'efficacité et la tolérance chaque semaine : rash, somnolence, étourdissements, maux de tête, nausées, vomissements, diplopie. Il faudra bien sûr informer le patient du changement : olanzapine retirée graduellement et remplacée par un médicament qui n'entraîne pas de gain de poids. Ce médicament à pour but de mieux maîtriser son humeur dépressive.
- Si un rash se manifeste (risque d'effets indésirables cutanés graves : toxidermies qui mettent en jeu le pronostic vital, à type de Stevens Johnson et de syndrome de Lyell, survenant en général dans les 8 premières semaines de traitement, plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte), le patient devra en informer son médecin.

* Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.

International Diabetes Federation. The IDF consensus world-wide definition of the metabolic syndrome. Accessed at www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf, August 23, 2007.

L'intervention pharmaceutique en pédopsychiatrie (exemple CHUQ, pages 125-127) illustre les modalités de surveillance d'un traitement par un médicament psychostimulant : anticipation et gestion des effets indésirables dus aux psychostimulants[48,77,78].

Cas clinique 2 : Établissement d'un calendrier de sevrage progressif des benzodiazépines

S

M. A., une femme de 27 ans, a demandé à être hospitalisée car elle n'arrive plus « à s'en sortir ». Depuis qu'elle est au chômage, elle a perdu toute motivation et est très anxieuse. Sa consommation de substances (alcool, drogues de rue…) a augmenté, c'est pourquoi son médecin de ville a prescrit des benzodiazépines.

O

Diagnostics : dépendance aux opiacés (héroïne), polytoxicomanie, dépression, anxiété.

Traitements avant l'hospitalisation : Méthadone 80 mg DIE depuis 3 ans
Paxil® 20 mg DIE (paroxétine) depuis 1 an
Rivotril® 2 mg BID (clonazépam) depuis 3 ans
Valium® 10 mg QID (diazépam) depuis 6 mois
Serax® 30 mg TID (oxazépam) depuis 4 mois
Restoril® 30 mg DIE (témazépam) depuis 6 semaines

La patiente prend plusieurs médicaments de la classe des benzodiazépines.

A

Pour établir un calendrier de sevrage, il faut tenir compte de différents facteurs : dose de BZD et demi-vie, durée de la la consommation, état psychologique et lieu de sevrage (en ambulatoire, pour des dépendances légères ou isolées, avec un état psychologique et un entourage équilibré ; plutôt en milieu hospitalier pour des dépendances lourdes ou multiples, dans un contexte psychologique fragile). Le sevrage de BZD se fait habituellement en diminuant la dose de 10 à 25 % toutes les 2 semaines, pendant 4 à 16 semaines (6 mois maximum)[1]. Selon les travaux de Rickels et coll., la dose peut être diminuée de 50 % rapidement : 25 % la 1ère semaine et 25 % la 2ème semaine[2]. La diminution initiale de 50 % peut aussi s'échelonner sur 4 semaines et le patient peut être maintenu à cette dose pendant plusieurs mois afin d'atteindre une stabilité[3]. Ensuite le sevrage peut se poursuivre sur une durée de 4 à 8 semaines avec une diminution de 12,5 % tous les 4 à 7 jours selon la tolérance du patient[2]. Pour la dernière tranche de 25 %, une diminution de 6,25 % de la dose tous les 4 à 7 jours est envisageable dans le cas de doses élevées de BZD[2]. Dans certains cas difficiles, on peut ajouter des adjuvants : carbamazépine, imipramine, propranolol, trazodone[1,2]. Il faut éviter les BZD de courte durée d'action car elles entraînent plus fréquemment des effets amnésiants prononcés et des réactions paradoxales (irritabilité, agressivité, excitation, confusion). Sur la base du tableau de correspondances en annexe 16, on substitue la ou les benzodiazépines du patient par une seule autre[1,2] :

• BZD de demi-vie longue afin de passer à une prise quotidienne, si possible, et disponible en gouttes afin de faciliter la diminution progressive des doses (convertir la dose en une dose équivalente de diazépam ou de clonazépam).

• Il est préférable d'effectuer le changement d'un seul coup ; dans certains cas, notamment si le patient est très nerveux, le changement s'effectuer progressivement sur 1 à 2 semaines. Il est fortement déconseillé de prescrire d'autres BZD, sauf dans certains cas exceptionnels.

• Il faut toujours retenir la plus faible dose permettant d'éviter les symptômes de manque.

• La diminution de la dose peut être effectuée plus rapidement dans le cas d'un traitement court et plus lentement en cas de symptômes de manque du patient.

BZD	Catégorie	Equivalence approximative	Dose journalière prise par M.A.	Equivalence en diazépam
Diazépam	Longue durée d'action	10 mg	40 mg/jour	40 mg/jour
Clonazépam		0,5 mg	4 mg/jour	80 mg/jour
Oxazépam	Durée d'action intermédiaire	20 mg	90 mg/jour	45 mg/jour
Témazépam		20 mg	30 mg/jour	15 mg/jour

P

- Puisque la patiente a des antécédents d'abus (polytoxicomanie), il serait préférable de ne lui donner qu'une BZD à la fois afin de réduire les risques de surconsommation. La prise d'une BZD à longue durée d'action permettrait de faciliter la transition et d'atténuer les symptômes de sevrage. Nous proposons de remplacer les BZD par du diazépam 180 mg/jour en 4 prises par jour (matin, midi, soir et au coucher). Vu les antécédnts de la patiente (alcoolisme notamment), il faut envisager un traitement au long court avec de faibles doses de diazépam (≤ 30 mg/jour). Nous proposons un calendrier de sevrage à adapter selon la tolérance de la patiente :

- Dose > 60 mg de diazépam : réduction de dose de 10-25 % tous les 15 jours.
- Entre 30 et 60 mg de diazépam : réduction de dose de 5 mg tous les 15 jours.
- Entre 20 et 30 mg de diazépam : réduction de dose de 2-5 mg tous les 15 jours.
- Dose < 20 mg de diazépam : réduction de dose de 2 mg tous les 15 jours. Une fois la dose réduite à 5 mg, la réduire de 1 mg tous les 15 jours.

- Conseils à la patiente si le psychiatre accepte ce plan de soins :

- Vos doses de Rivotril®, Serax® et Restoril® seront remplacées par une plus grosse dose de Valium®, c'est-à-dire 180 mg en 4 prises par jour. Il est préférable d'espacer les prises à intervalles réguliers (≈ toutes les 6 h) au début plutôt que de les concentrer à un certain moment de la journée. Pour votre bien-être, il sera important de ne pas dépasser cette dose et de ne plus consommer en même temps d'autres médicaments de cette famille.
- Je vous rappelle que de fortes doses de BZD ne doivent pas être associées à la méthadone, ni à l'alcool : potentialisation des effets dépresseurs sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire (dépression respiratoire, sédation, somnolence, risque de vertiges/chutes, collapsus cardiovasculaire, mort), risque de déficit cognitif. Les autres effets indésirables des BZD et apparentés (zolpidem, zopiclone) sont : inhibition émotionnelle, altération des capacités de mémorisation/apprentissage, réduction de la capacité d'adaptation.
- Rassurez-vous, l'inconfort dû à ce changement sera de courte durée. Les symptômes de sevrage disparaissent en principe au bout de 1 à 2 semaines (insomnie, anxiété, irritabilité, maux de tête, tremblements, sudation, perte d'appétit, troubles digestifs)[2,3]. De toute façon, vous serez à l'hôpital durant cette période donc, si vous avez le moindre embêtement, il y aura toujours quelqu'un à votre disposition.

- Proposer une délivrance quotidienne de l'ensemble du traitement par le pharmacien d'officine, après l'hospitalisation, et prendre contact avec celui-ci par téléphone pour lui indiquer le plan de suivi.

- Un changement de traitement de substitution aux opiacés pourrait être intéressant chez cette patiente : remplacer la méthadone par la buprénorphine. Contrairement à la méthadone, la buprénorphine, du fait de son activité agoniste partielle, ne présente pas de risque mortel en cas de surdosage (sauf lors d'association à des fortes doses de BZD ou d'autres dépresseurs du SNC).

[1]Grimsley SR. Anxiety Disorders. In : Young LY, Koda-Kimble MA, éditeurs. Applied therapeutics : the clinical use of drugs. 6e ed. Vancouver : Applied Therapeutics inc., 1995;73-128.
[2]Rickels K, Case WG, Schweizer E, et al. Benzodiazepine dependence : management of discontinuation. Psychopharmacology Bulletin 1990;26:63-8.
[3]Rickels K, DeMartinins N, Rynn M, et al.Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. J Clin Psychopharmacol 1999;19 (6 suppl 2):12S-16S.

2.2.4. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES, MONITORAGE PHARMACOCINÉTIQUE ET ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

Il est essentiel pour le pharmacien de disposer des données biologiques pour valider les prescriptions, adapter les posologies, éviter l'apparition d'effets indésirables médicamenteux et pour distinguer les symptômes/pathologies des effets indésirables, ces derniers étant le plus souvent réversibles.

Dans le cadre du plan de soins pharmaceutiques, le pharmacien met en place un plan de surveillance, en collaboration avec le patient et les autres professionnels de santé. Il précise :

- qui fait le suivi (QUI = patient, pharmacien, médecin ou autre professionnel),
- ce qui doit être mesuré (QUOI),
- comment le suivi sera effectué (COMMENT),
- le moment de le faire (QUAND) : la fréquence du suivi pharmaceutique des patients doit être adaptée en fonction :
    - des changements dans la thérapie et des résultats de laboratoire (exemple : plusieurs fois par jour en soins intensifs, une fois par jour en soins aigus, une fois par semaine en soins chroniques),
    - du délai nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique, ce qui dépend des données pharmacocinétiques et de l'action pharmacodynamique du médicament (l'effet thérapeutique maximal d'un médicament peut ne pas être observé au moment où les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes, et on pourrait être tenté d'ajuster le traitement trop tôt ; c'est le cas pour les antidépresseurs, les thymorégulateurs et les antipsychotiques).

Le pharmacien utilise des outils (ouvrages, tableaux, fiches synthétiques d'aide pour l'ajustement de la pharmacothérapie et la planification du suivi ; fiches de suivi : annexes 7 et 8) et précise les paramètres observables (utilisation d'échelles[78,86-90] pour les symptômes parkinsoniens, les signes anticholinergiques, les troubles du comportement, de grilles d'évaluation ou de journaux de bord) ou les indicateurs mesurables (signes vitaux, valeurs de laboratoire, taux plasmatique de médicaments) permettant d'évaluer[2] :

- **l'efficacité du traitement** ;
- **le profil sécuritaire du traitement** (effets indésirables, signes de surdosage, interactions, risques d'erreurs médicamenteuses, comorbidités, tableau 10 et annexe 15) ;
- **l'observance thérapeutique.**

Un **bilan pré-thérapeutique** complet (clinique et biologique) permet d'éliminer une contre-indication et d'adapter le traitement par psychotropes aux caractéristiques du patient (tableau 10, annexe 15[45]). La surveillance (clinique et biologique) et la prévention sont importantes (prise de poids, troubles métaboliques) : consultations de diététique, limitation du tabac, exercice physique… Des examens sanguins sont à réaliser régulièrement selon le profil de toxicité des molécules (NFS, ionogramme sanguin, glycémie, bilans lipidique, hépatique, rénal, thyroïdien…). Un contrôle fréquent de la tension artérielle est nécessaire surtout à cause du risque d'hypotension orthostatique. Un bilan cardiaque complet devrait être réalisé avant le traitement pour toutes les molécules et régulièrement pendant le traitement avec certaines molécules. Un EEG est préconisé dans certains cas. Les effets endocriniens doivent être régulièrement mesurés aux cours des traitements : hyperprolactinémie, irrégularités des règles, tension des seins, gynécomastie, troubles sexuels…

Tableau 10 – Précautions d'emploi avec les médicaments psychotropes

- grossesse, allaitement
- sujets à risque d'hypotension et de chutes (hypovolémie, déshydratation, antihypertenseur, personne âgée, maladie de Parkinson…),
- affection cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire,
- épileptiques ou sujets ayant des antécédents de crises convulsives,
- troubles cognitifs, sujets âgés déments,
- hypertrophie de la prostate (molécules à propriétés anticholinergiques),
- troubles digestifs : constipation, nausées, anorexie,
- troubles de sommeil/vigilance (insomnie, sédation),
- sujets à risque de dépendance et d'abus,
- maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme, apnée du sommeil, risque de dépression respiratoire (BZD et apparentés, méprobamate, opiacés),
- insuffisance hépatique ou insuffisance rénale (risque de surdosage, hépatotoxicité de certaines molécules),
- troubles métaboliques (AP2G ; lithium : troubles thyroïdiens),
- troubles électrolytiques (lithium, molécules torsadogènes ; ISRS : hyponatrémie par SIADH),
- patients sous AINS, anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires (ISRS : risques d'hémorragies).

Le **monitorage thérapeutique de médicaments (TDM, dosage plasmatique des médicaments)** est bien établi en psychiatrie. Le groupe AGNP-TDM (Association de neuropsychopharmacologie et de pharmacopsychiatrie) a élaboré des recommandations concernant la pharmacocinétique, la pharmacogénétique des psychotropes et la description des étapes du processus TDM. Peu d'études ont été consacrées aux aspects coûts/bénéfices du TDM, mais dans l'ensemble, le TDM présente des avantages et constitue un outil intéressant pour optimiser des traitements chroniques : augmenter le bénéfice thérapeutique, diminuer la durée d'hospitalisation et le risque de rechute, réduire la survenue des effets indésirables[91] (tableau 11). Le respect de certains aspects pratiques et l'interprétation correcte du résultat sont essentiels pour garantir un bénéfice clinique optimal du TDM (tableau 11). À l'avenir, l'utilisation combinée de TDM et de tests pharmacogénétiques (phénotypage, génotypage des enzymes du métabolisme hépatique, cytochromes P450 notamment) gagnera en importance au niveau clinique, car cela contribuera à individualiser la thérapie et pourra éviter des complications[91].

Tableau 11 - Indications générales pour le monitorage thérapeutique de médicaments psychotropes (TDM)t[91]

Indications du TDM	***Aspects pratiques à respecter pour le prélèvement sanguin et pour une interprétation correcte des résultats***
▪ Suspicion de non-observance. ▪ Médicaments, pour lesquels le TDM est obligatoire pour des raisons de sécurité (ex : lithium, carbamazépine, valproate). ▪ Présence d'effets secondaires ou absence/insuffisance de réponse clinique, même en présence de doses adéquates. ▪ Suspicion d'interactions médicamenteuses ou non (au début ou à l'arrêt de la consommation de tabac/marijuana, lors de variations de consommation de caféine…), fréquentes avec des molécules comme la clozapine[38,92,93] et la méthadone[94]). ▪ Programmes de pharmacovigilance. ▪ Traitement combiné avec un médicament connu pour ses interactions, dans des situations de comorbidités… ▪ Traitement à long terme, traitement prophylactique. ▪ Récurrence malgré une bonne observance et des doses adéquates. ▪ Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament. ▪ Populations particulières (enfants, adolescents, patients âgés, patients souffrant d'une maladie somatique pouvant influencer la pharmacocinétique, comme l'insuffisance hépatique ou rénale…). ▪ Psychiatrie, médecine légale. ▪ Problèmes survenant après le passage d'une forme originale d'un médicament à une forme générique, et *vice versa.*	▪ Par convention, prélever le sang, le matin en général, environ 12 heures après la dernière prise du médicament (Cmin). ▪ Attendre que le taux plasmatique soit à l'état d'équilibre : le prélèvement s'effectue après une période correspondant à 5 demi-vies du médicament, après le début du traitement, après un changement de dose ou après l'ajout d'un médicament qui peut modifier le métabolisme, soit environ 5 jours pour les psychotropes (exception : fluoxétine, quétiapine, venlafaxine, suspicion de surdosage ou de non-compliance). ▪ Mesurer le métabolite principal si celui-ci est pharmacologiquement actif de façon significative (pour rispéridone, venlafaxine, fluoxétine par exemple). ▪ Noter l'heure de la dernière prise du médicament à doser, l'heure précise du prélèvement sanguin, le schéma posologique, les autres médicaments prescrits avec leur posologie et la date du dernier changement de cette dernière. ▪ Mentionner si un médicament a été interrompu récemment. Vu leur longue demi-vie d'élimination, la fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine, peuvent inhiber le métabolisme hépatique de nombreuses molécules pendant plusieurs semaines après l'arrêt de cet antidépresseur. ▪ Préciser si le patient fume ou non, et s'il prend des substances non prescrites. ▪ Pour les antipsychotiques à action prolongée, prévoir un prélèvement sanguin juste avant l'injection suivante et au moment de la Cmax prévisible. ▪ Les concentrations des médicaments psychotropes sont faibles, ce qui nécessite des méthodes très sensibles, sélectives et appropriées pour leur quantification : chromatographie gazeuse ou liquide couplées à la spectrométrie de masse.

Une zone thérapeutique optimale des concentrations est établie pour de nombreux médicaments psychotropes, mais il n'est pas possible de mesurer en routine la concentration plasmatique de tous ces médicaments[91]. Actuellement, le suivi systématique des clozapinémies est une recommandation clinique essentielle[91] car la clozapine est sensible à de nombreuses variations interindividuelles[38,92,93] (âge, sexe, origine ethnique, certaines conditions cliniques, horaire d'administration…). La littérature médicale montre que le suivi du taux sérique de la clozapine permet d'améliorer les taux de réponse, de minimiser les effets indésirables et de diminuer le risque de rechute[93]. Celui-ci n'est pas réalisé en routine en France,

contrairement au Canada[93] où il commence à se généraliser. Le TDM peut être intéressant lorsqu'on passe d'une forme orale d'antipsychotique à une forme injectable à action prolongée, et inversement. Pour les antidépresseurs imipraminiques, le TDM est recommandé surtout en cas de suspicion de surdosage. Pour les benzodiazépines, la surveillance des taux plasmatiques n'a aucun intérêt en dehors de la recherche d'une intoxication aiguë. En psychiatrie, les médicaments pour lesquels les dosages plasmatiques sont indispensables sont les thymorégulateurs.

Exemple CHUQ : Exemples de documents concernant les effets indésirables des médicaments psychotropes et les paramètres de suivi

Les pharmaciens du CHUQ ont toujours à leur disposition un certain nombre de documents lorsqu'ils se trouvent au sein du service de psychiatrie :

- des ouvrages qui répertorient les effets indésirables des psychotropes[33,56,57],
- des guides d'utilisation de certaines molécules[38],
- des bulletins d'information publiés par le CIM[37] ou d'autres centres d'information[38],
- des tableaux avec les particularités de chaque classe de médicaments psychotropes élaborés par l'équipe pharmaceutique du service de psychiatrie,
- des articles pertinents et utiles rédigés par des pharmaciens (du CHUQ ou d'autres hôpitaux).

Ces documents permettent de visualiser facilement et rapidement les données utiles dans le choix et l'adaptation du traitement (demi-vie, mécanisme d'action, dosage plasmatique, doses usuelles, effets indésirables principaux avec leur fréquence, voies métaboliques et risque d'interactions, paramètres de surveillance). Ils sont utiles aux pharmaciens lors de la validation de la prescription, en permettant, par exemple, de vérifier l'instauration correcte de certaines molécules (augmentation progressive de la posologie). Ils aident aussi les pharmaciens à répondre immédiatement aux questions des médecins concernant l'individualisation de la pharmacothérapie.

- Psychotropes et effets neurovégétatifs[67,86-88] :
  - effets anticholinergiques ou atropiniques (troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie, glaucome aigu par fermeture de l'angle) : Échelle de risque anticholinergique[86-88] ;
  - hypotension orthostatique : étourdissements, vertiges, tachycardie sinusale réflexe.
- Médicaments susceptibles de causer un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique SIADH[37]
- Le monitorage thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique[38,92,93]
- Antipsychotiques et prise de poids (Bulletin d'information et lettre du CIM)[37,67,95]
- Psychotropes, perturbations hormonales et troubles sexuels (baisse ou inhibition du désir, de l'orgasme et/ou de l'érection, priapisme, hyperprolactinémie, aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie)[37,38,67,96,97]
- Antipsychotiques et troubles extrapyramidaux TEP[89]
- ISRS et saignements gastro-intestinaux (Bulletin d'information du CIM)[37]
- Sialorrhée induite par la clozapine[98]
- Syndrome sérotoninergique[90] : échelle du syndrome sérotoninergique *Serotonin Syndrome Scale*
- Tableau présentant les antipsychotiques commercialisés au Canada
- Agents pharmacologiques pour traiter les symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques
- Tableaux de surveillance d'un traitement normothymique ou thymorégulateur
- Interactions avec les antiépileptiques[99]
- Intoxication par le lithium (Bulletin d'information toxicologique)[100]
- Aide-mémoire concernant la prise en charge des troubles déficitaires de l'attention TDAH[48]
- Caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des antidépresseurs, avec leurs effets indésirables
- Association entre les différents antidépresseurs[101] — Cessation et substitution d'un antidépresseur[102]
- Tableau avec les caractéristiques des différentes benzodiazépines

SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE SOUS AP2G

Les antipsychotiques de seconde génération (AP2G) ont des effets plus néfastes sur le métabolisme (prise de poids, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, intolérance au glucose, diabète de type 2) que les antipsychotiques de première génération (annexe 15). Les troubles métaboliques peuvent diminuer la qualité de vie et augmenter le risque de problèmes de santé[103-105]. La détermination de l'indice de masse corporelle (IMC) permet de quantifier ce risque et de classifier le poids[106]. Plus l'IMC augmente, plus les risques de morbidité et de mortalité s'accroissent. La distribution du gras au niveau abdominal, évaluée par la mesure du tour de taille, s'avère un meilleur facteur de prédiction des maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2 et du syndrome métabolique que l'IMC seul. Le suivi de l'IMC et du tour de taille aide aussi à prévenir les gains pondéraux importants et permet d'intervenir dès le début de la prise de poids ou de l'apparition de troubles. En plus de ces deux mesures, l'évaluation des risques pour la santé doit tenir compte des habitudes de vie de la personne et de la présence de comorbidités[107].

Exemple CHUQ : Description de la variation de poids chez les patients de pédopsychiatrie du CHUQ qui utilisent des antipsychotiques atypiques (APA)

Dominique Cronier, B.Pharm., résidente en pharmacie,
Marie-Christine Boulanger, B. Pharm, M.Sc.,
Louise Beaulac-Baillargeon, B. Pharm, M.Sc., Ph.D.

Plusieurs études démontrent le lien entre l'utilisation des APA et le gain pondéral chez l'adulte. Cependant, peu d'études concluantes ont été effectuées sur ce sujet en pédiatrie malgré une utilisation croissante des APA chez cette population. Afin de décrire la variation du poids corporel des patients du centre de pédopsychiatrie du CHUQ suite à l'utilisation d'un APA, les dossiers médicaux des patients de 2 à 18 ans traités avec de la clozapine, de l'olanzapine, de la rispéridone ou de la quétiapine pendant un minimum de 4 semaines consécutives entre le 1 janvier 2003 et le 31 janvier 2007 au centre de pédopsychiatrie du CHUQ 2007 ont été analysés. Un gain de poids était conclu si l'indice de masse corporel (IMC = poids en kg/taille en m^2) du patient augmentait de percentile selon les courbes de croissance d'IMC de *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) pendant le traitement avec un APA. Pour un suivi moyen de 467 jours, un gain de poids a été observé chez 92 % des patients (n = 24/26) traités avec l'olanzapine, 77 % (n = 27 /35) avec la rispéridone et 50% (n = 16/32) avec la quétiapine. Un gain de poids a aussi été observé chez le seul patient qui prenait de la clozapine. Cependant, la majorité des patients sont demeurés avec un poids santé (percentile d'IMC ≥ 5ième et ≤ 84ième). La prise d'APA, plus particulièrement d'olanzapine, semble donc entraîner un gain pondéral chez les enfants et les adolescents.

Exemple CHUQ : Les antipsychotiques de seconde génération : une arme à double tranchant ?[37,107]

(Lettre d'information du CIM, 2009)

Les problèmes cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients atteints de schizophrénie. Les incidences d'obésité et de diabète de type 2 sont 1,5 à 2 fois plus élevées que dans la population générale[2]. Cela peut s'expliquer par divers phénomènes. D'abord, les schizophrènes sont intrinsèquement plus à risque de développer une dysfonction métabolique, et cela pour deux raisons étroitement liées. Certaines données suggèrent que les patients atteints de schizophrénie sont prédisposés à développer une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline ou une augmentation du gras viscéral. De plus, les patients psychotiques présentent souvent des facteurs de risque cardiovasculaires liés à leur mode de vie, tels que le tabagisme, la prise régulière d'alcool, la mauvaise alimentation ou la diminution de l'activité physique[5].

À tous ces problèmes s'ajoute la prise d'antipsychotiques atypiques, maintenant reconnus pour causer des anormalités au niveau du métabolisme des patients schizophrènes. Le gain de poids, qui serait dû à l'inhibition des récepteurs histaminiques H_1, est l'un des effets les mieux étudiés. Plus de 50% des patients recevant des antipsychotiques de 2e génération présentent un gain de poids[5]. Cet effet apparait dès les premières semaines suivant le début du traitement et se maintient à long terme. Les gains de poids varient d'un agent à un autre, selon l'affinité de ces derniers pour les récepteurs H_1[4]. En un an, on observe en moyenne un gain de 1 kg avec la ziprasidone, de 2 à 3 kg avec la quetiapine et la risperidone, et jusqu'à 6 à 10 kg avec l'olanzapine. La clozapine, réservée aux patients réfractaires étant donné ses effets indésirables graves tels que l'agranulocytose, causerait encore plus de gain de poids que l'olanzapine[4].

Bien que cela soit controversé, certaines données laissent croire que l'augmentation de poids des patients serait proportionnelle à la dose reçue, surtout en ce qui concerne l'olanzapine et la clozapine[4]. Par ailleurs, des études ont démontré que de passer d'un agent causant plus de problèmes métaboliques, tel que l'olanzapine, à un agent en causant moins, tel que la ziprasidone, entraine une perte de poids significative[5].

En plus de causer des gains de poids importants, la clozapine et l'olanzapine sont associés au développement de résistance à l'insuline, et donc ultimement de diabète de type 2, ainsi qu'à la présence de dyslipidémie, plus particulièrement d'hypertriglycéridémie[1-5]. Ces perturbations métaboliques seraient principalement dues au développement d'un excès de gras au niveau des viscères abdominaux. Cependant, certains individus n'ayant pas eu de gain de poids ont tout de même développé une résistance à l'insuline ou une dyslipidémie, ce qui suggère que les antipsychotiques ont une action directe sur le métabolisme du glucose et des lipides, en agissant entre autres au niveau des cellules beta du pancréas et au niveau du foie pour moduler l'action de l'insuline[3,5]. Les autres antipsychotiques peuvent également causer de tels problèmes, mais à un degré et à une incidence moindres. D'autres études seront nécessaires pour mieux statuer quant à l'effet précis de chaque antipsychotique à cet égard.

À cause de tous les éléments cités ci-dessus, les patients schizophrènes sont à très haut risque cardiovasculaire. En fait, 51,6 % des femmes et 36,0 % des hommes schizophrènes présenteraient un syndrome métabolique[4]. Il est donc très important d'instaurer un suivi étroit et de contrôler efficacement les facteurs de risque s'ils sont présents. De façon plus précise, il est conseillé de vérifier l'état de santé du patient (antécédent familial, poids et taille, tour de taille, tension artérielle, glucose à jeun et bilan lipidique) avant d'initier un traitement avec un antipsychotique, et d'instaurer un traitement adéquat si un problème est identifié. Les patients devraient être rencontrés fréquemment dans la première année suivant le début de traitement pour surveiller l'apparition de changements métaboliques (*tableau 12*). Si un gain de poids de plus de 5 % est observé à n'importe quel moment suivant le début du traitement, un changement d'agent serait à considérer[2]. Si cela n'est pas possible ou que le nouvel agent entraîne les mêmes problèmes, un traitement médical doit être instauré. L'agent pharmacologique de choix reste toutefois à préciser, quoique la metformine et le topiramate semblent prometteurs dans le traitement de la résistance à l'insuline et du gain de poids[6]. Les tensions artérielles, de même que les cibles glycémiques et lipidiques visées, sont les même que pour un individu sans maladie psychiatrique. Bref, il est important de suivre ces patients de près et de réagir rapidement pour minimiser leur risque cardiovasculaire.

Tableau 12 - Surveillance clinique et biologique des patients traités au long court par AP2G[107]

	Bilan initial	A 1 mois	A 2 mois	A 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans
Antécédents personnels/familiaux	√					√	
Poids	√	√	√	√	√	√	
Tour de taille	√					√	
Tension artérielle	√			√		√	
ECG	√					√	
NFS (+ souvent pour clozapine)	√					√	
Bilan électrolytique	√					√	
Bilan hépatique	√					√	
Glycémie à jeun	√			√		√	
Bilan lipidique	√			√		√	√

Références :

1. Birkenaes AB, Birkeland KI, Engh JA et al., Dyslipidemia independant of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions, J Clin Psychopharmacol, 2008;28 :132-137
2. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity, from the American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the North American Association for the study of obesity, Diabetes Care, 2004;27 :596-601.
3. Haupt DW, Differential metabolic effects of antipsychotic treatments, 2006;16 : S149-S155.
4. Newcomer JW, Antipsychotic medications : Metabolic and cardiovascular risk, J Clin Psych, 2007;68(S4) :8-13.
5. Newcomer JW, Metabolic Considerations in the use of antipsychotic medications : a review of recent evidence, 2007;68(S1) :20-27.
6. Patel KH, Hlavinka PF, Schizophrenia : Optimal therapy with second-generation antipsychotic agents, Pharmacy today, 2007, 13(11) :71-84. (http://www.pharmacytoday.org)

GUIDE D'UTILISATION ET DE SURVEILLANCE DE LA CLOZAPINE

L'instauration du traitement par clozapine se fera par une augmentation progressive des doses. Un traitement par clozapine nécessite une **surveillance particulière** car ce médicament peut provoquer une **agranulocytose** (baisse importante du nombre de globules blancs)[28,33]. Cette baisse peut se manifester par l'apparition de fièvre, d'angine ou d'autres symptômes d'infection. Ces symptômes imposent un arrêt immédiat de la prise du médicament et une consultation en urgence du médecin. Les établissements spécialisés en santé mentale français et québécois éditent des guides d'utilisation de la clozapine, qui reprennent les recommandations du fabricant, destinés à sécuriser la prescription et la dispensation de cet antipsychotique. Nous constatons, au travers des deux exemples présentés ci-dessous, que la surveillance d'un traitement par clozapine est plus stricte au Canada qu'en France.

Exemple CPN : Modalités de surveillance hématologique de la clozapine (Leponex®) en France

En France, la clozapine est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie, le renouvellement étant restreint aux spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie. La durée maximale de la prescription est de 7 jours pour les 18 premières semaines de traitement, puis de 28 jours au-delà. La surveillance de **numération-formule sanguine (NFS)** est stricte avec **carnet de surveillance** obligatoire pour chaque patient : surveillance des nombres de leucocytes (globules blancs GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN) avant le traitement (10 jours avant), puis hebdomadaire pendant 18 semaines, puis au minimum mensuelle. Le prescripteur est responsable du suivi hématologique. Il inscrit sur l'ordonnance que l'analyse hématologique a été réalisée et que les valeurs sont dans les limites des valeurs usuelles « Numération formule leucocytaire (datée) dans les limites des valeurs usuelles ». Il reporte sur le carnet les résultats de la numération formule leucocytaire et y appose sa signature. La durée de prescription ne doit pas excéder l'intervalle entre deux NFS. Le pharmacien vérifie avant de délivrer le médicament que le médecin a bien mentionné sur l'ordonnance, que la numération formule leucocytaire a été réalisée et que les valeurs observées sont dans la limite des valeurs usuelles. Lors de la dispensation, si cela est possible, le pharmacien inscrit la date, la quantité dispensée sur le carnet et y appose sa signature. Cette surveillance hématologique doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt de la clozapine ou jusqu'à une normalisation hématologique. Les patients chez lesquels la clozapine a été arrêtée suite à une baisse en GB et/ou en PNN ne devront jamais être réexposés à la clozapine.

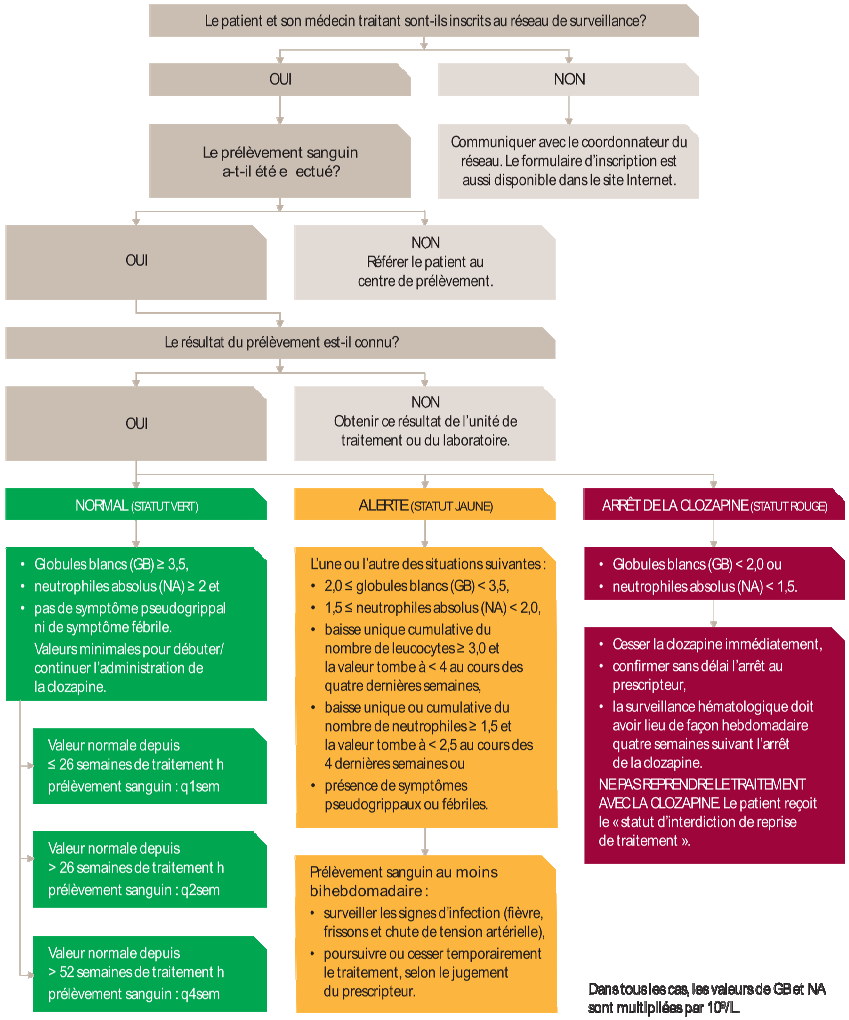
LEUCOCYTES (Nombre/mm^3) $\geq$ 3500 NEUTROPHILES (Nombre/mm^3) $\geq$ 2000	Délivrance de la clozapine et 1 NFS/semaine pendant 18 semaines et ensuite mensuellement
LEUCOCYTES (Nombre/mm^3) $\geq$ 3000 et < 3500 NEUTROPHILES (Nombre/mm3) $\geq$ 1500 et < 2000	NFS 2 fois par semaine (aussi si fièvre et signes d'infection)
LEUCOCYTES (Nombre/mm^3) $\geq$ 1000 et < 3000 NEUTROPHILES (Nombre/mm^3) $\geq$ 500 et < 1500	Arrêt immédiat du traitement, NFS journalière et surveillance médicale
LEUCOCYTES (Nombre/mm^3) < 1000 NEUTROPHILES (Nombre/mm^3) < 500	Hospitalisation

Exemple CHUQ : Dispensation et monitorage de la clozapine (Clozaril®) au Canada[38,92]

Dans le but d'assurer une distribution sécuritaire de la clozapine, Santé Canada émet un certain nombre de recommandations. Les fabricants de clozapine doivent mettre en place un **réseau de surveillance** de la médication. En plus de recueillir les **valeurs hématologiques**, ce réseau doit identifier les patients pour lesquels l'administration de clozapine doit cesser (« statut d'interdiction de reprise du traitement »). Chaque fabricant de clozapine peut obtenir ou transmettre aux autres fabricants ce statut de même que le statut hématologique de tous les patients, dans un délai de 24 heures suivant la réception d'une demande écrite. Le réseau de surveillance doit permettre l'établissement d'une base de données nationale (données concernant le patient, le médecin, le pharmacien, le laboratoire d'analyses).

Le Bureau de l'Ordre des Pharmaciens du Québec a adopté, en 1992, une norme de pratique encadrant les services pharmaceutiques liés à la dispensation de la clozapine (norme 92.02). Celle-ci tient compte des exigences apparaissant dans les monographies de la clozapine, des procédures de distribution prévues par les manufacturiers et, enfin, des obligations professionnelles du pharmacien concernant la distribution et le monitorage clinique de la clozapine.

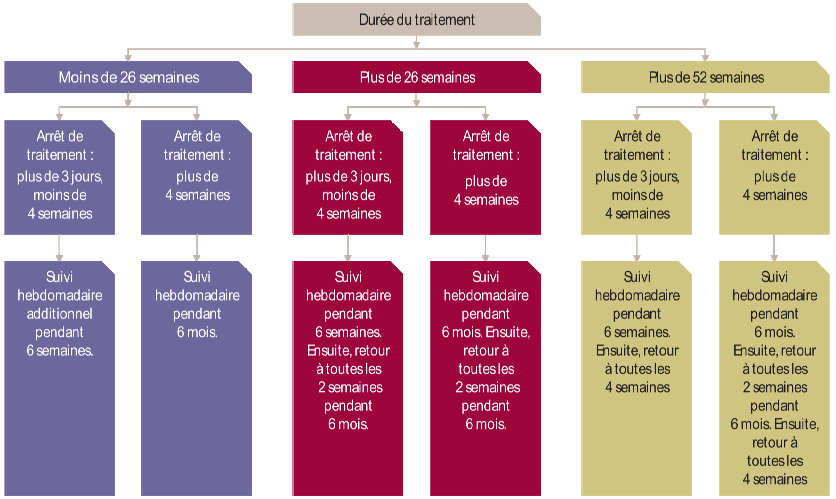
ALGORITHME D'EXÉCUTION DE L'ORDONNANCE DE LA CLOZAPINE



Dans tous les cas, les valeurs de GB et NA sont multipliées par 10⁹/L.

ORDRE DES PHARMACIENS DU QUEBEC - Norme 92-02, juin 2008

RÉTABLISSEMENT DE LA FRÉQUENCE DE LA SURVEILLANCE APRÈS UN ARRÊT DE TRAITEMENT



En regard de la distribution de la clozapine, le pharmacien doit s'assurer de remplir les obligations professionnelles suivantes, avant de servir le médicament :

1. S'inscrire au réseau de surveillance du fabricant choisi.

2. Communiquer avec le prescripteur afin de s'assurer qu'il ait rempli le formulaire d'inscription au réseau de surveillance du fabricant choisi.

3. S'assurer que le patient soit inscrit au réseau de surveillance du fabricant choisi.

4. S'assurer que le prélèvement sanguin hebdomadaire (au cours des 26 premières semaines de traitement), bimensuel (de la 26ème à 52ème semaine de traitement), ou mensuel (après la 52ème semaine de traitement) a bien été effectué.

Il est essentiel que les pharmaciens valident la date de l'analyse sanguine et les résultats avant de procéder à l'exécution de l'ordonnance de clozapine.

5. Obtenir le résultat de l'analyse sanguine avant de remettre la médication (réception des résultats par télécopieur, par téléphone ou par Internet).

6. Inscrire cette information au dossier du patient.

7. S'assurer que le réseau de surveillance vérifiera auprès des autres réseaux de surveillance si le patient a déjà utilisé la clozapine et s'il a fait l'objet d'un arrêt de traitement secondaire à une agranulocytose ou à un effet indésirable (myocardite, allongement de l'onde QT...).

8. Obtenir l'autorisation du réseau pour débuter le traitement.

9. Remettre au patient la quantité de clozapine nécessaire pour une, deux ou quatre semaines de traitement, selon l'algorithme d'exécution de l'ordonnance, si les résultats sanguins sont jugés normaux.

10. Confirmer avec le prescripteur la poursuite du traitement si la situation atteint le niveau « alerte » (statut jaune).

11. Suspendre sans délai le traitement et confirmer immédiatement cette cessation au prescripteur si la situation atteint le niveau « arrêt » (statut rouge).

RÉFÉRENCES

(1) Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, 2008.
(2) Monographie de Apo-Clozapine, Apotex, avril 2008.
(3) Monographie de Gen-Clozapine, Genpharm, février 2008.
(4) Monographie de Clozaril, Novartis, décembre 2007.
(5) Santé Canada. La pharmacovigilance après la commercialisation au Canada, 7 décembre 2005. En ligne : http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sesc/pubs/pharma/2005-pharma-surveil-can/ref-can_3_3_f.html. Consulté le 18 avril 2008.
(6) Avis de Santé Canada : Surveillance des patients utilisant la clozapine au Canada, juin 2004.
(7) Bulletin d'information professionnelle, Ordre des pharmaciens du Québec, numéro 137, mars 2003.
(8) Bulletin d'information professionnelle, Ordre des pharmaciens du Québec, numéro 107, décembre 1999.

Exemple CHUQ : STABILISATEURS DE L'HUMEUR UTILISES DANS LA MALADIE AFFECTIVE BIPOLAIRE (MAB) – SURVEILLANCE				
	LITHIUM	**ACIDE VALPROIQUE**	**CARBAMAZEPINE**	**OXCARBAMAZEPINE**
Dose et posologie	300 mg BID à TID ↑ 300 mg q 3 jours	250 mg BID à TID ou DC : 20 mg/kg/jour ↑ 250-500 mg q 3-4 jours	100 à 200 mg BID, max 1600 mg/jour ↑ 200 mg q 3-5 jours	300 mg BID, max 2400mg/jr ↑ 300 mg/jour q 3 jours
Ecart sérique recommandé	Aiguë : 0,8-1,2 µmol/L (mEq/L) Prophylaxie : 0,5-0,8 µmol/L (mEq/L) ↑ 300 mg = ↑ 0,3 µmol/L	350-750 µmol/L	17-50 µmol/L (4-12 µg/mL)	Aucun dosage
Présentation	Carbolith, Lithane 150-300 mg/capsule Duralith 300 mg longue action Sirop 300 mg/5 mL	Depakène 250-500 mg Epival 125-250-500 mg Sirop 250 mg/5 mL IV 100 mgmL	Comprimés réguliers ou croquables : 200 mg CR : 200-400 mg Sirop : 100 mg/5 mL	Trileptal Comprimés : 150-300-600 mg Sirop : 60 mg/mL
Mécanisme d'action	↑ NA, 5-HT, DA, GABA, ACh Inhibition AMPc	↑ GABA, ↓ AA excitateur, stabilise membrane, ↓ DA, ↑ tryptophane	Bloc recapture et ↓ NA ↑ ACh, ↓ turnover DA et GABA	Similaire à CBZ
Délai d'action	≈ 2 semaines (phase maniaque) ≈ 6 à 8 semaines (phase dépressive)	3 jours si dose de charge ≈ 3 semaines (phase maniaque)	7-14 jours (phase maniaque)	
Facteurs de bonne réponse	Manie classique Séquence manie-dépression-euthymie	Cycles rapides Symptômes mixtes Abus de substances	Symptômes mixtes Manie aiguë	Similaire à CBZ
Métabolisme	Elimination rénale Réabsorbé au niveau du tube proximal Aucun métabolisme hépatique	Glucuronidation (UGT), β-oxydation CYP450 2C9, 2C19 Inhibe 2C9, 2D6, UGT	CYP450 3A4, 1A2, 2C9 Induit 3A4, 1A2, 2C9, UGT Inhibe 2D6	UGT CYP450 sous-type ? Induit 3A4, inhibe 2C19
Demi-vie (t1/2)	Initiale : 8 à 35 heures Chronique : 50 heures	5 à 20 heures	Initiale : 15 à 35 heures Chronique : 10-20 heures	8 à 11 heures
Dosage plasmatique **(12 heures post-dose)**	5 jours après une modification et après début du traitement (lithémie tous les 5 jours jusqu'à obtention d'une lithémie efficace, non toxique et stable à 3 dosages successifs) q 1 semaine x 4, q 1 mois x 3, q 2-6 mois	5 jours après une modification q 1 semaine x 4 q 6 mois	5 jours après une modification q 2 semaines x 2 q 1 mois x 2, puis q 3-6 mois	-
Effets indésirables				
Effets gastro-intestinaux	Diarrhée. No/Vo/dyspepsie. Goût métallique	Diarrhée. No/Vo/dyspepsie Epival < Depakène	Diarrhée. No/Vo. Goût métallique	Similaire à CBZ
Effets sanguins	Leucocytose bénigne	Leucopénie, thrombocytopénie Temps de céphaline ↑	Agranulocytose, thrombocytopénie, leucopénie, anémie (surtout 1ère année)	Similaire à CBZ
Prise de poids	Ad 60 % et ad 10 kg 25 % évoluent vers l'obésité	Ad 44 % et ad 15-20 kg	> 5,5 kg chez 8 %	Similaire à CBZ
Effets sur le SNC	Tremblements, ataxie, fatigue, vertiges, incoordination, léthargie, étourdissements	Tremblements, somnolence, léthargie, ataxie/dysarthrie, agitation, insomnie	Somnolence, étourdissements, confusion, ataxie, tremblements, agitation, hallucination, diplopie (si intoxication)	Similaire à CBZ mais incidence plus faible
Effets rénaux	Polyurie/Polydipsie, œdème ↓ filtration glomérulaire	Hyponatrémie très rare	Hyponatrémie, SIADH (rare) IR (rare), protéinurie (rare)	Similaire à CBZ, incidence d'hyponatrémie plus élevée
Autres	Hypothyroïdie (5 à 35 % en 6 à 18 mois) Perte de cheveux, acné, peau sèche 20-30 % Δ onde T, 1-2 % troubles rythme cardiaque Troubles sexuels ad 10 %	Irrégularité menstruelle Hyperammoniémie, ↑ transaminases Perte de cheveux Pancréatite, rare hépatite grave irréversible	↑ transaminases, hypercholestérolémie Pancréatite Hypothyroïdie, gynécomastie Rash, alopécie, photosensibilité	Similaire à CBZ mais incidence de réactions dermatologiques plus faible
Monitoring				
Pré-traitement et suivi régulier	Examen clinique complet (poids…) Bilan thyroïdien TSH (annuel) Glycémie à jeun Formule sanguine (FSC = NFS) Electrolytes, ionogramme sanguin Bilan rénal : créatinine/BUN (tous les 2-6 mois) Test de grossesse EEG ECG > 40 ans	Formule sanguine (FSC = NFS) INR Bilan hépatique (ALT/AST/PAL/bilirubine) Electrolytes, ionogramme sanguin Bilan rénal : créatinine/BUN Ammoniaque si signe d'encéphalopathie	Examen clinique complet (poids…) Formule sanguine (FSC = NFS), plaquettes Bilan hépatique (ALT/AST/PAL/bilirubine) Electrolytes, ionogramme sanguin Bilan rénal : créatinine/BUN TSH ECG > 40 ans Bilan hépatique et NFS q 2 sem pendant 2 mois, puis q 3 mois	
Grossesse	Risque D (malformations cardiaques)	Risque D (spina bifida)	Risque C (spina bifida, trouble développement)	Risque C
Interactions				
↑ concentration	AINS, diurétiques, IEC, sartans, cyclines, métronidazole	Macrolides, salicylates	Pamplemousse, macrolides, AD, acide valproïque, isoniazide	-
↓ concentration	Métamucil, théophylline	CBZ, lamotrigine, phénobarbital	Phénytoïne, phénobarbital	
Autres	↑ neurotoxicité (addition des effets neurologiques et psychiques) : NLP (surtout halopéridol, clozapine), anticonvulsivants, AD, inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil)	↑ neurotoxicité : lithium Δ [ ] : lamotrigine, clozapine, AD	↑ neurotoxicité : lithium, NLP, anticonvulsivants, AD Δ [ ] : warfarine, lamotrigine, clozapine, TPM, AD	-
Contraceptifs oraux	-	-	↓ efficacité	↓ efficacité

CBZ : carbamazépine ; AD : antidépresseur ; TPM : topiramate ; NLP : neuroleptiques ; No : nausées ; Vo : vomissements

Exemple CHUQ : NOUVEAUX STABILISATEURS DE L'HUMEUR UTILISES DANS LA MALADIE AFFECTIVE BIPOLAIRE (MAB)			
	GABAPENTINE	**LAMOTRIGINE**	**TOPIRAMATE**
Posologie initiale	300 mg/jour ↑ 300 mg/jour q 3 jours	Seul : débuter à 25 mg/jour en 1 prise pendant 7 jours, puis ↑ posologie quotidienne tous les 7 jours par paliers de 25 mg Avec acide valproïque (inhibiteur) : débuter à 12,5 mg/jour en 1 prise pendant 7 jours, puis ↑ posologie quotidienne tous les 7-10 jours de 12,5 mg Avec carbamazépine (inducteur) : débuter à 50 mg/jour et ↑ de 50 mg BID post 14 jours (si ajout de la carbamazépine à la lamotrigine) ou post 7 jours (si ajout de la lamotrigine à la carbamazépine)	25 mg BID et ↑ de 50 mg q 7 jours
Posologie visée	Moyenne : 900-1800 mg/jour en 3 prises Max : 3600 mg/jour	Seul : moyenne 150-250 mg/jour (max 500 mg/jr) en 2 prises Avec acide valproïque : 150 mg/jour (max 200 mg/jr) en 1 ou 2 prises Avec carbamazépine : max 400 mg/jour	100-400 mg/jour en 2 prise
Indication privilégiée	Peu utile en MAB (pas d'effet antimaniaque et antidépresseur) Propriétés anxiolytiques	Dépression bipolaire Cycles rapides MAB de type 2	Manie aiguë (TOUJOURS en association)
Métabolisme	Elimination rénale	Métabolisme hépatique (conjugaison à l'acide glucoronique)	Elimination rénale (70 %) Métabolisme hépatique (30 %)
Demi-vie (t1/2)	5 à 8 heures	29 heures	20-30 heures
Effets indésirables			
Neurotoxicité	Sédation, étourdissements, fatigue, céphalées Ataxie Tremblements Nystagmus, diplopie	Etourdissements, sédation, fatigue, céphalées Ataxie, diplopie (proportionnel à la dose) Vision trouble	Somnolence, fatigue ↓ concentration + mémoire Troubles de l'élocution Troubles de la pensée
Effets gastro-intestinaux	Diarrhée No/Vo/dyspepsie	No	
Changements de poids	↑ poids (environ 3 % des patients) ↑ moyenne de 15 lbs	Neutre	↓ poids à long terme (proportionnel à la dose)
Autres	Virage maniaque (environ 5 %) Rhinite	Rash (5-10 %), ↑ risque si : - 6 premières semaines - association à acide valproïque ou sertraline - ↑ rapide des doses Virage maniaque Syndrome de Steven-Johnson (< 0,1 %) IRA (< 0,1 %) Anémie, thrombocytopénie, leucopénie (très rare)	Calculs rénaux (1,5 %) = contre-indication avec inhibiteur de l'anhydrase carbonique Troubles visuels (myopie aiguë)
Interactions			
Effet sur le stabilisateur de l'humeur		Inducteurs enzymatiques ↓ t1/2 à 15 heures Acide valproïque ↑ t1/2 à 60 heures	Inducteurs enzymatiques ↓ t1/2 à 12-15 heures
Effet sur les autres médicaments			↓ efficacité des contraceptifs oraux et ↓ Cp digoxine
MAB : maladie affective bipolaire ; No : nausées ; Vo : vomissements			

Mise à jour du tableau de Sonia Boulanger et Sylvie Desgagné, pharmaciennes CHUL du CHUQ, décembre 2005

Exemple CPN : Indications et posologies des antidépresseurs (AMM)

Au CPN, les pharmaciens ont édité et présenté en COMEDIMS un tableau avec les indications et les posologies officielles des antidépresseurs. Ce dernier date de février 2005 et nécessite donc d'être actualisé. Certaines molécules ne sont plus commercialisées (viloxazine), d'autres sont apparues sur le marché (duloxétine) ou ont eu des extensions d'AMM (pour la paroxétine : état de stress post-traumatique).

Exemple CHUQ : Caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des antidépresseurs

Les pharmaciens du CHUQ ont élaborés des tableaux avec les caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques des antidépresseurs. Ils utilisent aussi des ouvrages (*Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*[56], *RxFiles Drug Comparison Charts*[48]), des articles scientifiques et les recommandations officielles[67-70]. Ces documents fournissent des informations utiles en clinique, afin d'encadrer la gestion délicate des antidépresseurs et de faciliter le choix en fonction du type de patient (en tenant compte des pathologies et traitements associés) : comparaison des différents antidépresseurs, doses selon l'âge du patient (enfant/adolescent, adulte, personne âgée), risque de survenue des effets indésirables, degré d'inhibition des CYP450 pour chaque molécule.

Plusieurs options thérapeutiques sont utilisées pour traiter une dépression réfractaire (échec à 2 antidépresseurs de classes différentes à des posologies adéquates pendant une période appropriée) : la substitution, la potentialisation, l'association d'antidépresseurs[101,102]. Avant de parler de dépression réfractaire, le pharmacien clinicien doit vérifier si l'antidépresseur est prescrit à posologie efficace et questionner le patient sur la façon dont il prend ses médicaments (observance, interactions…) car il s'agit des principaux facteurs d'échec au traitement de la dépression[101].

L'arrêt de l'antidépresseur s'effectue par paliers successifs sur plusieurs semaines afin d'éviter un syndrome d'interruption[102]. La substitution d'un antidépresseur par un autre doit être réalisée avec prudence[102].

L'ajout d'un autre antidépresseur devient un choix intéressant surtout dans le cas de réponse partielle au premier antidépresseur. En effet, l'ajout d'un autre antidépresseur comporte les avantages d'éviter de perdre les améliorations apportées par le premier agent, d'obtenir un effet synergique et de soulager certains symptômes que le traitement initial ne permettait pas de soulager, et cela, en raison de mécanismes d'action différents. Par contre, l'association comporte des désavantages : inobservance, augmentation des coûts pour le patient, effets indésirables ainsi qu'interactions médicamenteuses[101]. Le pharmacien doit donc évaluer les risques par rapport aux bénéfices de l'association.

Exemple CPN : ANTIDEPRESSEURS - INDICATIONS ET POSOLOGIES (A.M.M.)

	Episode dépressif majeur	Prévention des récidives dépressives	Troubles obsessionnels compulsifs	Prévention des attaques de panique	Anxiété généralisée	Phobie sociale	Douleurs neuropatiques de l'adulte	Algies rebelles	Enuresies	Boulimie
Antidépresseurs imipraminiques										
ANAFRANIL	75 à 150 mg/j		75 à 150 mg/j	20 à 150 mg/j			10 à 150 mg/j		10 à 30 mg/j	
DEFANYL	100 à 400 mg/j									
ELAVIL	75 à 150 mg/j								10 à 50 mg/j	
LAROXYL	75 à 150 mg/j						75 à 150 mg/j	75 à 150 mg/j	10 à 50 mg/j	
LUDIOMIL	75 à 150 mg/j									
PROTHIADEN	75 à 150 mg/j									
QUITAXON	10 à 300 mg/j									
SURMONTIL	75 à 150 mg/j									
TOFRANIL	75 à 150 mg/j						25 à 300 mg/j	75 à 150 mg/j	10 à 50 mg/j	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : ISRS										
DEROXAT	20 à 50 mg/j		40 à 60 mg/j	40 à 60 mg/j	20 à 50 mg/j	20 à 50 mg/j				
DIVARIUS	20 mg/j		40 à 60 mg/j	40 à 60 mg/j	20 à 50 mg/j	20 à 50 mg/j				
FLOXYFRAL	50 à 100 mg/j		100 à 300 mg/j							
PROZAC	20 à 60 mg/j		20 à 60 mg/j							60 mg/j
SEROPRAM	20 à 60 mg/j			20 à 30 mg/j						
SEROPLEX	10 mg/j			10 à 20 mg/j		5 à 20 mg/j				
ZOLOFT	50 à 200 mg/j	50 mg/jour	50 à 200 mg/j							
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : IRSNa										
EFFEXOR	150 à 225 mg/j	150 à 225 mg/j		Forme LP à adapter	Forme LP 75 à 225 mg/j	Forme LP 75 à 225 mg/j				
IXEL	100 mg/j									
Antidépresseurs spécifiques noradrénergiques et sérotoninergiques : NaSSA										
NORSET	15 à 45 mg/j									
Autres antidépresseurs										
ATHYMIL	30 à 90 mg/j									
STABLON	37,5 mg/j									
VIVALAN	300 mg/j									
Inhibiteurs de la monoamine oxydase : IMAO										
MARSILID	25 à 50 mg/j									
MOCLAMINE	300 à 600 mg/j									

Exemple CHUQ : ANTIDEPRESSEURS - CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Médicament	Récepteurs/neurotransmetteurs touchés						Sommeil		Surveillance/commentaires
	NA	5HT ($5HT_1$/$5HT_2$)	ACh	H_1	α_1/α_2	DA/D_2	REM	SWS	
INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)									
Tranylcypromine (Parnate)	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté			- Liaison irréversible nécessitant 10-14 jours pour formation de nouvelles enzymes
Phénelzine (Nardil)	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté			
Moclobémide (Manerix)	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté	Effet noté			- Données préliminaires affirment que posologie DIE aussi efficace que posologie divisée
TRICYCLIQUES									- Cardiotoxiques en surdosage (↑ QRS)
Amitriptyline (Élavil)	+++	+++ (++/+++)	+++	++++	+++/++	+/+	↓↓	↑/0	- Métabolisé en nortriptyline - Allonge l'intervalle QT
Clomipramine (Anafranil)	+++	++++ (+/+++)	+++	++++	+++/++	+/+	↓↓	↑	- Utilisé dans le traitement des TOCs / Allonge le QT - Métabolisé en desméthyclomipramine
Désipramine (Pertofrane)	+++++	++ (+/++)	++	++	++/+	+/+	↓	↑	- Effet stimulant, donner le matin et le midi - Allonge l'intervalle QT
Doxépine (Sinequan)	+++	++ (++/+++)	+++	+++++	+++/+	+/+	↓		- Sédation importante en début de traitement - Dose unique doit être < 150mg / Allonge le QT
Imipramine (Tofranil)	+++	+++ (+/+++)	+++	+++	+++/+	+/+	↓		- Métabolisé en désipramine - Allonge l'intervalle QT
Nortriptyline (Aventyl)	++++	++ (++/+++)	++	+++	+++/+	+/+	↓		- Cause moins d'hypotension orthostatique - Allonge l'intervalle QT
Trimipramine (Surmontil)	++	+ (+/+++)	+++	+++++	+++/+	+/++	0	0	- Continuité du sommeil ↑ - Allonge l'intervalle QT
ISRS									
Citalopram (Celexa)	+	++++ (+-/+)	+	++	+/+-	-/+-			- Moins de dysfonction sexuelle si dose < 20 mg - Insomnie/excitation : donner le matin - Allonge l'intervalle QT
Fluoxétine (Prozac)	++	++++ (+-/++)	++	+	+/+-	+/+	↓	0/↓	- Insomnie/excitation : donner le matin - Métabolite actif : norfluoxétine /Allonge l'intervalle QT
Fluvoxamine (Luvox)	++	++++ (+-/+)	+-	-	+/+	+-/++	↓	↓	- Cause plus d'effets 2^{ND} gastro-intestinaux - Cause surtout de la sédation : donner HS
Escitalopram (Lexapro)	+	++++ (+-/+)	+	+	+/?	-/+			- Effets > que celexa : insomnie, étourdissement, dysfonction sexuelle - Effets < que celexa : No, constipation, Do, céphalées
Paroxétine (Paxil)	+++	+++++ (+-/+-)	++	+-	+/+	+/+-	↓	0	- Insomnie/excitation : donner le matin / Allonge le QT - Troubles anxieux : doses > 40 mg/jour - Dysfonction sexuelle (+++) / Effet NA surtout si > 40mg
Sertraline (Zoloft)	++	++++ (+-/+)	++	+-	++/+	+/+-			- Absorption ↑ par aliments : donner au souper - Allonge l'intervalle QT
AUTRES									
Bupropion (Wellbutrin SR)	+	+- (+-/+-)	+-	+	+/+-	++/-	↑ (↓ latence)		- Stimulant : dernière dose à 16h / Risques > convulsions si > 300mg/jr - Espacer les doses de 8 heures, max 150 mg/dose - Dysfonction sexuelle rare / Comprimé sécable (stable 24h)
Maprotiline (Ludiomil)	++++	+ (+-/++)	++	++++	+++/+	+/++	↓		- Antidépresseur tétracyclique - Unidose vs dose divisé = même efficacité et effets indésirables
Mirtazapine (Remeron)	+	+ (-/++++)	++	+++++	++/+++	-/+	↓		- Somnolence et gain de poids importants - Dysfonction sexuelle rare / Dose > 15mg moins sédative
Trazodone (Désyrel)	+	++ (+++/++++)	-	++	+++/++	+-/+	↓	↑	- Continuité du sommeil ↑ / Utilisé surtout dans l'insomnie - Cas de priaprisme rapportés chez les hommes
Venlafaxine (Effexor)	++	++++ (+-/+-)	-	-	-/+-	+/-	↓		- ↑ de tension artérielle possible à doses élevées /Allonge le QT - (≤75-112.5):5HT / (112.5-225):5HT+NA / (≥225):5HT+NA+DA

Note : $1/K_i$ (M) <0.001 = - ; 0.001-0.01 = +- ; 0.01-0.1 = + ; 0.1-1 = ++ ; 1-10 = +++ ; 10-100 = ++++ ; 100-1000 = +++++

Mathieu Lapointe, résident en pharmacie, avril 2005. Ce document a été rédigé dans le cadre d'un stage en information pharmaceutique au Centre d'information sur le médicament (CIM).

Exemple CHUQ : ANTIDEPRESSEURS - CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

Médicament	Dose initiale	Dose usuelle (gériatrie)	Dose pédiatrique	Demie-vie (heures)	Biodisponibilité (%)	Concentration visée (µmol/L)	*Métabolisme* Substrat	*Métabolisme* Inhibiteur
INHIBITEUR DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)								
Tranyl-cypromine (Parnate)	10 mg	10-60 mg	Ø < 16ans 0,3 à 1 mg/kg/jr	2,4	?			1A2, **2A6**, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4
Phénelzine (Nardil)	15 mg (7,5 mg gériatrie)	15-90 mg (15-60)	Ø < 16ans 0,3 à 1 mg/kg/jr	1,5-4	?			
Moclobémide (Manerix)	100 mg	100-600 mg		1-3	50-80		1A2, **2C19**, **2D6**	1A2, 2C19, 2D6
TRICYCLIQUES								
Amitriptyline* (Élavil)	25 mg HS	25-300 mg (25-100)	1 mg/kg/jr ad 1,5 mg/kg/jr (doses divisées) Max : 5 mg/kg/jr	10-46	43-48	120-520	1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, **2D6**, 3A4, P-GP [UGT : 1A3-1A4]	1A2, 2C8, 2C9, 2C19, *2D6*, 2E1, P-GP
Clomipramine* (Anafranil)	25-100 mg en doses divisées	25-250 mg (12.5-125)	Enf. max : 3 mg/kg/jr ou 100 mg/jr >10 ans max : 200mg/jr	17-37	48	300-1000	**1A2**, **2C19**, **2D6**, 3A4	**2D6**
Désipramine (Pertofrane)**	25-50 mg Id AM	75-300 mg (25-150)	1-3 mg/kg/jr Max : 5 mg/kg/jr	12-76	50-68	400-1000	1A2, 2C19, **2D6**, 3A4	*2D6*, 2E1, P-GP
Doxépine* (Sinequan)	25 mg HS	75-300 mg (25-150)	Enf. : 1-3 mg/kg/jr Ado : max:100 mg/jr	8-36	25		**1A2**, **2D6**, **3A4** [UGT : 1A3-1A4]	
Imipramine* (Tofranil)	25-75 mg en 3 doses	75-300 mg (25-150)	1,5 à 5 mg/kg/jr	4-34	29-77	500-800	1A2, 2B6, **2C19**, **2D6**, 3A4, 2C [UGT : 1A3-1A4]	1A2, 2C19, 2D6, 2E1, P-GP
Nortriptyline (Aventyl)**	25 mg HS	50-150 mg (25-100)	1,0 à 3 mg/kg/jr	13-88	64	150-500	1A2, 2C19, **2D6**, 3A4	*2C9*, *2C19*, *2D6*, 2E1, *3A4*, P-GP
Trimipramine* (Surmontil)	25-75 mg	50-300 mg (50-100)	Ado : 50 à 100 mg/jr	7-30	40	500-800	1A2, 2C19, **2D6**, 3A4	
ISRS								
Citalopram (Celexa)	10 mg Id AM	20-60 mg	Enf. : 5 à 40 mg/jr Ado : 5 à 60 mg/jr	23-45	80		*2C9*, **2C19**, *2D6*, **3A4**	1A2, 2B6, 2C19, 2D6, P-GP
Fluoxétine (Prozac)	10 mg Id AM	20-80 mg	Enf. : 5 à 40 mg/jr Ado : 10 à 60 mg/jr	24-144 (200-330 méta.)	72-85		1A2, 2B6, **2C8**, **2C9**, **2C19**, **2D6**, 2E1, 3A4	*1A2*, **2B6**, **2C8**, **2C9**, 2C19, **2D6**, *3A4*, P-GP
Fluvoxamine (Luvox)	50 mg HS	50-300 mg	Enf. : 50 à 200 mg Ado : 100 à 300 mg	9-28	60		1A2, **2D6**, *3A4*	**1A2, 2B6,** 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, **3A4**, P-GP
Escitalopram (Lexapro)	10 mg	10-20 mg		27-32	80		**2C19**, *2D6*, **3A4**	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Paroxétine (Paxil)	10 mg Id AM (CR : 12.5 à 75mg)	20-60 mg (10-40)	Enf. : 10 à 30 mg Ado : 20 à 40 mg	3-65	>90		**2D6**	1A2, **2B6**, 2C8, 2C9, 2C19, **2D6**, 3A4, P-GP
Sertraline (Zoloft)	25 mg Id (au souper)	50-200 mg	Enf. : 50 à 150 mg Ado : 50 à 200 mg	22-36 (62-104 méta.)	70		**2B6**, **2C8**, **2C9**, **2C19**, 2D6, **3A4**	1A2, **2B6**, 2C8, 2C9, **2C19**, 2D6[B], 3A4, P-GP [UGT:1A4]
AUTRES								
Bupropion (Wellbutrin SR)	100 mg Id AM	150-450 mg max 150/dose	Initiale : 1 mg/kg/jr Maintien : 3 à 6 mg/kg/jr	10-14 (20-27 méta.)	90		1A2, 2A6, **2B6**, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4	**2D6**
Maprotiline (Ludiomil)	25 à 75 mg	100-225 mg	6 à 14 ans : 10 à 75 mg	27-58	66-100		**2D6**	
Mirtazapine (Remeron)	7.5 mg HS	15-60 mg	Enf. : 7,5 à 30 mg/kg/jr Ado : 15 à 45 mg/kg/jr	20-40	50		1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4	1A2, 2D6, 3A4
Trazodone[A] (Désyrel)	25 mg Tid	50-600 mg (75-300)	1,5 à 2 mg/kg/jr max de 6 mg/kg/jr en 3 doses	4-9	70-90		1A2, 2D6, **3A4**	2D6
Venlafaxine (Effexor)	37.5 mg	75-375 mg	Enf. : 37,5 à 150 mg/kg/jr Ado : 37,5 à 300 mg/kg/jr	3-7 (9-13 méta.)	13		2C8, 2C9, 2C19, **2D6**, 2E1, **3A4**	1A2, 2B6, 2C19, 2D6, 3A4, P-GP

Note * : amine tertiaire, ** : amine secondaire, A : surtout utilisé comme hypnotique, B : inhibition à dose supérieure à 150 mg
Les CYP en **gras** ont un impact clinique très important, les CYP en *italiques soulignés* ont un impact clinique notable et les autres CYP n'ont pas réellement d'impact clinique

Table 1:Adverse Effects: Management Options [24,25]

Dizziness check BP for **orthostatic hypotension**; mild symptoms may attenuate over several weeks; ↓ dose or switch agent; encourage adequate fluid intake & avoid excessive salt restriction; Florinef 0.1mg po od & titrate

Sedation/foggy may attenuate over 1-2weeks; give single dose 1-2 hr prior to bedtime; ↓dose or choose alternative; select pts modafinil or methylphenidate

Peripheral anticholinergic effects tolerance may develop over several weeks; switch to alternative agent; treatment options for some Sx:

- **blurry vision**-pilocarpine eye drops;methylcellulose drops for dry eyes
- **urinary hesitancy** - bethanechol 25-50mg po tid-qid
- **abdominal cramps, nausea, diarrhea** - adjust dose
- **dry mouth** - sugarless gum; saliva substitutes[e.g.ORAL balance Gel, Mouth Kote; pilocarpine]
- **constipation** - adequate hydration, activity, bulk forming laxatives

Sweating ↓dose or change antidepressant; benztropine, cyproheptadine, clonidine

Weight gain modify & monitor diet & activity; switch to alternate agent

Sexual dysfunction distinguish etiology (drug vs illness); switch to: (bupropion,mirtazapine,moclobemide,venlafaxine[↓dose]);adjust dose; 1day/wk drug holiday,amantadine; Other: ↓ libido→ neostigmine 7.5-15mg 30min prior to intercourse
impaired erection → bethanechol 10mg po tid
anorgasmia → amantadine; cyproheptadine [Periactin] 4mg po qam, ?sildenafil in ♀
antidepressant induced erectile dysfunction → sildenafil may help [36]

Myoclonus ?TCA toxicity; reassess dose/levels; clonazepam 0.25mg tid

Insomnia & anxiety (5HT related) ↓dose; administer in am; + short course of trazodone 50-100mg hs; switch to alternate agent

SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion esp in elderly**):** associated with hyponatremia DC causative agent; fluid restriction (1 liter/d)

Serotonin Syndrome[27]**:** excitement,anxiety,diaphoresis,rigidity,↑ temp,tremor,clonus, ↑reflexes,↑ HR&BP,delirium; D/C serotonergic meds; Tx: Periactin 4mg po q4h, diazepam

Discontinuation syndrome with abrupt withdrawal eg. paroxetine & venlafaxine a flu-like syndrome x~10day(FINISH: flu, insomnia, nausea, imbalance, sensory disturbances & hyperactivity) may occur. Tx: **TAPER** off original antidepressants slowly over several **days** or give benztropine (for cholinergic rebound→nausea/vomiting, sweating), lorazepam (for agitation/insomnia), propranolol (for akathisia) as necessary.

Table 4: Individualizing Therapy Considerations[28]

Anxiety/Panic	SSRIs, venlafaxine, mirtazapine
Anxiety, Comorbid	moclobemide, mirtazapine, duloxetine, ? buspirone
Atypical*	moclobemide, MAOIs, SSRIs
Bipolar	mood stabilizer (+/- antidepressant) e.g. lithium, valproic acid, carbamazepine
Cardiac Condition	SSRIs (citalopram,sertraline), MAOIs, bupropion
Chronic Pain/Neuropathy[29]	TCAs: amitriptyline, nortriptyline; venlafaxine, duloxetine
Drug Induced [30,31]	stop or reduce offending agent (see bottom)
Elderly [32,33]	SSRI(CC,P,S,X,Z); venlafaxine; mirtazapine; RIMA; 2°TCA e.g. nortriptyline
Migraine[34]	amitriptyline, nortriptyline
Obsessive Compulsive	SSRI (high dose), clomipramine
Orthostatic Hypotension	venlafaxine((BP); nortriptyline, SSRIs (ambulation, hydration, gradual dose titration)
Phobic	moclobemide, MAOI, paroxetine?
Psychotic	+ antipsychotic (or amoxapine), ECT Navarro'08
Seizure History	trazodone,SSRIs,moclobemide,venlafaxine
Sleep Disorders[35]	trazodone, amitriptyline, other TCAs (nortriptyline)
Smoking Cessation[36]	bupropion [ZYBAN 300mg/d], nortriptyline [25-75mg/d]
Weight Gain, Less[37]	bupropion, SSRIs, RIMA, venlafaxine, duloxetine

Table 2: Precautions [38,39,40]

TCAs: benign prostatic hypertrophy, history of urinary retention, uncorrected angle closure glaucoma, seizure history, post-MI - acute recovery phase, cardiovascular disease, cholinergic rebound upon withdrawal from high doses (dizziness, nausea, diarrhea, insomnia, restlessness, cardiac conduction delays, heart block; arrhythmias)

SSRIs: hepatic dysfunction (↑ levels & half-life), irritable bowel syndrome, CNS overstimulation (e.g. ***serotonin syndrome***) [41] especially if used in combination with other serotonergic drugs (buspirone, dextromethorphan, lithium, MAOI, meperidine, mirtazapine, MDMA, ondansetron,sibutramine,St.John's Wort,sumatriptan,tramadol,tryptophan,TCA)[42]; withdrawal syndrome: dizziness, GI upset, headache, sleep disturbance, agitation/restlessness (usually mild & transient; less common with fluoxetine) [43]

Bleeding & ?↑ Fractures: assoc. by SSRI inhibition; risk of bleeding ~0.5% [44]

MAOIs: hypertensive crisis can occur secondary to foods containing **tyramine** {e.g. HIGH → Unpasteurized cheese (cheddar, camembert, blue), yeast extract, herring, aged unpasteurized meats, broad bean pods; MODERATE→ avocado, meat extract, certain ales & beer, wine; LOW→ fruit, cream & cottage cheese, distilled spirits, chocolate}; Contraindicated: cerebrovascular/heart disease, geriatric or debilitated, pheochromocytoma, or history of severe headache.

Bupropion: avoid if hx of seizures, bulimia or anorexia nervosa

Pediatric Issues: Safety & efficacy not well established [45,46,47,48] (Concern→suicide [ideas<25yr, aggression & agitation]). Imipramine for enuresis [kids≥6 yrs]. FDA:Fluoxetine [depression (49) & OCD];clomipramine, fluvoxamine & sertraline [OCD,50].

Pregnancy: Consider risk vs benefit! ECT & psychotherapy are non-drug options. TCAs [desipramine] & SSRIs: most clinical safety data. (Pregnancy: some C agents may be preferable: **fluoxetine** (most experience, paroxetine (no active [metabolites],but ?↑harm[51]), sertraline & bupropion but less clinical experience). Use lowest dose & try to taper off 5-10 days before delivery.[52,53,54,55,56,57] Neonates may experience **withdrawal**[58] & pulmonary hypertension with SSRIs.[59]

Breast feeding: consider risk vs benefit; psychotherapy; levels often <10% of maternal dose; esp. SSRI's & also nortriptyline used (**sertraline**, paroxetine & fluvoxamine:↓ levels & no reported adverse effects; fluoxetine, citalopram & venlafaxine: ↑ breast milk level). [60,61,62,63]

Elderly: extra caution required; med dose: start low & go slow

Relative Seizure Risk:[64]

HIGH→ maprotiline, amoxapine, clomipramine, bupropion
LOW→amitripyline,imipramine,trimipramine,nortriptyline,desipramine,doxe
LOWEST→ trazodone, SSRI'S, MAOI'S, moclobemide, venlafaxine

* ***Atypical depression*** defined as: mood reactivity; irritability; hypersomnia; hyperphagia; psychomotor agitation & hypersensitivity to rejection.

DRUG INTERACTIONS: Various cytochrome **P450 inhibition**[65] by SSRI's. Less DI's [66]: **citalopram, mirtazapine, moclobemide, sertraline & venlafaxine.**

Drug	CYP450 1A2	CYP450 2C9	CYP450 2C19	CYP450 2D6	CYP450 3A4
citalopram	0	0	0	+	0
fluoxetine	+	++	+ to ++	+++	+ to ++
fluvoxamine	+++	++	+++	+	++
paroxetine	+	+	+	+++	+
sertraline	+	+	+	+ to ++	+

Table 3: Switching Antidepressants: Washout periods in DAYS for outpatients [67,68,69]

FROM	amitriptyline,clomipramine doxepin, Imipramine desipramine,nortriptyline	mirtazapine,venlafaxine, duloxetine	fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine citalopram,sertraline,nefazodone,trazodone	phenelzine	tranylcypromine	moclobemide	bupropion
amitriptyline	1*	1#	1-7	7		1	1-7
clomipramine	1*	1#	**7-14**	7		1	7-14
doxepin, imipramine	1*	1#	1-7	7		1	1-7
desipramine	1*	1#	1-7	7		1	1-7
nortriptyline	1*	1#	1-7	7		1	1-7
mirtazapine	1#	1	3	7		3	3
duloxetine	7#	5	5	5		5	5
venlafaxine	7#	7	7	7		7	7
fluoxetine	**35!**	**35!**	**7!**	**35!**		**35!**	**7!**
fluvoxamine	1-7	7	1#	7		1	1+
paroxetine	7	7	7#	10		7	7+
citalopram/sertraline	1-7	7	1#	10		1	1+
nefazodone	1-3	3	1#	7		1	1+
trazodone	1-7	7	1#	7		2	1+
phenelzine	**10-14**	**14**	**10-14**		**14**	2##	**14**
tranylcypromine	**10-14**	**14**	**10-14**	**14**		2##	**14**
bupropion	**1-3**	**1**	**1**	**7**		3	
moclobemide	**2**	**2**	**2**	**2**			**2**

SWITCH TO New agent

The more critical recommendations are in **bold**; risks of toxicity are greater with higher dosage regimens and inadequate washout period. **Some urgent cases may necessitate shorter delays in switching.**

* no washout required; use equivalent dose; taper first drug; start 2nd new drug at a low dose;
\# taper first drug over 3-7day prior to initiating 2nd new drug;
taper if high dose; maintain dietary restriction for 10d;
! use lower doses of 2nd new drug initially; longer tapering (up to 8 week) may be required for high dose fluoxetine paroxetine & venlafaxine tapered slowly ↓discontinuation rxs.

Antidepressant Drug Interactions: page 94
Other non P450 reactions possible (eg. Serotonin Sx)

Drug induced depression: ACEI, acetazolamide, amphetamine/ cocaine [withdrawal], anticonvulsants, amantadine, barbiturates, BCPs, benzos, bromocriptine, caffeine, chemotherapy [some], cimetidine, clonidine, dapsone, digoxin, disulfiram, efavirenz, ethambutol, ethanol, finasteride, griseofulvin, Haldol, hydralazine, interferon, isoniazid, isotretinoin, levodopa, mefloquine, methyldopa, methylphenidate, methysergide, metoclopramide, metronidazole, nitrofurantoin, NSAIDs, opiates, physostigmine, procainamide, progestins, propranolol, reserpine, streptomycin, steroids, sulfas, tetracycline & thiazides.

General: Remission ~30%, Response ~50%, Eventually ~80% respond to drug (2-4 wk some & 6-8wk for major improvement). **Psychotherapy, cognitive behavioral therapy (CBT)** +/- drug tx also effective! ECT may be effective [6-12 tx's over 2-4wk]. Vagus nerve stimulation is a new option.

La cessation et la substitution d'un antidépresseur

Résumé

Les antidépresseurs ont une place importante dans notre arsenal thérapeutique. Bien que la documentation médicale présente beaucoup de données concernant leur efficacité à traiter différentes pathologies, lorsque vient le temps de les cesser ou d'effectuer un changement de thérapie, moins de données s'offrent à nous. Puisque nous sommes confrontés à de telles situations dans le contexte clinique et que la cessation ou la substitution de ces médicaments n'est pas sans conséquences potentielles, cet article vise à faire la revue du syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs et se veut un guide afin d'aider les pharmaciens à gérer la cessation et la substitution d'un antidépresseur chez leurs patients.

Introduction

Andersen et Kristiansen ont décrit pour la première fois en 1959 les effets liés à l'interruption d'un antidépresseur, soit l'imipramine[1]. Depuis, on a rapporté ces effets à la suite de l'arrêt de la majorité des antidépresseurs avec une incidence variable selon le médicament[1-3]. Une proportion significative des patients cessant un traitement par les ISRS subit des symptômes d'interruption, lesquels peuvent être dérangeants, ce qui devient une problématique importante pour le pharmacien. Les symptômes peuvent faire leur apparition après l'arrêt du traitement, la réduction de la dose, le remplacement du médicament par un autre antidépresseur, ou lorsque le patient oublie des doses[4-6]. Chez certains patients, ces symptômes peuvent causer une morbidité considérable, à renvoi diagnostiqués, entraînant par le fait même un traitement inapproprié, et ils peuvent affecter l'observance future à un antidépresseur[4,5,6]. Ces symptômes, habituellement légers et de courte durée, peuvent parfois être inconfortables et graves, et avoir un impact majeur sur la vie du patient (baisse de la productivité, absence du travail, etc.)[4,6,7,8].

Terminologie

Le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs est différent du syndrome de sevrage associé, par exemple, aux opiacés, à l'alcool ou aux barbituriques[6]. Les antidépresseurs ne sont pas associés à la dépendance ou encore à un comportement où le patient cherche à se procurer la substance (drug seeking)[3,9]. Le terme sevrage peut être source de confusion pour les patients, car plusieurs d'entre eux sont inquiets de devenir dépendants aux antidépresseurs. En effet, un sondage a montré que 78 % des gens croient que les antidépresseurs créent de la dépendance[10]. Il serait plus approprié de parler de symptômes liés à l'interruption plutôt qu'au sevrage des antidépresseurs[9]. Il est important pour le pharmacien de rassurer les patients à ce sujet.

Définition

On définit le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs selon les critères suivants[2,3] :

- le patient présente des symptômes caractéristiques (tableau I)
- il émerge de l'interruption abrupte, de la non-observance et, moins souvent, d'une réduction de la dose de l'antidépresseur
- il est généralement bénin et de courte durée, mais peut être source de détresse pour le patient
- il peut être renversé par la réintroduction de la médication originale ou une autre de nature pharmacologique similaire
- il est minimisé par une diminution progressive ou en utilisant un médicament ayant une demi-vie prolongée
- il est distinct d'une réapparition du trouble pour lequel le médicament avait été prescrit
- il n'est pas attribuable à d'autres causes.

Cas n° 1

Une femme de 31 ans se présente à la pharmacie. elle suit un traitement par la venlafaxine à une dose de 150 mg par jour depuis maintenant un an pour une dépression majeure. elle a obtenu une bonne réponse au traitement et désire maintenant cesser sa médication, celle-ci lui occasionnant certains effets indésirables, alors qu'elle se sent mieux. Son médecin traitant est d'accord avec la cessation. elle se demande comment elle devrait procéder afin de cesser son médicament, car elle a entendu dire qu'elle pouvait ressentir des effets de sevrage et cela l'inquiète. Quelle sera votre intervention?

Texte rédigé par Gabrielle Imbault, B.Pharm., M.Sc.

Révision : Karine Desharnais, B.Pharm., M.Sc. CHUQ (CHUL), Québec, et Chantal Dupuis, B.Pharm., M.Sc.

Texte original soumis le 22 mai 2008.

Texte final remis le 31 août 2008.

Publié grâce à une subvention sans restrictions de Pfizer

Pathophysiologie

Le mécanisme exact expliquant l'apparition de symptômes à l'arrêt d'un antidépresseur est toujours incertain[3,10,11]. Les récepteurs postsynaptiques sont régulés à la baisse durant le traitement par l'antidépresseur en raison de la quantité augmentée de sérotonine présente dans la fente synaptique[6]. À l'arrêt de l'antidépresseur, les symptômes d'interruption seraient attribuables au déséquilibre associé à la baisse abrupte de sérotonine dans la fente synaptique, conjugué au faible nombre de récepteurs au niveau postsynaptique[6,11]. Le fait que la réintroduction du médicament puisse supprimer les symptômes en quelques heures et que les médicaments à plus longue demi-vie soient moins susceptibles de causer des symptômes par opposition à ceux de courte demi-vie appuie cette hypothèse[3,6,11]. On pourrait ainsi éviter une diminution trop abrupte de sérotonine en réduisant graduellement les doses[11]. Puisque les ATC et les IMAO sont également actifs via la sérotonine, le même mécanisme peut expliquer l'apparition de symptômes d'interruption avec ces classes d'antidépresseurs[3]. De plus, puisqu'ils affectent significativement le système cholinergique, le retrait des ATC peut également engendrer des symptômes de parkinsonisme[3]. Pour les IMAO, puisqu'ils causent des changements au niveau des récepteurs alpha$_2$-adrénergiques et dopaminergiques, leur retrait peut causer de l'agitation et une psychose[3].

Contexte

L'antidépresseur peut être arrêté dans plusieurs situations, notamment lorsque le traitement de maintenance est complété, lors de l'apparition d'effets indésirables intolérables ou d'une réponse inadéquate à l'antidépresseur[12]. Outre l'apparition des symptômes à l'arrêt du traitement, il a peuvent également apparaître à la suite d'une réduction de la dose, du remplacement du médicament par un autre antidépresseur et également lorsque le patient oublie des doses[13].

Incidence

Les estimations de l'incidence du syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs varient largement en raison d'un manque d'études bien contrôlées ainsi que de critères uniformes de diagnostic et de bons instruments d'évaluation. De plus, l'incidence varie selon le médicament. Il devient donc difficile, d'une part, d'estimer l'incidence pour chacun des médicaments, d'autre part, de les comparer entre eux. Par exemple, selon certaines études, le taux varierait de 0 % pour la fluoxétine, jusqu'à 17 % à 78 % pour les ISRS de courte demi-vie[3].

Délai d'apparition et durée

Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs apparaissent généralement 1 à 3 jours après l'arrêt du traitement et persistent habituellement pendant 7 à 14 jours, mais peuvent parfois persister des semaines[4,6,13,14,15]. La fluoxétine est un cas particulier. En raison de sa longue demi-vie, les symptômes, s'ils surviennent, peuvent apparaître après une semaine[3].

Facteurs de risque d'apparition de symptômes de retrait

Plusieurs facteurs peuvent exposer une personne à souffrir de symptômes à l'arrêt de sa médication antidépressive. Tout d'abord, certains facteurs sont liés à la nature même du médicament. En effet, le risque augmente lorsqu'on utilise un agent à courte demi-vie, un agent sans métabolite actif, un agent avec un effet anticholinergique marqué, ou un agent présentant une puissance élevée à bloquer le recaptage de la sérotonine[3,4,10,12-13,16]. Ensuite, d'autres facteurs sont liés à la façon dont le médicament est utilisé. Ainsi, le risque d'apparition d'un syndrome d'interruption augmente lors d'une interruption abrupte de l'agent, plutôt que lors d'une diminution graduelle de la dose, après une administration prolongée du médicament, soit plus de cinq à huit semaines, ainsi qu'après l'utilisation d'une dose élevée (quoique controversé)[1,2,4,6,12,16,17]. Enfin, d'autres facteurs sont liés au patient et à son histoire. Par exemple, un patient ayant déjà eu une réaction à l'arrêt d'un antidépresseur par le passé ou une histoire d'inobservance médicamenteuse est également plus à risque de présenter un syndrome d'interruption[24]. Toutefois, il ya lieu de soulever le diagnostic d'influence peut l'incidence[3].

La susceptibilité des médicaments

Il semble que la paroxétine et l'antidépresseur le plus susceptible d'entraîner des symptômes de retrait[1,4,7,8,12,16,18]. Elle doit être revérifié une longue période de temps, vu sa courte demi-vie, l'absence de métabolite actif, ses effets anticholinergiques marqués et sa puissance à bloquer le recaptage de la sérotonine. Santé Canada a d'ailleurs émis en 2003 une mise en garde à ce sujet[12]. Dans les études, l'incidence des symptômes associée à la paroxétine est comparable à celle observée avec les ATC et les IMAO[3]. La venlafaxine est également très susceptible d'entraîner de tels effets[2,8,19]. Ces effets pourraient même être plus graves qu'avec les ISRS. La venlafaxine s'avère difficile à sevrer comme le montre une étude où 78 % des patients ont souffert de symptômes liés à l'interruption du médicament en comparaison à 22 % avec le placebo[20]. Malgré l'existence de formulations « longue action » de la paroxétine et de la venlafaxine, des symptômes de retrait ont été rapportés[3]. La fluoxétine est l'agent le moins susceptible d'entraîner des symptômes d'interruption, vu sa longue demi-vie et la présence d'un métabolite actif, la norfluoxétine[3,4,7,8,16,18]. Les autres ISRS semblent poser un risque intermédiaire[3]. On a rapporté des symptômes liés à l'interruption de la mirtazapine[3,16]. Le bupropion ne serait pas en lui à causer un syndrome d'interruption, malgré des rapports de cas[3,16]. La duloxétine, bien que récente sur le marché, est déjà impliquée dans l'apparition de symptômes liés à son interruption[20].

Tableau I
Symptômes associés à l'interruption des principaux antidépresseurs[1-3,4,6,7,8,10,12,13,16,18,20,21,23]

	symptômes de nature somatique ou physique		symptômes de nature psychologique ou psychiatrique
ISRS (venlafaxine et duloxétine)	Déséquilibres	Étourdissements, vertiges, ataxie	anxiété, agitation, confusion, irritabilité, nervosité, larmes, problèmes de mémoire, agressivité
	troubles gastro-intestinaux	nausées, vomissements, diarrhée	
	troubles sensoriels	paresthésies, engourdissements, sensations de chocs électriques	
	troubles du sommeil	insomnie, rêves excessifs, cauchemars	
	troubles somatiques généraux	Fatigue, léthargie, myalgies, frissons, fièvre, maux de tête, diaphorèse, anorexie	
ATC	troubles gastro-intestinaux	nausées, vomissements, diarrhées	manie, hypomanie, attaque de panique, anxiété, agitation, irritabilité
	troubles du sommeil	insomnie, rêves excessifs, cauchemars	
	troubles du mouvement	akathisie, parkinsonisme	
	troubles somatiques généraux	asthénie, léthargie, maux de tête, diaphorèse	
	Divers	arythmies cardiaques	
IMAO	Raideur musculaire, myoclonies, convulsions, nausées, palpitations, insomnie, cauchemars, maux de tête, diaphorèse		agitation, irritabilité, délirium, désorientation, hallucinations

NB : ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; ATC : antidépresseur tricyclique; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

Tableau II
Calendrier de diminution des doses des antidépresseurs[3,4,13,14,15,18,24]

Antidépresseur	Vitesse de diminution
fluvoxamine	50 mg/ jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
sertraline	50 mg/ jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
paroxétine	10 mg/ jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines) si symptômes de retrait ressentis, on peut diminuer par tranche de 5 mg/ jour
fluoxétine	généralement pas nécessaire
citalopram	10 mg/ jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
escitalopram	5 mg/ jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
venlafaxine	37,5 mg/ jour à chaque semaine (jusqu'à toutes les 2 semaines)
bupropion	généralement pas nécessaire
mirtazapine	diminution graduelle
antidépresseurs tricycliques	50 mg à chaque 2 jours jusqu'à 100 mg/ jour puis 25 mg à chaque 2-3 jours jusqu'à cessation ou encore 10-25 % aux 1-2 semaines
imao	10-25 % par semaine restrictions alimentaires/ médicamenteuses pour 10 jours
moclobémide	généralement pas nécessaire

Symptômes

Les symptômes d'interruption varient selon la classe pharmacologique du médicament utilisé. Ils peuvent être de nature physique ou psychologique. Le mnémonique FINISH (Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal [anxiété/agitation]), a été introduit afin d'aider la reconnaissance des symptômes que peuvent ressentir les patients lorsqu'ils terminent (finish) leur traitement[21]. Le tableau I présente les différents symptômes qui peuvent se manifester.

Alors que beaucoup de symptômes peuvent être rapportés avec la majorité des antidépresseurs, certains sont plus spécifiques aux ISRS. Avec les ATC, des arythmies et des troubles du mouvement sont possibles[3]. Le syndrome associé à l'interruption de la venlafaxine semble être similaire à celui observé avec les ISRS. Toutefois, lorsqu'utilisé à haute dose, on peut observer une irrégularité de la pression artérielle[8]. Les ATC et les IMAO peuvent causer des symptômes graves et potentiellement dangereux, comme des arythmies, un délirium, une confusion aiguë ou de la paranoïa[17].

suite du cas n° 1

vous rassurez la patiente en lui expliquant la différence entre sevrage et interruption, ainsi que les effets possibles. vous conseillez au médecin et à la patiente de réduire la dose de 37,5 mg par jour à chaque semaine. elle revient vous voir moins d'un mois plus tard. elle a fait ce que vous lui aviez conseillé. lors des diminutions de dose, elle a eu un peu de nausées et ce la diarrhée, mais tout cela demeurait tolérable. mais il y a deux jours, elle a cessé sa médication complètement, et elle se sent très étourdie. au point de juger dangereux de conduire son véhicule. elle se sent anxieuse et a peur que sa dépression revienne. elle a des diarrhées beaucoup plus importantes, des crises de larmes et n'a aucun appétit. elle a de la difficulté à dormir, d'autant plus que des sueurs nocturnes la réveillent. elle est très inquiète. Que feriez-vous?

Tableau III
substitution des antidépresseurs[7,16,22,23,25]

De \ Vers	ISRS	Venlafaxine et duloxétine	bupropion	Mirtazapine	ATC	IMAO
ISRS	passage direct possible à doses équivalentes.	passage direct possible. prudence avec paroxétine et fluoxétine. Si hautes doses d'ISRS utilisées, sevrage croisé peut être préférable.	Sevrage croisé. prudence avec paroxétine et fluoxétine.	**Sevrage croisé.**	Sevrage croisé. attention aux interactions prudence avec paroxétine, fluoxétine et fluvoxamine.	arrêt complet de l'ISRS le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'imao.
venlafaxine et duloxétine	passage direct possible tout comme sevrage croisé	passage direct possible à petites doses; sevrage croisé à plus hautes doses.	Sevrage croisé.	**Sevrage croisé.**	Sevrage croisé.	arrêt complet de la venlafaxine le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'imao.
bupropion	Sevrage croisé.	**Sevrage croisé.**	n.a	**Sevrage croisé.**	Sevrage croisé.	arrêt complet du bupropion le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'imao.
mirtazapine	Sevrage croisé.	**Sevrage croisé.**	Sevrage croisé.	n.a	Sevrage croisé.	arrêt complet de la mirtazapine le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'imao.
ATC	Sevrage croisé.	**Sevrage croisé.**	Sevrage croisé.	**Sevrage croisé.**	passage direct possible à doses équivalentes.	arrêt complet de l'atc le temps de 5 demi-vies avant de débuter l'imao.
IMAO	arrêt complet de l'imao pendant 14 jours avant de débuter l'ISRS.	pendant 14 jours avant de débuter la venlafaxine.	arrêt complet de l'imao pendant 14 jours avant de débuter le bupropion.	**arrêt complet de l'imao pendant 14 jours avant de débuter la mirtazapine.**	arrêt complet de l'imao pendant 14 jours avant de débuter l'atc.	**arrêt complet de l'imao pendant 14 jours avant de débuter le nouvel imao.**

Avec la mirtazapine, des étourdissements, des nausées, de l'anxiété, de l'insomnie et des paresthésies ont suivi une interruption abrupte[26].

Différenciation d'une récurrence ou d'une rechute et d'une nouvelle pathologie

Il est important de bien reconnaître les symptômes liés à l'interruption d'un antidépresseur. Ainsi, on peut éviter de recommencer inutilement un traitement à long terme par un antidépresseur en raison d'une méprise des symptômes d'interruption pour une rechute de la dépression[1,9,12]. Les symptômes associés à l'interruption des antidépresseurs peuvent être les mêmes que ceux observés avec la dépression majeure (dysphorie, changements de l'appétit, troubles du sommeil, troubles cognitifs, fatigue, irritabilité). D'autres symptômes sont plus spécifiquement liés à l'interruption des antidépresseurs (étourdissements, sensations de choc électriques, nausées, maux de tête). De plus, l'apparition rapide des symptômes et leur disparition à la suite de la réintroduction du médicament rendent la distinction plus facile. Les récurrences ou rechutes de dépression apparaissent généralement au moins deux à trois semaines après la cessation de la médication. Le lien temporel est donc un bon indicateur[3,16]. Également, le syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs peut être confondu avec un nouveau problème de santé, car beaucoup des symptômes sont d'ordre physique. La reconnaissance du syndrome peut éviter un mauvais diagnostic et un traitement inapproprié[9].

Fin du cas n° 1

vous rassurez votre patiente en lui expliquant que les effets qu'elle ressent sont très probablement liés à l'arrêt de son médicament et qu'ils devraient être de courte durée. vous lui conseillez d'attendre quelques jours et de revenir vous voir si la situation ne s'améliore pas ou si les symptômes demeurent incommodants. À ce moment, si nécessaire, vous pourriez lui proposer de reprendre le médicament et de le diminuer progressivement en éliminant une dose tous les trois jours, puis tous les deux jours jusqu'à cessation complète; ou encore lui conseiller d'ouvrir les capsules, de séparer les granules et de les avaler avec précaution sans les écraser, afin de diminuer la dose plus graduellement. dans l'éventualité où ces stratégies ne seraient pas efficaces ou non envisageables, on pourrait considérer un passage à la fluoxétine.

Tableau IV
Doses équivalentes des ISRS et de la venlafaxine[7,19]

Médicament	Dose équivalente
citalopram	20 mg
escitalopram	5-10 mg
fluoxétine	20 mg
fluoxétine	100 mg
paroxétine	20 mg
sertraline	50-75 mg
venlafaxine	75 mg

Puisque la majorité des antidépresseurs ont été associés à des effets indésirables lorsque cessés de façon abrupte, la stratégie à préconiser est une réduction graduelle de la dose.

La cessation d'un antidépresseur
Stratégies préventives à adopter

Puisque la majorité des antidépresseurs ont été associés à des effets indésirables lorsque cessés de façon abrupte, la stratégie à préconiser est une réduction graduelle de la dose[3,4,7,8,12,14,17,22]. On peut aussi prévenir ces effets si les patients sont informés des risques associés à l'interruption brusque de leur médication. Dans la documentation médicale, il n'existe pas de consensus sur la façon de cesser la médication, mais plusieurs stratégies ont été proposées. Il faut d'abord tenir compte des facteurs de risque discutés précédemment. La demi-vie du médicament est un élément important. Plus celle-ci est courte, plus il y a de risque et plus on doit diminuer lentement la dose. On doit aussi considérer le contexte de la cessation, par exemple à la fin d'un traitement par opposition à l'apparition d'effets indésirables dérangeants. Ensuite, il faut se rappeler que chaque patient est unique et que le schéma de réduction de la dose devra possiblement être révisé et individualisé.

Certains ont proposé de réduire la dose sur une période de quatre semaines, alors que d'autres ont préconisé d'y aller encore plus prudemment, en réduisant la dose d'un quart à toutes les quatre à six semaines[3].

Gestion des symptômes

Si des symptômes d'interruption apparaissent, la réassurance est souvent la seule intervention nécessaire[3,14]. Il faut informer le patient que les symptômes sont réversibles, généralement de faible intensité et de courte durée[3,14]. Si la réduction graduelle ou la fin du traitement provoquent des réactions chez le patient, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et d'entreprendre de la réduire plus lentement[1,3,7,10,13,16]. Lors de la réintroduction du médicament, les symptômes disparaissent généralement en 24 heures[3,4].

Si un patient est incapable d'interrompre un traitement par un ISRS en dépit de la réduction graduelle ou si les symptômes sont graves, il est possible d'administrer plutôt la fluoxétine. En effet, un patient peut bénéficier d'être transféré sur une dose équivalente de fluoxétine, qui peut alors être sevrée typiquement sans symptôme d'interruption, ce médicament ayant une plus longue demi-vie[2,3,7,13,16]. La fluoxétine pourrait également être employée lors de réactions à l'arrêt de la venlafaxine[3].

Il est également possible d'offrir une médication pour le soulagement symptomatique du patient lorsque nécessaire[4,10]. Ainsi, une benzodiazépine peut être utilisée pour soulager l'anxiété ou l'insomnie[10,28]. Chez les patients souffrant d'étourdissements, la méclizine ou le dimenhydrinate peuvent s'avérer efficaces[26]. Pour les patients qui expérimentent un rebond cholinergique (nausées, vomissements, diarrhée, sudation, péristaltisme), une médication anticholinergique telle que le benztropine a été proposée[3,22,23,24].

Dans certains cas, la réaction peut être plus grave, particulièrement avec les IMAO[3,7]. Cesser ces médicaments de façon abrupte peut s'avérer dangereux[7]. Il se peut qu'une hospitalisation soit nécessaire[3].

Résumé

Pour les ISRS et la venlafaxine, en règle générale, on peut retenir qu'une diminution graduelle de 25 % de la dose à chaque semaine est un schéma adéquat (sauf pour la fluoxétine, qui ne nécessite habituellement pas de diminution graduelle)[7,16]. Le tableau III se veut une suggestion de calendrier de diminution des doses pour les différents antidépresseurs selon les données recensées dans la documentation médicale.

La substitution d'antidépresseurs

Il est possible qu'un patient ait à passer d'un antidépresseur à un autre. Deux situations peuvent justifier ce passage. D'une part, il se peut que le patient présente des effets indésirables non tolérables. D'autre part, il est possible qu'un patient n'obtienne pas de réponse ou seulement une réponse partielle à un antidépresseur malgré un essai à une dose et pour une période de temps adéquate, le but du traitement étant l'obtention d'une rémission.

Un traitement adéquat par un antidépresseur pour une période suffisante est nécessaire avant de conclure qu'un patient ne répond pas au seul traitement partiellement à une médication. Il doit y avoir une preuve d'amélioration après quatre semaines de traitement à dose thérapeutique. En effet, il y a peu de chances qu'un patient répondra au-delà de cette période si aucune amélioration n'a été notée initialement. Il est raisonnable d'effectuer des modifications au traitement si aucune réponse n'a été observée après cette période, alors que chez le patient ayant eu une réponse partielle, il est indiqué d'attendre encore un peu avant de prendre une décision. On parle en général d'une période d'essai de quatre à huit semaines[7,28].

Une proportion substantielle de patients n'obtient pas d'efficacité et de rémission lors d'un traitement par un antidépresseur[25-27]. Le changement d'antidépresseur devient alors une option. Lors du changement, il faut tenir compte des effets indésirables, de la toxicité (sécurité), de la préférence du patient, des coûts, des interactions médicamenteuses potentielles et de la pharmacocinétique[25,28].

Il est possible d'effectuer le changement à l'intérieur d'une même classe. Changer pour un agent d'une autre classe serait raisonnable dans l'éventualité où il y aurait eu échec avec deux agents de la même classe[25].

On peut faire le changement d'antidépresseur de trois façons. En premier lieu, le premier médicament peut être sevré avant de débuter le second. Ensuite, on doit effectuer un sevrage croisé. Lors d'un sevrage croisé, la dose de l'agent actuel est graduellement diminuée sur une période de une à deux semaines, ou même possiblement sur une période plus longue, alors que le nouvel agent est introduit graduellement durant cette même période[7]. Enfin, on peut passer directement d'un médicament à un autre. Il s'agit de choisir la technique la plus appropriée selon le changement à effectuer.

Cas n° 2

Un homme de 45 ans vient vous voir à la pharmacie. malgré un traitement de cinq semaines par la paroxétine à une dose de 40 mg, il n'a obtenu jusqu'à maintenant que peu d'amélioration de son état. Son médecin lui a alors remis une prescription de citalopram 40 mg. il a certains doutes quant à l'efficacité du changement et se demande comment il doit procéder.

vous informez votre patient qu'il peut passer directement d'un médicament à l'autre. vous ajoutez qu'il est possible qu'il ressente ces effets incéirables au cours des prochains jours puisque le premier médicament sera toujours dans son système, mais que tout devrait rentrer dans l'ordre. vous lui dites qu'un essai avec le citalopram semble une option raisonnable et qu'il se peut qu'il réponde bien à ce nouveau médicament. vous lui dites également que puisque les deux médicaments sont de la même famille, qu'il ne devrait pas ressentir d'effets liés à l'arrêt du premier médicament.

ISRS à ISRS

Un patient ne répondant pas bien à un ISRS pourrait répondre à un second. Le changement peut s'effectuer directement d'un médicament à un autre. Bien que la cessation abrupte d'un ISRS puisse être associée à des symptômes d'interruption, le fait de passer à un autre inhibiteur du recaptage de la sérotonine peut prévenir l'apparition de ces symptômes. Malgré la possibilité qu'il y ait interaction médicamenteuse et augmentation des concentrations sériques de l'un ou l'autre des agents menant ainsi à des effets indésirables passagers, ce n'est généralement pas un problème dans le contexte clinique. Cette méthode est en fait mieux tolérée que le sevrage du premier agent. Des doses équivalentes sont alors utilisées lors du passage d'un agent à l'autre. Le début du nouvel agent à une dose inférieure peut aussi être considéré, tout comme un sevrage croisé, en fonction du contexte clinique. À cause de sa longue demi-vie, une diminution de la dose de fluoxétine peut s'avérer nécessaire avant de passer à un autre ISRS[7,16,25].

ISRS et venlafaxine ou duloxétine

Le changement peut également s'effectuer directement d'un médicament à un autre. Cependant, la prudence est de mise lorsque le passage vers la venlafaxine ou la duloxétine se fait à partir de la paroxétine ou de la fluoxétine, car ces derniers médicaments inhibent le CYP2D6, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations de venlafaxine et de duloxétine, et entraîner ainsi des effets indésirables. Il peut s'avérer prudent de commencer ces deux médicaments à plus petite dose. Lorsque le passage se fait à partir de la paroxétine ou de la fluoxétine, car ces derniers médicaments inhibent le CYP2D6, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations de venlafaxine et de duloxétine, et entraîner ainsi des effets indésirables. Il peut s'avérer prudent de commencer ces deux médicaments à plus petite dose. Lorsque le passage se effectué à partir d'une haute dose d'ISRS, et lorsque le changement s'effectue à partir de la venlafaxine ou de la duloxétine (celles-ci inhibent également le recaptage de la noradrénaline), un sevrage croisé peut être préférable. Encore une fois, il faut prendre en considération le fait qu'une diminution et un sevrage du premier médicament peut entraîner des symptômes d'interruption. À noter que la duloxétine est également un inhibiteur du CYP2D6[7,25,28].

ISRS et bupropion

Puisque ces médicaments n'ont pas le même mécanisme d'action, le passage direct d'un ISRS vers le bupropion n'est pas recommandé. En effet, puisque le bupropion n'agit pas sur la sérotonine, si l'ISRS est cessé abruptement, le patient pourra voir apparaître des symptômes liés à l'interruption de l'ISRS. On doit porter attention au risque d'interaction, puisqu'une hausse des concentrations de bupropion pourrait favoriser l'apparition de convulsions. Ainsi, un sevrage croisé est une bonne option. Le bupropion est peu associé à des symptômes d'interruption. Il peut généralement être sevré rapidement, en une semaine[7,25,28].

ISRS et mirtazapine

Comme ces médicaments ne possèdent pas le même mécanisme d'action et qu'il n'existe pas d'interaction significative, on recommande un sevrage croisé, ce qui permettra de minimiser les symptômes liés à l'interruption, particulièrement lorsque le passage se fait à partir d'un ISRS[7,25,28].

ISRS et ATC

En passant d'un ISRS à un ATC ou vice versa, les interactions possibles sont une préoccupation, puisque les ATC ont un certain potentiel de toxicité. Les ATC sont pour la plupart métabolisés par le CYP2D6 qui, lui, est inhibé par la paroxétine et la fluoxétine. Il faut également se rappeler que la demi-vie de la fluoxétine est prolongée, et que l'interaction peut persister plus longtemps (jusqu'à cinq semaines). La fluvoxamine inhibe le CYP3A4 et le CYP1A2, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations d'amitriptyline et d'imipramine. La cessation abrupte d'un ATC peut également entraîner un rebond cholinergique. Ainsi, un sevrage croisé est recommandé[7,25,28].

ATC à ATC

Le changement peut s'effectuer directement d'un médicament à un autre, à dose équivalente[28].

ATC à autre antidépresseur non IMAO

Un sevrage croisé est recommandé[28].

venlafaxine, bupropion et mirtazapine

Ces médicaments ne possèdent pas le même mécanisme d'action et il n'existe pas d'interaction significative un sevrage croisé est donc recommandé[7,25,28].

venlafaxine et duloxétine

Ces médicaments partagent beaucoup de caractéristiques. À petites doses, le passage direct d'un médicament à l'autre est bien toléré. À plus fortes doses, un sevrage croisé peut être préféré[7].

IMAO et autre antidépresseur

Il doit y avoir un délai de 14 jours entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un nouvel antidépresseur, puisqu'une association peut entraîner une grave toxicité, par exemple une crise hypertensive ou un syndrome sérotoninergique. (Rappelons que les IMAO agissent en inhibant de façon complète pour environ 10 à 14 jours les enzymes responsables de la dégradation de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine dans la fente synaptique[28]). Cette même précaution doit être prise lors du passage d'un IMAO à un autre IMAO. Dans le cas contraire où l'on doit cesser un autre antidépresseur pour débuter un IMAO, il est nécessaire d'attendre cinq demi-vies du médicament cessé, en tenant compte des métabolites actifs, avant de débuter l'IMAO. Il s'agit dans le cas de la fluoxétine d'une période de cinq semaines[7,25,28].

moclobémide

Lors du passage du moclobémide à un autre antidépresseur, il est conseillé d'attendre deux à trois jours avant de débuter le nouveau médicament[25,28].

Le tableau III suggère des stratégies de substitution pour les différents antidépresseurs selon les données recensées dans la documentation médicale. Le tableau IV présente les doses équivalentes des ISRS et de la venlafaxine.

Conseils aux patients

Il est important d'éduquer le patient sur le mode de fonctionnement des antidépresseurs, sur l'importance de compléter le traitement et de lui expliquer les raisons de prendre chaque dose de médicament (éviter les symptômes d'interruption et augmenter l'efficacité du traitement)[28]. Il faut que le patient attende à un délai d'action d'environ quatre semaines, mais il doit savoir que les effets indésirables peuvent apparaître dès le début du traitement[28]. Il faut également lui conseiller de parler à son médecin ou à son pharmacien avant de cesser sa médication[28]. Ainsi, il est important d'informer les patients des risques de symptômes de retrait dès le début du traitement afin d'éviter qu'ils ne l'interrompent sans consulter[7,13,14].

Cet enseignement peut également aider à réduire l'anxiété lorsque les symptômes de retrait surviennent[7]. Le pharmacien peut en outre superviser la cessation et la substitution d'un antidépresseur et assister le patient au cours du processus en le rassurant et en lui procurant des conseils importants.

Conclusion

Il existe peu de données probantes dans la documentation médicale pour guider les cliniciens quand vient le temps de cesser un antidépresseur ou de le changer[3,4]. Des experts ont tenté de proposer des méthodes afin d'aider les cliniciens et leurs patients. Les données présentées dans cet article se veulent un guide pour encadrer la gestion délicate de ces médicaments tant utilisés. Il faut garder en tête que, lorsque vient le temps d'apporter des changements dans la médication, il s'agit plus d'art que de science. Il faut se rappeler que chaque patient est unique et qu'il nous faudra individualiser notre méthode pour chacun d'eux. n

Références

1. Lejoyeux m, solle J. antidepressant Discontinuation : a review of the literature. Jclin psychiatry 1997; 58 (suppl 7): 11-6.
2. haddad Pm. antidepressant Discontinuation Syndromes. clinical relevance, prevention and management. Drug Saf 2001; 24 (3): 183-97.
3. Warner ch, bobo W, rasmyan W et coll. antidepressant Discontinuation Syndrome. am Fam physician 2006; 74(3): 449-56.
4. Shelton rc et haddad P. Kaplan em. Serotonin reuptake Inhibitor Discontinuation Syndrome: a hypothetical Definition. Jclin psychiatry 1997; 58 (suppl 7): 6-10.
5. Schatzberg ae. antidepressant Discontinuation Syndrome : an Update on Serotonin reuptake Inhibitors. Jclin psychiatry 1997; 58 (suppl 7): 3-4.
6. Van Gurlen wdJ, heuglebergJ, Feenstra e et coll. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. eur J clin pharmacol 2002; 57: 805-7.
7. hirsch m, birnbaum rJ. antidepressant medication in adults : Switching and discontinuing medication. Uptodate. dernière modification: 27 septembre 2007. [en ligne. consulté en ligne le 9 avril 2008.] www.uptodate.com.
8. haddad P. newer antidepressants and the Discontinuation Syndrome. Jclin psychiatry 1997; 58 (suppl 7): 17-22.
9. Shelton rc. the nature of the Discontinuation Syndrome associated with antidepressant Drugs. Jclin psychiatry 2009; 67(suppl 4): 3-7.
10. Lustgran a. comment reconnaître un syndrome d'interruption associé aux antidépresseurs? Québec pharmacie 2002; 49(10): 564-5.
11. Schatzberg aF, haddad P, Kaplan em et coll. possible biological mechanisms of the Serotonin Inhibitor Discontinuation syndrome. Jclin psychiatry 1997; 58(suppl 7): 23-7.
12. nasrallah Ha, Gupta s. long-term side effects of psilocybin. Archives of general psychiatry 2001; 58(suppl 1): 353-53
13. burry L, Kanaka N. withdrawal reactions. pharmacy practice 2003; 16(4): 48-54.
14. Jaffe J r, Gardner Dm, Kutcher SP. Guide des médicaments psychotropes. deuxième édition. mDi consulting inc. montreal, ontario, 2002.
15. Tave m. management of monoamine oxidase inhibitor interactions : switching strategies. J clin psychiatry 2000; 61(suppl 2): 10-6.
16. marangell Lb. switching antidepressants for treatment-resistant major Depression. Jclin psychiatry 2001; 62(suppl 18): 12-7.
17. nelson Jc. managing treatment-resistant major Depression. Jclin psychiatry 2003; 64(suppl 1): 5-12.
18. anonyme. how to Switch antidepressants. pharmacie'n action 2006; 20(6): 2006006.
19. Légaré m. mise à jour sur le traitement pharmacologique de la dépression majeure. Québec pharmacie 2006; 53(9) : 21-5.
20. Kaplan em. antidepressant noncompliance as a Factor in the Discontinuation Syndrome. Jclin psychiatry 1997; 58(suppl 7): 31-5.
21. Rando J, Vella bd, hayes Pe. Depressives Disorders. Dans: Dipiro J, talbert rl, yee Gc, et coll. pharmacotherapy: a pathophysiological approach, 5th ed. mc Graw-hill, n.y. 2002:1265-84.
22. canadian Psychiatric association: canadian network for mood and anxiety treatments (can-mat). clinical Guidelines for the treatment of Depressive Disorders. can J psychiatry 2001; 46(suppl 1): 38-58S
23. burry L, Kanaka N. withdrawal reactions. pharmacy practice 2003; 16(4): 48-54.
24. Jaffe J r, Gardner Dm, Kutcher SP. Guide des médicaments psychotropes. deuxième édition. mDi consulting inc. montreal, ontario, 2002.
25. Tave m. management of monoamine oxidase inhibitor interactions : switching Strategies. J clin psychiatry 2000; 61(suppl 2): 10-6.
26. marangell Lb. switching antidepressants for treatment-resistant major Depression. Jclin psychiatry 2001; 62(suppl 18): 12-7.
27. Nelson Jc. managing treatment-resistant major Depression. Jclin psychiatry 2003; 64(suppl 1): 5-12.
28. anonyme. how to Switch antidepressants. pharmacie'n action 2006; 20(6): 2006006.
29. Légaré M. mise à jour sur le traitement pharmacologique de la dépression majeure. Québec pharmacie 2006; 53(9) : 21-5.
30. Kaplan em. antidepressant noncompliance as a Factor in the Discontinuation Syndrome. Jclin psychiatry 1997; 58(suppl 7): 31-5.
31. Rando J, Vella bd, hayes Pe. Depressives Disorders. Dans: Dipiro J, talbert rl, yee Gc, et coll. pharmacotherapy: a pathophysiological approach, 5th ed. mc Graw-hill, n.y. 2002:1265-84.
32. cassem Nh, Rapaicz ms Gl, Rov m et coll. mood-Disordered patients. Dans : stern te, Rickhöne G , cassem nh, et coll. massachusetts General hospital handbook of General hospital psychiatry, 5th ed. massachusetts General hospital, boston, 2004. 128 p.

2.2.5. SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT D'ABUS OU DE DÉPENDANCE AUX DROGUES

Le pharmacien met à la disposition du patient et des professionnels de santé des données concernant les traitements de substitution et la consommation de drogues, provenant d'organismes gouvernementaux ou non[50,108-111] : démographie, économie, épidémiologie, sociologie, statistique, clinique... Le pharmacien élabore parfois des documents utiles en pratique clinique : protocoles de traitement, monitorage thérapeutique, utilisation de tests de détection, interactions…

Exemple CPN : Documents concernant la consommation de drogues et les traitements de substitution disponibles sur l'intranet de l'établissement

- Bandelettes urinaires de détection des toxiques DRUGCHECK
- Méthadone gélule : informations importantes garantissant son bon usage et sa sécurité d'emploi[50]
- Héroïne – tendance à propos de la consommation en France

MONITORAGE THÉRAPEUTIQUE DE LA MÉTHADONE

De grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles sont observées avec la méthadone[84] (ce qui n'est pas le cas avec la buprénorphine). Il est donc indispensable d'individualiser la posologie en fonction des signes cliniques notés chez le patient, pouvant indiquer un surdosage ou un syndrome de sevrage (annexe 17 : grille d'évaluation/redosage de la méthadone)[108,109]. Par ailleurs, une mauvaise réponse au traitement (posant la question de l'observance) ou l'existence possible d'interactions peuvent rendre nécessaire la réalisation de dosages sanguins de la méthadone[112,113] : détermination des concentrations sanguines résiduelles de méthadone ou méthadonémies résiduelles, 24 heures après la prise de méthadone[112] (technique de référence : chromatographie en phase gazeuse couplée à la détection par spectrométrie de masse). Celles-ci peuvent être couplées avec une méthadonémie au pic (3-4 heures après la prise) pour apprécier la pente d'élimination[113]. Le monitorage thérapeutique (TDM) permet d'aider le clinicien dans l'adaptation posologique du traitement (tableau 13), car les concentrations sanguines de méthadone sont liées à la posologie et à l'efficacité. En annexe 17, on trouve le dossier pharmaceutique type utilisé au Canada pour les patients traités par méthadone et le formulaire conçu pour faciliter la transmission d'informations entre pharmaciens[108].

Tableau 13 – Aide apportée par les dosages sanguins de méthadone (méthadonémies)[112]

Méthadonémie	Interprétation
Inférieur à 200 ng/mL	Inefficacité thérapeutique Signes de manque probables
200 à 400 ng/mL	Peu ou disparition des signes de manque Blocage incomplet des récepteurs opiacés
400 à 500 ng/mL	Dosage optimal, en général plus de signes de manque Blocage des récepteurs opiacés effectif
Objectif thérapeutique à atteindre : entre 400 et 600 ng/mL	
500 à 700 ng/mL	Signes de manque improbables, risque d'overdose Surveillance clinique
Supérieur à 700 ng/mL	Signes de manque improbables, risque d'overdose Rechercher les raisons d'une posologie/méthadonémie élévée Surveillance clinique

Tableau 14 - Indications pour la recherche urinaire et/ou le dosage sanguin de méthadone ou buprénorphine[113]

- Nouveau patient pour s'assurer qu'aucun traitement substitutif aux opiacés (TSO) n'est pris à l'insu du praticien.
- Chez un patient traité pour s'assurer de la bonne observance du traitement de substitution.
- Pour justifier une augmentation de posologie chez un patient qui continue à consommer des produits illicites.
- Pour s'assurer que la concentration sanguine en produit de substitution ne se situe pas dans une zone toxique.
- Pour convaincre un patient réticent à augmenter sa posologie.
- Pour repérer les métaboliseurs rapides de la méthadone, dont le taux sanguin à 12 heures de la prise est insuffisant et conseiller alors une prise matin et soir.
- Pour repérer les métaboliseurs lents de la méthadone et expliquer des signes de surdosage inattendus ou des effets secondaires liés à une accumulation de méthadone (hypersudation, hypersomnie…). Pour ceux qui métabolisent la méthadone en plus de 24 heures, on peut espacer les prises (36 à 48 heures).
- Chez une femme enceinte pour adapter la posologie : la grossesse entraîne des modifications physiologique et du métabolisme ; on peut être amené à augmenter la posologie et/ou changer le rythme de prise.
- En cas d'induction ou d'arrêt d'un traitement potentiellement modificateur du métabolisme du produit de substitution.
- Psychiatrie, médecine légale.

Au final pour améliorer et individualiser la prescription.

TESTS DE DÉPISTAGE DE SUBSTANCES

Des tests diagnostiques sont utilisés pour la surveillance de la fidélité à l'usage du traitement de substitution aux opiacés (TSO), le dépistage et le suivi de la consommation abusive de médicaments ou de drogues (tableau 14). On peut analyser ces substances dans différents milieux biologiques (molécule mère davantage présente dans les cheveux, le sang et la salive et métabolites dans l'urine[117]). Une interprétation correcte passe par une bonne connaissance du métabolisme de ces produits et des techniques utilisées. Les durées de détection des substances peuvent varier en fonction de la quantité, de la fréquence de consommation, du métabolisme, de l'âge, de l'état de santé du consommateur. D'autres facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique et le résultat d'analyse : nourriture, médicaments, manipulation de l'échantillon, méthode analytique[113]…

- L'urine peut demeurer positive longtemps après la fin des effets psychotropes (plusieurs jours après une prise unique de produit illicite)[113]. L'urine est le milieu de prédilection pour les tests de dépistage de substances d'abus, mais il existe de nombreux biais (faux-négatifs)[113,117] :
    - Consommation trop récente du produit.
    - Interférences médicamenteuses avec la codéine ou les antitussifs opiacés, car la morphine est un métabolite utinaire de nombreux opiacés (une analyse complémentaire est nécessaire pour identifier la molécule dépistée : techniques chromatographiques séparatives, de réalisation longue et de coût élevé, ou analyse immunologique de recherche spécifique de 6-MAM, marqueur pour la consommation d'héroïne).
    - Falsification de l'échantillon urinaire :
        - Urine diluée : absorption d'importantes quantités d'eau ou prise d'un diurétique avant le prélèvement.
        - Urine manipulée ou remplacée par un autre liquide.
    - Comme l'urine est un milieu facile à frauder, les conditions de recueil doivent être strictes (absence de lavabo, eau de la cuvette des WC colorée en bleu, recueil des urines dans un verre transparent). Certaines techniques de laboratoire permettent de déceler des fraudes :
        - Avant l'analyse de l'urine, on note sa transparence, son odeur, sa couleur, la présence de mousse et on mesure le pH, la concentration en créatinine urinaire et la densité urinaire.
        - Il existe des tests pour dépister certains additifs (eau de Javel, aldéhydes, acides, bases fortes, savon liquide, chlorure de sodium…).
- Le sang et la salive sont deux milieux biologiques qui présentent l'avantage de refléter l'imprégnation du patient au moment du prélèvement (corrélation entre concentrations mesurées et effets pharmacologiques) et de ne pouvoir être fraudés par le patient (alternative à l'urine). Mais la demi-vie des substances est courte et leur concentration faible[117]. Pour faire la preuve qu'un délit ou crime a été commis sous l'emprise d'un produit illicite, la mesure de la concentration sanguine est nécessaire[117].
- L'analyse des cheveux permet d'obtenir un profil historique de la consommation (longue rémanence des substances dans les cheveux : jusqu'à 90 jours en principe, sauf pour l'alcool : 12 heures). Par contre, il faut un minimum de 2 semaines entre la consommation et l'analyse pour que la détection soit possible[113].

En France et au Canada, la législation impose des analyses urinaires régulières chez les personnes sous TSO par méthadone : dépistage urinaire de la méthadone et de son métabolite principal, l'EDDP[118], marqueur plus fiable, car :

- l'excrétion urinaire de méthadone varie en fonction de nombreux paramètres (pH urinaire, interactions enzymatiques, métabolisme, posologie) et l'obtention d'un taux de méthadone inférieur au seuil de positivité peut faire croire à une non-observance (notamment en fin de traitement, pour de faibles doses) ;
- la variabilité individuelle des effets de la méthadone a pour origine, entre autres, la variabilité génétique des cytochromes avec, comme conséquence, des durées d'action variables ;
- la mesure de l'EDDP permet la détection de fraudes.

Les analyses urinaires de méthadone et d'EDDP témoignent de la compliance au traitement mais ne permettent pas une adaptation de posologie.

Les concentrations sanguines en opiacés sont faibles et fluctuantes, ont peu d'intérêt en routine et leurs mesures nécessitent la mise en œuvre de techniques d'analyse lourdes. Les concentrations sanguines en méthadone et en buprénorphine sont de mesure plus aisée : les méthodes immunologiques dédiées aux urines conviennent. Quelques laboratoires effectuent les dosages dans le sang (opiacés, méthadone, buprénorphine), via des méthodes chromatographiques séparatives, plus longues, délicates et coûteuses que la recherche dans les urines. Ces techniques sont surtout utilisées en médecine légale. En pratique clinique courante, les tests urinaires et l'interrogatoire du patient avec historique médicamenteux sont suffisants (il est important de mettre à l'aise le patient et de ne pas le juger). On accorde beaucoup d'importance, au Canada, à la meilleure façon d'utiliser les résultats de l'analyse d'urine pour modifier le comportement des toxicomanes[108] : octroi de privilèges (renforcements positifs : doses plus élevées, permission d'emporter des doses) lorsque les tests ne révèlent pas la présence de drogues illicites ou, dans le cas contraire, renforcements négatifs (réduction des doses, expulsion du traitement). Il y a des différences d'opinions concernant l'efficacité de l'organisation des contingences. Certains cliniciens concluent que les déclarations faites par les toxicomanes eux-mêmes sont assez fiables pour fournir une description de l'usage de drogues.

Exemple CPN : Bandelettes de détection des toxiques Drugcheck®

Les pharmaciens du CPN ont réalisé un Bulletin d'Information Pharmaceutique concernant l'intérêt et le mode d'emploi des bandelettes urinaires de détection des toxiques (test immunochromatographique), Drugcheck®. Ces bandelettes fournissent un résultat analytique préliminaire, rapide, très utile en pratique clinique. Une méthode chimique doit être utilisée pour confirmer le résultat : la chromatographie (liquide ou gazeuse) couplée à la spectrométrie de masse est la méthode de confirmation de référence, mais est peu utilisée en routine.

Une notion importante à connaître pour l'interprétation des résultats de dépistage en toxicologie est la notion de seuil (tableau 15). Le seuil d'une technique immunologique de dépistage des drogues correspond à la concentration de toxique que les sociétés savantes recommandent de prendre comme limite de positivité. Pour les opiacés le seuil est 300 ng/ml de morphine. Le réactif du dépistage immunologique des opiacés est l'anticorps dirigé contre le noyau morphinane commun aux opiacés d'origine naturelle et leurs métabolites (héroïne, 6-MAM, morphine, normorphine, morphine glucuroconjuguée, codéine, codéthylline, pholcodine…). Mais cet anticorps ne réagit pas avec les morphinomimétiques à noyau morphinane modifié : buprénorphine, dextropropoxyphène, péthidine, tramadol, méthadone.

BANDELETTES URINAIRES DE DÉTECTION DES TOXIQUES : DRUGCHECK
(BIP numéro 55, mars 2007)

INTERET

- Recherche d'une toxicomanie.
- Surveillance du sevrage d'un toxicomane.
- Vérification de l'observance d'un ancien toxicomane vis-à-vis de son traitement substitutif.

Il existe 2 types de Drugcheck® : Drugcheck 10® (10 drogues)
Drugcheck individuel® (1 drogue)

Tableau 15 - Substances détectées par les bandelettes urinaires Drugcheck® et seuils de détection

PARAMÈTRE	CALIBRATEUR	SEUIL DE DÉTECTION (ng/ml)
Amphetamines (AMP)	D-Amphetamine	1000
Barbituriques (BAR)	Secobarbital	300
Benzodiazépines (BZO)	Oxazepam	300
Buprenorphine (BUP)	Buprenorphine	10
Cocaine (COC)	Benzoylecgonine	300
Methadone (MTD)	Methadone	300
Methamphetamines (MET)	D-Methamphetamine	1000
Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)	D-Methylenedioxymethamphetamine	500
Morphine/Opiacés (MOP 300)	Morphine	300
Phencyclidine (PCP)	Phencyclidine	25
Antidépresseurs tricycliques (TCA)	Nortriptyline	1000
Cannabis (THC)	11-nor-Δ^9-THC-9-COOH	50

MODE D'EMPLOI

1 – Retirer le test de son sachet aluminium et l'utiliser immédiatement.

2 – Placer le test sur une surface horizontale et propre. Tenir la pipette en position verticale et déposer 3 gouttes d'urine dans chaque puits échantillon. Déclencher alors le chronomètre.

3 – Attendre l'apparition des bandes. Le résultat doit être lu à la 5ème minute. Ne pas interpréter au-delà de 10 minutes.

Résultat positif : Une urine positive pour un toxique donné ne générera pas de bande test colorée au niveau de la zone test correspondante. Une bande colorée au niveau de la zone contrôle permet un contrôle interne de la procédure.

Résultat négatif : Une urine négative pour un toxique donné entraînera l'apparition d'une bande test colorée au niveau de la zone test correspondante. Une bande colorée au niveau de la zone contrôle permet un contrôle interne de la procédure.

Résultat non significatif : Aucune bande n'apparaît dans la zone de contrôle « C ». Il faut recommencer avec un nouveau test.

INTERACTIONS ENTRE DROGUES ILLICITES ET MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

Exemple CHUQ : Interactions entre drogues de rue et antidépresseurs, neuroleptiques, psychostimulants

Différentes substances peuvent entraîner l'émergence de troubles anxieux, de symptômes psychotiques et/ou de états confuso-oniriques, nécessitant l'administration de tranquillisants. On suspecte le cannabis, ainsi que d'autres drogues, de précipiter l'entrée dans la schizophrénie chez les patients prédisposés. La résolution des symptômes sous traitement (benzodiazépine et/ou antipsychotique) est rapide, mais il existe un risque de rechute lors de la réintoxication. Les patients atteints de troubles psychiques sont souvent consommateurs de drogues, ce qui peut aggraver leur pathologie et interagir avec leurs traitements. Des tableaux concernant les interactions entre les substances illicites et les psychotropes sont conçus par l'équipe pharmaceutique du CHUQ pour prévenir et détecter certains problèmes. Les pharmaciens peuvent aussi consulter des ouvrages qui répertorient les principales associations entre médicaments psychotropes et drogues[116].

Drogues de rue

Molécules	Mécanisme d'action	Principaux effets	Élimination	Interactions CYP
Hallucinogènes				
PCP (phencyclidine)	• Inhibition des récepteurs NMDA spécifiques au glutamate. • Altération de l'action de la DA. • Possible stimulation a potentialisation de l'effet de la NA, AD et 5-HT. • Métabolites inhibent possiblement le recaptage de la 5-HT.	Anesthésique Analgésique Stimulant Déprimant Hallucinogène	Substrat CYP 3A4	(-) CYP 3A4
Kétamine	• Structure reliée au PCP. • Antagoniste des récepteurs NMDA. • Inhibe la recapture de NA, DA, 5-HT.	Hallucinogène ↓ seuil de convulsion	Substrat CYP 2B6 CYP 2C8/9 CYP 3A4	
LSD	Effets au niveau des systèmes 5-HT.	Effet sympathomimétique Changement du statut mental Hallucinogène Risque de convulsion (rare)	Hydroxylation et gucoronidation	
Mescaline	Agoniste 5-HT. Stimulation sympathique et du SNC.	Hallucinogène	Mescaline oxydase	
Cannabis	• Activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. • Possible effet 5-HT.	Hallucinogène	Substrat CYP 2C	(-) CYP 1A2 (constituant de la fumée)
Psilocybine (champignon magique)	Interagit avec la neurotransmission 5-HT.	Hallucinogène	Glucoronidation	
Stimulants				
MDMA (Ecstasy)	Effets **5-HT**, NA et DA.	Hallucinogène Euphorie Empathie Anxiété Insomnie	Substrat **CYP 2D6** (majeur) CYP 1A2 CYP 3A4	**(-) CYP 2D6**
Cocaïne	Inhibe le recaptage des catécholamines (DA et 5-HT). Miment certains effets de l'angiotensine II (augmentation de NA circulante via les surrénales).	Stimulant du SNC ↑ activité psychomotrice Arythmies	Substrat CYP 3A4	**(-) CYP 2D6** (-) CYP 3A4
Narcotiques / Opioïdes				
Héroïne	• Prodrogue de la morphine ; métabolisée en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) puis en morphine. • Agoniste des récepteurs opiacés mu, kappa et delta du SNC.		Hépatique	
Gamma hydroxybutyrate				
GHB / GBL/ Butanediol	GBL → GHB Butanediol → GHB Métabolite du gamma-aminobutirique acide (GABA). Augmente le niveau de DA dans le SNC.	Dépresseur du SNC	Cycle de Krebs et beta-oxydation	

Note : (-) : inhibition, (+) : stimulation

Interactions drogues de rue et psychostimulants

Molécule	Dextroamphétamines	Méthylphénidate
Mécanisme d'action	Inhibe MAO. Inhibe la recaptation de DA et de NA Stimulant direct alpha et beta (relâchement NA)	Inhibe la recaptation de DA
Élimination	Substrat CYP 2D6	Substrat CYP2D6
Interactions CYP		(-) CYP 2D6
PCP	Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
Kétamine	Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
LSD	Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
Mescaline	Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
Cannabis	Effet additif sur la tachycardie et l'hypertension Augmentation possible d'effets cardiotoxiques et d'arythmies Anomalie psychomotrice possible (amphétamines) Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
Psilocybine	Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
MDMA (Ecstasy) : amphétamines de synthèse	Possible risque d'un syndrome 5-HT (-) 2D6 par MDMA	(-) 2D6 par MDMA (-) 2D6 par méthylphénidate
Cocaïne	Possible risque d'un syndrome 5-HT	?
Héroïne	?	?
GHB/GBL	?	?

Valérie Pépin, résidente en pharmacie, février 2005,
document rédigé dans le cadre d'un stage en information pharmaceutique au Centre d'information sur le médicament (CIM)

Interactions entre les drogues de rue et les neuroleptiques/antidépresseurs

Molécules	Neuroleptiques typiques	Neuroleptiques atypiques	ISRS/venlafaxine/ mirtazapine	IMAO	ADT
PCP	Peut interagir avec l'effet du neuroleptique. Favorise les symptômes psychotiques.		Possible risque d'un syndrome 5-HT (métabolites inhibent possiblement la recapture de la 5-HT) (-) 3A4 par fluoxétine, fluvoxamine, sertraline…		?
Kétamine	Favorise les symptômes psychotiques.		Possible risque d'un syndrome 5-HT. (-) CYP 2B6, CYP 2C8/9 et CYP 3A4 par fluoxétine, fluvoxamine, sertraline…		?
LSD	Chlorpromazine : risque d'hypotension si usage concomitant avec dimethyltryptamine. Les neuroleptiques diminuent l'anxiété, l'agitation, le délire et les hallucinations causés par le LSD, mais peuvent augmenter les distorsions visuelles et les réactions de panique. Le LSD avorise les symptômes psychotiques et diminue l'efficacité des neuroleptiques.		Convulsions généralisées rapportées avec ISRS. Récurrence ou détérioration des *flash back* avec ISRS. Risque de syndrome 5-HT. Il semble que tous les antidépresseurs augmentent les effets du LSD.		?
Mescaline	Favorise les symptômes psychotiques.		Possible risque d'un syndrome 5-HT.		?
Cannabis	(-) CYP 1A2 (fumée) (Olanzapine, clozapine) THC peut antagoniser l'effet antipsychotique. THC peut induire une psychose aiguë. Neuroleptiques avec effets anticholinergiques et effets adrénergiques alpha peuvent causer une hypotension et une désorientation marquées.		Épisode maniaque avec fluoxetine (rapporté). Risque possible de syndrome 5-HT. (-) CYP2C par fluoxétine, fluvoxamine…		Tachycardie, hypertension, sédation, délirium, problèmes cognitifs, désorientation, vertige, palpitations.
Psilocybine	Favorise les symptômes psychotiques.		Possible risque d'un syndrome 5-HT.		?
MDMA	Peut favoriser les symptômes psychotiques.		Possible risque d'un syndrome 5-HT. (-) 2D6 par fluoxétine, paroxétine…	Possible risque d'un syndrome 5-HT. Risque de crises hypertensives	?
Cocaïne	La cocaïne peut exacerber les psychoses, hallucinations, paranoïa et peut diminuer l'efficacité des neuroleptiques. Les neuroleptiques peuvent diminuer les effets agréables de la cocaïne.		(-) 3A4 par fluoxétine, fluvoxamine, sertraline… ↓ du craving. ↓ seuil de convulsion. ↑ fréquence cardiaque. ↑ pression diastolique. Risque augmenté d'arythmies cardiaques. Risque possible d'un syndrome 5-HT.	↑ NA disponible. ↑ la toxicité des IMAO, risque de crises hypertensives. Hypertension sévère, hyperpyrexie, arythmies cardiaques, douleur poitrine, mort. Association contre-indiquée.	↓ craving. ↓ seuil de convulsion. ↑ fréquence cardiaque. ↑ pression diastolique. Risque augmenté d'arythmies cardiaques.
Héroïne	?	?	?	?	?
GHB/GBL	?	?	?	?	?

Valérie Pépin, résidente en pharmacie, février 2005, document rédigé dans le cadre d'un stage en information pharmaceutique au Centre d'information sur le médicament (CIM)

cim Centre d'information sur le médicament

CAPSULE PLUS

CANNABIS ET MÉDICAMENTS

Le cannabis peut interagir avec les médicaments qu'il soit fumé, inhalé ou ingéré

Le cannabis peut augmenter les effets indésirables des médicaments. Par exemple, le cannabis peut augmenter la somnolence déjà présente avec la prise d'anxiolytiques ou de certains antidépresseurs et antipsychotiques. La prise de cannabis peut rendre les personnes qui prennent des antipsychotiques plus vulnérables aux effets indésirables de troubles du mouvement (bougeotte, raideurs, crampes).

Le cannabis peut diminuer les effets bénéfiques de certains médicaments. Le cannabis peut, entre autres, augmenter les symptômes de paranoïa, de méfiance et de perte de contact avec la réalité. Ainsi, le cannabis peut contrer l'efficacité des antipsychotiques. Les personnes qui consomment du cannabis sont plus à risque de connaître un épisode psychotique, particulièrement si elles ont déjà souffert d'une psychose dans leur vie. Le cannabis peut aussi augmenter certains symptômes de la dépression et ainsi diminuer l'efficacité des antidépresseurs.

La prise de médicaments peut entraîner des effets inattendus du cannabis. En d'autres mots, le fait de prendre des médicaments peut faire en sorte qu'il faudra une plus petite quantité de cannabis pour donner des effets importants (somnolence, méfiance, paranoïa, diminution de la vigilance, manque de jugement, irritabilité).

Chaque personne réagit différemment à la consommation de cannabis. Ceci est encore plus vrai lorsque cette personne prend déjà des médicaments. Cette drogue illicite n'est d'ailleurs disponible que sur le marché noir à des concentrations très variables et est souvent mélangée à d'autres substances plus ou moins bien identifiées. Ces substances peuvent elles aussi être associées à des effets nocifs pour la santé.

Suite...

La prise de cannabis est à éviter, encore plus lorsque l'on prend des médicaments. Il faut se rappeler que la prise de cannabis est associée à un risque accru d'épisode psychotique, particulièrement chez les gens vulnérables.

La consommation chronique de cannabis peut entraîner de la dépendance et conduire à un certain phénomène de sevrage (anxiété, insomnie, irritabilité, symptômes dépressifs) lors de l'arrêt de la consommation. L'abus de cannabis et la dépendance au cannabis peuvent entraîner des conséquences négatives pour un individu, tant pour sa santé physique, mentale que pour son environnement et ses relations avec les autres. Un phénomène d'endettement peut aussi y être associé. La personne aux prises avec un problème de consommation de cannabis doit apprendre à reconnaître les situations à risque élevées de consommation et à demander de l'aide en cas de rechutes.

Plusieurs groupes de psycho-éducation et d'entraide existent maintenant dans le réseau de la santé et des services sociaux et peuvent contribuer à contrer une dépendance ou un problème d'abus de cannabis. Toute personne concernée par ce problème peut s'adresser à un professionnel de la santé (médecin, pharmacien, infirmière) ou à un intervenant de soins (travailleuse sociale, éducateur, par exemple) pour obtenir plus d'informations sur ce type d'aide.

2005 - 0006

Lilly Département clinique de pharmacie ROBERT-GIFFARD

2.2.6. PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES À UNE POPULATION SPECIFIQUE

La recherche d'informations dans certains domaines comme la tératologie, la néonatologie, la pédiatrie et la gériatrie pose parfois problème car ces populations sont moins étudiées que la population adulte. Néanmoins, le pharmacien peut se reporter à certains documents très utiles en pratique clinique, comme, par exemple, *Pediatric Dosage Handbook*[55] et *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents*[57] pour la pédiatrie.

Exemple CPN : Documents disponibles sur l'intranet de l'établissement : informations et recommandations élaborées par l'HAS[49] et l'AFSSAPS[50]

- Psychotropes et grossesse[117]
- Antipsychotiques et sujets âgés déments

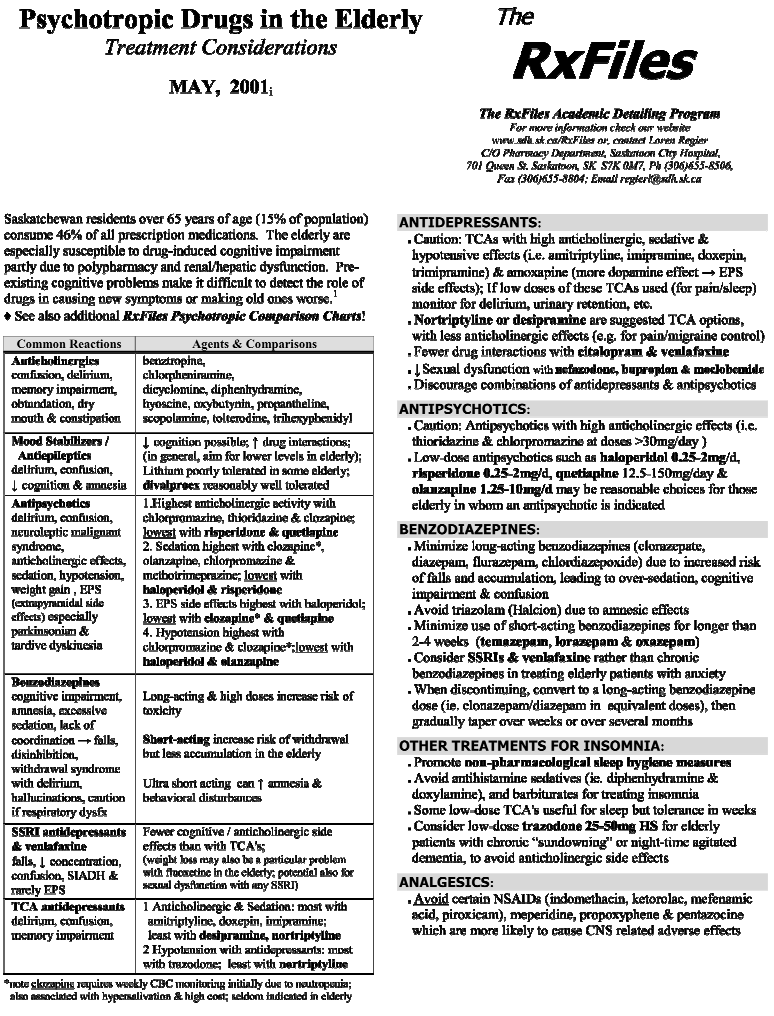
PSYCHOTROPES ET PERSONNE ÂGÉE

En France, l'HAS[49] et l'AFSSAPS[50] ont édité des recommandations applicables en gériatrie :

- Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé
- Fortes chaleurs : prévenir les risques sanitaires chez la personne âgée
- Médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur.

Exemple CHUQ : Aides à la prescription de médicaments psychotropes chez le sujet âgé[16,17,48,118]

Au Québec, des pharmaciens sont présents dans l'unité de gériatrie[11,16,17]. Pour évaluer la pharmacothérapie en gériatrie, limiter les PRP et optimiser la prise en charge de la personne âgée, les pharmaciens du CHUQ rédigent des documents utiles en clinique ou utilisent ceux préparés par des collègues (annexe 9). Cette évaluation s'amorce par une collecte de données rigoureuse, mais qui peut être ardue en présence d'atteintes cognitives.



Psychotropic Drugs in the Elderly
Treatment Considerations
MAY, 2001[i]

The **RxFiles**

The RxFiles Academic Detailing Program
For more information check our website
www.sdh.sk.ca/RxFiles or, contact Loren Regier
C/O Pharmacy Department, Saskatoon City Hospital,
701 Queen St. Saskatoon, SK S7K 0M7, Ph (306)655-8506,
Fax (306)655-8804; Email regierl@sdh.sk.ca

Saskatchewan residents over 65 years of age (15% of population) consume 46% of all prescription medications. The elderly are especially susceptible to drug-induced cognitive impairment partly due to polypharmacy and renal/hepatic dysfunction. Pre-existing cognitive problems make it difficult to detect the role of drugs in causing new symptoms or making old ones worse.[1]
♦ See also additional ***RxFiles Psychotropic Comparison Charts***!

Common Reactions	Agents & Comparisons
Anticholinergics confusion, delirium, memory impairment, obtundation, dry mouth & constipation	benztropine, chlorpheniramine, dicyclomine, diphenhydramine, hyoscine, oxybutynin, propantheline, scopolamine, tolterodine, trihexyphenidyl
Mood Stabilizers / Antiepileptics delirium, confusion, ↓ cognition & amnesia	↓ cognition possible; ↑ drug interactions; (in general, aim for lower levels in elderly); Lithium poorly tolerated in some elderly; **divalproex** reasonably well tolerated
Antipsychotics delirium, confusion, neuroleptic malignant syndrome, anticholinergic effects, sedation, hypotension, weight gain , EPS (extrapyramidal side effects) especially parkinsonian & tardive dyskinesia	1.Highest anticholinergic activity with chlorpromazine, thioridazine & clozapine; lowest with **risperidone & quetiapine** 2. Sedation highest with clozapine*, olanzapine, chlorpromazine & methotrimeprazine; lowest with **haloperidol & risperidone** 3. EPS side effects highest with haloperidol; lowest with **clozapine* & quetiapine** 4. Hypotension highest with chlorpromazine & clozapine*;lowest with **haloperidol & olanzapine**
Benzodiazepines cognitive impairment, amnesia, excessive sedation, lack of coordination → falls, disinhibition, withdrawal syndrome with delirium, hallucinations, caution if respiratory dysfx	Long-acting & high doses increase risk of toxicity **Short-acting** increase risk of withdrawal but less accumulation in the elderly Ultra short acting can ↑ amnesia & behavioral disturbances
SSRI antidepressants & venlafaxine falls, ↓ concentration, confusion, SIADH & rarely EPS	Fewer cognitive / anticholinergic side effects than with TCA's; (weight loss may also be a particular problem with fluoxetine in the elderly; potential also for sexual dysfunction with any SSRI)
TCA antidepressants delirium, confusion, memory impairment	1 Anticholinergic & Sedation: most with amitriptyline, doxepin, imipramine; least with **desipramine, nortriptyline** 2 Hypotension with antidepressants: most with trazodone; least with **nortriptyline**

*note clozapine requires weekly CBC monitoring initially due to neutropenia; also associated with hypersalivation & high cost; seldom indicated in elderly

ANTIDEPRESSANTS:
- Caution: TCAs with high anticholinergic, sedative & hypotensive effects (i.e. amitriptyline, imipramine, doxepin, trimipramine) & amoxapine (more dopamine effect → EPS side effects); If low doses of these TCAs used (for pain/sleep) monitor for delirium, urinary retention, etc.
- **Nortriptyline or desipramine** are suggested TCA options, with less anticholinergic effects (e.g. for pain/migraine control)
- Fewer drug interactions with **citalopram & venlafaxine**
- ↓ Sexual dysfunction with **nefazodone, bupropion & moclobemide**
- Discourage combinations of antidepressants & antipsychotics

ANTIPSYCHOTICS:
- Caution: Antipsychotics with high anticholinergic effects (i.e. thioridazine & chlorpromazine at doses >30mg/day)
- Low-dose antipsychotics such as **haloperidol 0.25-2mg/d, risperidone 0.25-2mg/d, quetiapine** 12.5-150mg/day & **olanzapine 1.25-10mg/d** may be reasonable choices for those elderly in whom an antipsychotic is indicated

BENZODIAZEPINES:
- Minimize long-acting benzodiazepines (clorazepate, diazepam, flurazepam, chlordiazepoxide) due to increased risk of falls and accumulation, leading to over-sedation, cognitive impairment & confusion
- Avoid triazolam (Halcion) due to amnesic effects
- Minimize use of short-acting benzodiazepines for longer than 2-4 weeks (**temazepam, lorazepam & oxazepam**)
- Consider **SSRIs & venlafaxine** rather than chronic benzodiazepines in treating elderly patients with anxiety
- When discontinuing, convert to a long-acting benzodiazepine dose (ie. clonazepam/diazepam in equivalent doses), then gradually taper over weeks or over several months

OTHER TREATMENTS FOR INSOMNIA:
- Promote **non-pharmacological sleep hygiene measures**
- Avoid antihistamine sedatives (ie. diphenhydramine & doxylamine), and barbiturates for treating insomnia
- Some low-dose TCA's useful for sleep but tolerance in weeks
- Consider low-dose **trazodone 25-50mg HS** for elderly patients with chronic "sundowning" or night-time agitated dementia, to avoid anticholinergic side effects

ANALGESICS:
- Avoid certain NSAIDs (indomethacin, ketorolac, mefenamic acid, piroxicam), meperidine, propoxyphene & pentazocine which are more likely to cause CNS related adverse effects

- Processus d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie, sous forme de questions (annexe 9)
- Tableau présentant les modifications des paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée (annexe 9)
- Tableau avec les médicaments à éviter chez la personne âgée ou à utliser avec précaution (annexe 9)
- Principes d'introduction et de cessation d'un médicament en gériatrie (annexe 9)
- Recommandations de traitement : médicaments psychotropes chez la personne âgée
- Impact des vagues de chaleur en gériatrie et risques associés aux médicaments[115].

PSYCHOTROPES ET GROSSESSE

Pour répondre aux questions concernant l'utilisation des médicaments psychotropes lors de la grossesse et de l'allaitement, le pharmacien doit avoir accès à des données fiables et régulièrement mises à jour :

- sites Internet, comme par exemple celui du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)[119],
- ouvrages[58], livret sur les données concernant les médicaments de psychiatrie utilisés lors de la grossesse édité par l'AFSSAPS[50,117],
- informations apportées par les Centres d'Information Pharmaceutique : centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) et CIM (Centre d'Information sur le Médicament) du CHUQ au Québec (Bulletin d'information du CIM - Antidépresseurs, grossesse et allaitement)[37].

Exemple CHUQ : Évaluation du rapport bénéfices-risques d'un traitement par antipsychotique pendant la grossesse et l'allaitement

S	Une patiente schizophrène de 28 ans, mariée, exprime le désir d'avoir un enfant.
O	La patiente répond bien au traitement par antispychotique instauré il y a 5 ans (quétiapine 600 mg/jour, diazépam). Elle ne boit pas d'alcool, ne fume pas (arrêt du tabac depuis que sa schizophrénie est stabilisée) et ne prend pas de drogues illicites. Le médecin demande à l'équipe pharmaceutique d'évaluer le rapport bénéfices-risques du traitement par antipsychotique lors de la grossesse et de l'allaitement chez cette patiente.
A	En principe, les femmes enceintes schizophrènes exposent davantage leur futur enfant à des dangers (prématurité, petit poids de naissance, malformations, mort) car elles : - s'impliquent moins en ce qui concerne les soins prénataux, - ont une alimentation déséquilibrée, - consomme plus de tabac, alcool, drogues illicites, - sont davantage agitées, stressées, à cause de leur pathologie. Pour ces raisons, il ne faut pas : - hésiter à traiter efficacement une pathologie psychiatrique en cours de grossesse. - sous-doser les traitements en cas de grossesse. - changer de traitement si la pathologie est bien contrôlée (sauf si risque térotagène et/ou malformatif trop élevé). - diminuer de façon systématique les posologies avant l'accouchement. - arrêter brutalement un traitement lors de la découverte d'une grossesse. Vu les antécédents psychiatriques de la patiente (4 hospitalisations pour décompensations psychotiques, plusieurs tentatives de suicide), il ne faudrait pas que celle-ci arrête son traitement pendant la grossesse et l'allaitement. En effet, l'arrêt brutal du traitement ou le changement de molécule risque de causer une décompensation psychotique. La possibilité de survenue d'effets chez le nouveau-né dans les premiers jours de vie est à mettre en balance avec les risques de décompensation que pourraient faire courir à la mère une diminution, voire un arrêt, de son traitement psychotrope, en particulier dans cette période de fragilité que constituent la fin de grossesse et le *post-partum*. Revue de la littérature concernant la grossesse sous antipsychotique(s) : Il y a davantage de données concernant les grossesses sous chlorpromazine et halopéridol : pas d'augmentation du risque malformatif, pas d'augmentation de la mortalité périnatale avec ces molécules. Peu d'informations sont disponibles concernant l'emploi des antipsychotiques atypiques lors de la grossesse, mais les données sont rassurantes sur le risque malformatif. Par contre, les nouveaux-nés ont plus de risque d'avoir un petit poids à la naissance. La patiente doit être informée des effets que le médicament peut avoir sur l'embryon et le fœtus et des dangers de sa pathologie psychiatrique non stabilisée, sur celui-ci.
P	Surveillance accrue : La prescription de psychotropes pendant la grossesse nécessite une surveillance clinique (surveiller l'apparition d'une aggravation de la pathologie) et biologique accrue. A cause du risque accru de diabète gestationnel avec les AP2G, il faut monitorer régulièrement la glycémie chez la femme enceinte sous AP2G. Des doses plus élevées de médicaments peuvent être nécessaires pendant la grossesse (à cause de l'augmentation du volume de distribution). A l'accouchement, il faudra assurer un suivi clinique du nouveau-né à la recherche d'effets pouvant être attribués à l'antipsychotique (effets extrapyramidaux : rigidité sévère, spasmes musculaires…). Si la mère désire allaiter son enfant alors qu'elle prend un antipsychotique, il fait surveiller si des signes de sédation et de léthargie apparaissent chez le nouveau-né. Moins de 3 % de la dose maternelle d'antipsychotique typique passe dans le lait maternel. Moins de 5% de la dose maternelle de quétiapine passe dans le lait. En ce qui concerne les benzodiazépines, la plupart des molécules sont excrétées dans le lait maternel en faible concentration (moins de 5 % de la dose maternelle). Il est préférable d'utiliser des benzodiazépines à courte demi-vie (lorazépam) et d'éviter celles à longue demi-vie (diazépam) ; mais les benzodiazépines à courte demi-vie ont un potentiel addictif supérieur. Les bénéfices de l'allaitement sont en général plus importants que les risques associés à la médication. Conclusion : Etant donné que les risques pour le fœtus semblent faibles et que la détérioration de l'état de santé de la mère et ses conséquences peuvent avoir des effets néfastes, il est préférable de ne pas modifier le traitement de la patiente. Le risque d'arrêter la quétiapine est plus grand que le risque d'effets secondaires associés au traitement lors de la grossesse.

• Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SI. Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins 2008. (référence 58)
• Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs During Pregnancy and Lactation : Treatment Options and Risk Assessment. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands : Elsevier 2007.
• Hale T. Medications and Mothers' Milk. 10th ed. Amarillo, TX : Pharmasoft Publishing 2006.
• Ferreira E, éd. Grossesse et allaitement: guide thérapeutique. Montréal : Éditions du CHU Ste-Justine. 2007.
• Centers for disease control (CDC) : Medication Use During Pregnancy and Breastfeeding : http://www.cdc.gov/ncbddd/meds/
• Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) : http://www.otispregnancy.org/hm/
• http://www.motherisk.org/women/index.jsp
• http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm
• Lactmed : http://toxnet.nlm.nih.gov/

PSYCHOTROPES ET PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

Exemple CPN : Prise en charge médicamenteuse, critères de choix des psychotropes chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par interféron alfa et ribavirine (HAS)[49]

2.3. INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES APRÈS LA PRESCRIPTION ET L'ADMINISTRATION : EXEMPLES D'ÉVALUATIONS DE L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS

La surveillance et la supervision de l'utilisation des produits de santé avec retour d'information aux prescripteurs sont des moyens efficaces pour modifier les comportements de prescription, en ce qui concerne la gestion des médicaments (respect du formulaire, achats, stockage, distribution…) et les habitudes de prescription dans les établissements de santé. Étant donné le grand nombre de médicaments disponibles, il faut se concentrer sur les médicaments les plus susceptibles de poser des problèmes pour que le travail soit rentable :

- Médicaments les plus consommés en volume.
- Médicaments chers.
- Nouveaux médicaments à évaluer, notamment en vue d'une inscription au formulaire.
- Retrait d'un médicament.
- Bénéfices potentiels importants par rapport aux options thérapeutiques disponibles (efficacité, inocuité, avantages sur le plan économique).
- Suivi demandé lors de l'ajout de nouveaux médicaments au livret thérapeutique.
- Utilisation d'un médicament dans un autre contexte ou pour des indications différentes de celles prévues lors de l'introduction du produit au livret thérapeutique ou hors AMM.
- Risques associés à l'utilisation du médicament (effets indésirables, index thérapeutique étroit, interactions, population particulière…), médicament demandant un protocole d'administration long, complexe ou dont l'utilisation est réservée à des situations précises.
- Recherche et essais cliniques…

L'**analyse descriptive** et la **revue d'utilisation des médicaments (RUM)** sont des méthodes d'observation rétrospective ou prospective de dossiers-patients qui permettent de recueillir des données cliniques et de consommation[27]. L'analyse descriptive est purement descriptive (aspect quantitatif) alors que la RUM comporte en plus une analyse comparative. L'analyse descriptive représente souvent la première étape en matière d'utilisation des médicaments, dans un contexte précis (démographie de patients, diagnostics, posologie, voie d'administration, période déterminée, lieu précis…). La description d'une situation, l'identification de facteurs suspects, d'une population potentiellement à risque ou d'une tendance qui semble se développer amorce souvent des études cliniques plus poussées et rigoureuses ou la planification d'une RUM. L'analyse descriptive permet aussi de recueillir des informations sur l'impact clinique ou économique d'une intervention ciblée[23].

2.3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE

Il existe différents types d'analyse descriptive, comme le rapport de cas, la série de cas, l'étude de prévalence (d'une maladie et/ou de son traitement, de la consommation d'un médicament ou d'une classe thérapeutique, de l'apparition d'un effet indésirable…). L'analyse purement descriptive ne doit pas porter de jugement critique sur la pratique clinique, elle ne donne pas d'information sur les aspects qualitatifs de l'utilisation des médicaments. Elle permet d'analyser une tendance et de suivre son évolution, de détecter les forces et les faiblesses, d'identifier des problèmes potentiels, de proposer des pistes à investiguer, de planifier des ressources financières ou humaines et de proposer une aide à la prise de décision.

Exemple CHUQ : Analyse descriptive des antipsychotiques atypiques dans les centres hospitaliers universitaires du Québec[23]

(approuvée par le Comité scientifique du PGTM le 26 février 2009)

Le PGTM, regroupement de médecins et de pharmaciens des cinq CHU du Québec, veut, par cette analyse descriptive, établir un portrait des agents atypiques dans les CHU. Les combinaisons impliquant les antipsychotiques permettront au PGTM de vérifier la pratique de la polypharmacie psychiatrique et d'orienter les interventions des équipes médicales et des pharmaciens. […] Les CHU participant à cette analyse sont les centres dédiés à une population adulte, ainsi le CHUSJ n'a pas intégré ses données à l'analyse descriptive.

De plus, l'utilisation irrégulière de ces agents, soit *au besoin* est rapportée dans l'analyse descriptive en termes de fréquence et de posologie. L'utilisation d'antipsychotiques atypiques (APA) pour le traitement de l'agitation aiguë est bien établie et s'appuie sur des consensus d'experts. Leur utilisation *au besoin* (en PRN) dans d'autres contextes est cependant controversée. Cette pratique de plus en plus fréquente est basée sur des consensus d'experts, bien que peu d'études en aient validé l'efficacité en comparaison avec d'autres traitements.

RÉSUMÉ

Il apparaît que les patients recevant régulièrement des combinaisons de plus d'un APA repésentent 8 % des patients recevant cette classe de médicaments. Parmi les combinaisons répertoriées, la quétiapine revient dans 69 % des cas. Soulignons aussi que la clozapine est présente dans 18 % des combinaisons, ce qui va à l'encontre des recommandations du coroner publiées en 2007.

Plusieurs combinaisons sont aussi présentes dans l'analyse descriptive, la plus fréquente étant celle comportant de l'halopéridol en PRN dans 19 % des cas, ce qui paraît conforme aux données lors de psychose et d'épisodes d'agitation aiguë. La prise régulière d'un antipsychotique typique en plus d'un APA régulier est plus rare et représente 7 % des ordonnances, une combinaison difficilement justifiable.

La fréquence des prescriptions d'APA en PRN est préoccupante. En effet, 174 ordonnances d'APA ont été rapportées en PRN, soit 22 % de toutes les ordonnances des CHU, lors de la journée de collecte de données. Plusieurs informations sont manquantes, notamment les doses maximales à administrer au patient et aussi l'intention d'utilisation en concomitance avec d'autres médicaments psychotropes également prescrits *au besoin*. La quétiapine est la molécule la plus prescrite en PRN, soit dans 40 % des ordonnances, ce qui reflète un usage non optimal de son utilisation, puisqu'aucune donnée probante n'appuie l'utilisation en PRN de cette molécule.

Dans 21 % des ordonnances répertoriées, nous observons la présence d'un APA, d'un antipsychotique typique et de benzodiazépines. Dans 2 % des cas, on observe qu'un patient a trois ordonnances ou plus de benzodiazépines en plus de l'APA et d'un AP typique.

Notons que 59 patients, soit 10 % de notre cohorte, recevaient en même temps un agent cognitif pour traiter la démence et au moins une ordonnance d'APA. On recommande un suivi à long terme des patients recevant ces agents compte tenu des effets indésirables graves rapportés durant les dernières années dans la littérature médicale.

Conclusion

L'analyse descriptive, bien qu'elle comporte de nombreuses limites, a permis de constater que les combinaisons d'agents antipsychotiques atypiques entre eux étaient utilisées dans une faible proportion mais qu'elles incluaient plus de quétiapine que d'autres agents. L'utilisation *au besoin* de ces agents semble préoccupante, puisque 22 % des ordonnances répertoriées sont destinées à un usage PRN, parfois en concomitance avec d'autres agents psychotropes (dans 17 % des cas). L'intention de ne pas dépasser les doses maximales n'a pas pu être établie compte tenu des limites méthodologiques.

Recommandations PGTM

♦ Émettre des lignes directrices de durée d'utilisation optimale pour les chevauchements de molécules APA, afin de limiter les combinaisons à une période déterminée.
♦ Émettre des lignes directices permettant au personnel de diriger l'utilisation des PRN en fonction du type de molécule à administrer selon l'intensité des symptômes, la dose maximale et les durées des ordonnances. Ceci pourrait inclure les agents anticholinergiques ainsi que les benzodiazépines, afin de limiter les ordonnances multiples.
♦ Émettre des recommandations aux comités de pharmacologie quant à l'utilisation de quétiapine en PRN, afin de favoriser l'utilisation optimale de cette molécule, dont l'utilisation en combinaison et en usage PRN paraît problématique.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1. But et objectifs

Ce projet avait pour but de rassembler des informations sur l'administration à des patients adultes d'antipsychotiques atypiques (APA) dans les centres hospitaliers universitaires.

I. Réaliser une analyse descriptive de l'utilisation des agents antipsychotiques atypiques dans les centres hospitaliers universitaires du Québec :
   - ♦ Olanzapine toutes formes (IM, dissolution buccale rapide, *per os*)
   - ♦ Rispéridone toutes formes (IM, dissolution buccale rapide, *per os*)
   - ♦ Quétiapine *per os* (forme régulière et à longue action)
   - ♦ Ziprasidone *per os*

II. Recueillir des informations sur la fréquence des combinaisons d'antipsychotiques atypiques utilisées en centre hospitalier, tel que l'a recommandé le coroner Ramsay dans son rapport.

III. Recueillir des informations sur les types de combinaisons d'antipsychotiques atypiques associés à certains agents psychotropes.

IV. Recueillir des informations sur l'utilisation en PRN (*au besoin*) de ces agents en termes de fréquence et de posologie.

V. Recueillir des informations en termes de fréquence d'utilisation des combinaisons des atipsychotiques atypiques associés à des agents cognitifs dans certaines formes de démence.

1.2. Méthodologie

1.2.1. Revue de la littérature médicale

♦ Librairie Cochrane pour trouver les revues systématiques pertinentes.
♦ Recherche à l'intérieur de Embase et de Pubmed.
♦ Identification de méta-analyses et des revues systématiques traitant de l'utilisation des APA.
♦ Recherche des consensus d'experts pertinents.
♦ Recherche manuelle des références pertinentes.

1.2.2. Élaboration du protocole

♦ Élaboration et approbation par le comité scientifique du PGTM d'un protocole pour l'analyse descriptive en milieux adulte et pédiatrique.
♦ Révision du document par un expert.

1.2.3. Extraction des données informatiques

Les données ont été recensées à partir des systèmes informatiques des départements de pharmacie, en l'occurrence le systèmes Syphac pour le CHUQ, Mysys pour le CHUS, Meditech pour le CHUM, Centricity Pharmacy 8.2 pour le CUSM.
Les données relatives à la population hospitalisée le jour de l'analyse descriptive sont obtenues avec la collaboration des services d'admission et de suivi de chacun des hôpitaux.

1.2.4. Collecte des données

Toutes les ordonnances d'antipsychotiques atypiques actives le 17 juin 2008 ont été prises en compte. Au moins 500 ordonnances devaient être recueillies lors de la première collecte de données, ce qui fut le cas. La collecte des données a été effectuée par des étudiants en pharmacie de chacun des centres et la compilation de ces ordonnances a été effectuée à l'aide de tables Excel. Toutes les ordonnances ont été incluses, il n'y a pas eu d'échantillonnage. Tous les pavillons des CHU ont été inclus.

1.2.5. Confidentialité

À noter que les informations transmises par chacun des CHU au centre responsable de l'analyse étaient dénominalisées.
Le rapport de cette étude public ne contient que les données agglomérées des cinq CHU. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données et les résultats globaux.

FORMULAIRES DE COLLECTE DES DONNEÉS

No d'étude: _____

Age du patient _____ **Unité** _____

Nombre d'ordonnances actives	ordonnances NB	posologie en mg	NB de prise/jour	SI PRN: Dose max/jour: (chiffre)	agents cognitifs	Haldol PRN	AP REG	AP PRN	ANTI-CHOL	1 BENZO	2 BENZO	3 BENZO
OLANZAPINE IM												
OLANZAPINE ZYDIS												
OLANZAPINE reg												
RISPERIDONE Solution buvable												
RISPERIDONE M-TAB												
RISPERIDONE reg												
RISPERIDONE CONSTA												
QUÉTIAPINE reg												
QUÉTIAPINE SR												
ZIPRASIDONE per os												

Combinaisons (cocher)

Quétiapine + Quétiapine XR		Olanzapine +Risperidone+ quétiapine	
Olanzapine + Olanzapine autre forme		Olanzapine +Risperidone+ Ziprasidone	
Risperidone + Risperidone autre forme		Olanzapine +risperidone + clozapine	
Olanzapine + Risperidone		Olanzapine +quétiapine+Clozapine	
Olanzapine + Quétiapine		Olanzapine +ziprasidone +clozapine	
Olanzapine + Clozapine		Risperidone +quétiapine+ziprasidone	
Olanzapine + Ziprasidone		Risperidone +quétiapine+ Clozapine	
Risperidone + Quétiapine		Rispéridone +ziprasidone +clozapine	
Rispéridone + Clozapine		Quétiapine+ ziprasidone + Clozapine	
Rispéridone +Ziprasidone		combinaison de 4 Olan+Risp+Que+clozapine	
Quétiapine + Clozapine		Combinaison de 4 Olan+Risp+Que+ziprasidone	
Quétiapine + Ziprasidone		Combinaison des 5 APA	

SECTION 2. RÉSULTATS ET ANALYSE

2.1 Données démographiques sur la population adulte

Tableau 1 A- Caractéristiques de la population adulte prenant un ou plusieurs APA

	PGTM (N=4021)	
Nombre de patients ayant une ordonnance d'APA le 17 juin 2008	600 (15 %)	
Âge moyen (ans)	63	
Répartition par sexe	49 % F	51 % H

N=nombre total de patients inscrits dans les CHU participants, le 17 juin 2008 (adultes incluant l'urgence)

Tableau 1 B- Caractéristiques de la population adulte prenant un ou plusieurs APA

Population hospitalisée prenant un ou des APA lors de la cueillette de données PGTM (N=600)	
Urgence	57 (10 %)
Psychiatrie	163 (27 %)
Gériatrie	100 (17 %)
Chirurgie	43 (7 %)
Autre	237 (40 %)

N=nombre total de patients ayant au moins une ordonnance d'APA le 17 juin 2008 (adultes incluant l'urgence)

Notons que plusieurs patients sont hospitalisés dans des unités autres que celles des spécialités de psychiatrie, d'urgence ou de gériatrie, notamment les unités de médecine et de soins prolongés et également dans certains centres de soins palliatifs.

2.2 Description des combinaisons d'APA et d'AP utilisées par la population adulte

Il faut noter qu'une forte proportion (41 %) de la population dans les CHU reçoit un seul antipsychotique atypique en administration régulière. Il faut remarquer cependant la grande variété de combinaisons, l'utilisation régulière ou *au besoin* de plus d'un APA et les combinaisons avec des antipsychotiques typiques. À part l'association APA et halopéridol PRN, aucune combinaison ne ressort. Les incidences faibles des différentes combinaisons sont le reflet du grand nombre de combinaisons répertoriées. Dans les CHU, 600 patients avaient 778 ordonnances d'APA actives dans leur dossier lors de la collecte de données, 22 % de ces ordonnances concernaient une utilisation *au besoin*.

Tableau 2 Répartition des patients selon les combinaisons d'APA et AP utilisées

Patients ayant au moins une ordonnance d'APA PGTM (N=600)	
Seulement un APA régulier	247 (41 %)
Seulement un APA en prn	50 (8 %)
Plus d'un APA régulier*	39 (6, %)
Plus d'un APA régulier avec un AP régulier*	9 (1,5 %)
1 APA régulier +	
1 AP régulier	16 (3 %)
1 AP régulier avec AP PRN	18 (3 %)
1 AP régulier avec APA PRN	4 (1 %)
1 APA régulier +	
même APA PRN	33 (6 %)
autre APA PRN	9 (2 %)
halopéridol en PRN	111 (19 %)
AP PRN (excluant halopéridol)	11 (2 %)
APA PRN + AP PRN	27 (5 %)
2 APA PRN + 1 AP PRN	2 (0,3 %)
halopéridol prn + autre AP prn	1 (0,2 %)
1 AP régulier +	
1 APA PRN + 1 AP PRN	3 (1 %)
1 APA PRN	2 (0,3 %)
1 APA PRN + halopéridol PRN + autre AP PRN	1 (0,2 %)
APA PRN + AP PRN	11 (2 %)
1 APA régulier + 1 AP régulier + 1 APA PRN + 1 AP PRN	6 (1 %)

N=nombre total de patients ayant au moins une ordonnance d'APA le 17 juin 2008 (adultes incluant l'urgence)
APA : antipsychotique atypique
AP : antipsychotique typique
Régulier : ordonnance pour administration régulière de l'antipsychotique
prn : *au besoin*
* avec ou sans AP ou APA PRN

2.2.1 Combinaison d'APA en administration régulière

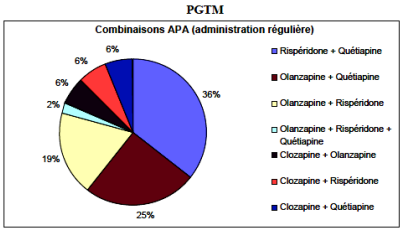


Figure 1 : Répartition des combinaisons d'APA pour administration régulière
(N=48)

Notre analyse descriptive démontre que 48 patients (8 % de notre population) prenaient régulièrement plus d'un APA. La figure 1 présente les combinaisons rapportées. Notons qu'un seul patient recevait trois APA en concomitance.

Certaines combinaisons, dont celles incluant la clozapine, présentent des risques liés d'une part aux interactions pharmacocinétiques et d'autre part aux effets indésirables additifs(6). Dans les quatre CHU, la combinaison d'un APA avec la clozapine représente 18 % des cas où deux agents sont utilisés en concomitance. Un suivi de tous les cas devrait être effectué et des solutions de remplacement devraient être proposées, particulièrement lorsque le traitement dépasse le cadre de l'hospitalisation. La clozapine est associée à des effets indésirables morbides, à des convulsions et à des arrêts cardio-respiratoires en plus du risque d'agranulocytose, qui oblige tous les patients à subir un contrôle sanguin régulier pendant toute la durée du traitement à la clozapine. On rapporte aussi des interactions pharmacocinétiques majeures.

On constate que la quétiapine est fréquemment utilisée en combinaison, de manière régulière et ce, davantage que les autres molécules, soit 69 % des 48 ordonnances répertoriées. Des hypothèses avancent que, comme la quétiapine se lie peu aux récepteurs centraux (D2), elle permettrait, lorsqu'elle est combinée à l'olanzapine et à la rispéridone, un meilleur contrôle des symptômes psychotiques sans causer d'effets extrapyramidaux additifs(7). Cette hypothèse n'ayant pas été vérifiée à l'aide d'essais thérapeutiques, la pratique devrait être limitée à des cas d'exception.

Aucune donnée émanant de la littérature médicale ne vient appuyer l'utilisation régulière de plusieurs antipsychotiques en concomitance. Les combinaisons reposent sur des publications de type « rapport de cas » et pour cette raison, il est difficile d'interpréter les avantages réels de cette pratique(7). Des auteurs ont même démontré que le risque d'effets secondaires s'en trouve augmenté alors que l'efficacité ne l'est pas(8).

L'administration régulière de ces combinaisons d'APA peut parfois n'être que temporaire, ce que notre protocole de recherche ne nous permet pas de vérifier, car notre AD ne reflète qu'une journée. De cette population recevant régulièrement plus d'un APA, neuf patients recevaient également quotidiennement un antipsychotique typique. Il est possible que certaines de ces combinaisons soient le reflet d'un changement d'une molécule vers une autre, pratique courante et acceptable (chevauchement).

Posologie pour une administration régulière

Tableau 3 - Posologie des APA administrés régulièrement

PGTM		
	Dose moyenne quotidienne (mg)	Nb de prises quotidiennes (moyenne)
Olanzapine (N=159)	9,62	1,24
Rispéridone (N=203)	1,90	1,30
Quétiapine (N=242)	177	1,56

N= nombre d'ordonnances

Nous constatons au tableau 2 que les posologies utilisées dans les quatre CHU du Québec sont semblables à celles recommandées en traitement d'entretien. Cependant, on note pour la quétiapine, une dose moyenne d'utilisation de 177 mg/jour, dose possiblement faible pour une clientèle adulte, mais adéquate dans un contexte gériatrique.
L'indication du traitement n'étant pas connue lors de notre analyse descriptive, on suggère aux cliniciens d'être à l'affût d'un dosage qui ne serait pas optimal et pourrait donc nécessiter l'ajout d'une autre molécule au détriment d'une posologie plus adéquate de la quétiapine (voir section 4).
En ce qui a trait à la posologie gériatrique, selon la méta-analyse du groupe Cochrane, l'utilisation de la rispéridone à des doses quotidiennes ne dépassant pas 2 mg serait bénéfique pour réduire l'agitation et la psychose. Cette étude démontre aussi que les doses efficaces d'olanzapine se situent entre 5 et 10 mg par jour pour ces malades(4). En revanche, les doses étudiées de quétiapine pour la population gériatrique sont de l'ordre de 100 à 150 mg par jour(5). Le protocole de recherche ne nous permet pas de stratifier les posologies en fonction de l'âge.

Nombre de prises quotidiennes

La demi-vie de ces molécules justifie un usage uniquotidien dans la majorité des contextes, ce qui semble être le cas dans les CHU, mis à part la quétiapine, pour laquelle, on suggère un dosage en deux prises quotidiennement.

2.2.2 Combinaisons d'APA avec des antipsychotiques typiques

2.2.2.1 Combinaisons avec un antipsychotique typique administré *au besoin*

La combinaison la plus fréquente est celle qui est la plus décrite dans la littérature médicale, soit l'ajout d'halopéridol en PRN à l'administration régulière d'un APA. Pour le PGTM, cette combinaison touche 19 % des patients. Puisque les voies IM/SC/IV sont disponibles pour l'administration de l'halopéridol, cet agent antipsychotique typique est adéquat en première intention lorsque la tranquillisation rapide commande l'utilisation d'un agent injectable. Il est cependant associé à des risques de troubles du

au besoin en même temps qu'un antipsychotique atypique. On note l'utilisation de neuroleptiques, comme la chlorpromazine, la loxapine et la méthotriméprazine, en concomitance avec un APA. Les cliniciens doivent demeurer vigilants, car les risques d'effets indésirables et les interactions pharmacocinétiques sont alors présents. Nous n'avons pas pu vérifier s'il s'agissait de contextes d'utilisation particuliers, comme les soins palliatifs ou les soins intensifs.

2.2.2.2 Combinaisons avec un antipsychotique typique en administration régulière

Dans environ 6 % des cas, l'APA est combiné à un antipsychotique typique administré régulièrement, situation peu fréquente mais non conforme aux données trouvées dans la littérature médicale à moins que ce ne soit que temporaire. Tel que nous l'avons mentionné dans la section 2.2.1, cette situation peut s'expliquer partiellement par le passage d'un agent à un autre, ce que notre protocole de recherche d'une journée ne peut détecter.

2.3 Antipsychotiques atypiques prescrits en PRN

Dans les cas d'agitation, des formes orales à dissolution rapide de rispéridone et d'olanzapine ainsi que l'injection d'olanzapine sont utilisées *au besoin*, bien que cette pratique ne repose que sur de petites études portant notamment sur l'efficacité de l'olanzapine. La rationnelle de leur utilisation est basée sur un profil de tolérance supérieur aux anciens agents. Dans les dernières années, la pratique de l'utilisation de formes orales plutôt qu'injectables s'est répandue parce qu'elle était jugée moins coercitive(11). Ainsi, même si aucune étude comparative avec placebo n'est disponible sur l'agitation importante, l'utilisation d'un APA pour tranquilliser le patient est courante dans les CHU, particulièrement dans le service des urgences. À noter cependant l'utilisation d'un APA *au besoin* et d'un AP aussi *au besoin* chez le même patient dans 2 % des cas.

L'utilisation de quétiapine en usage PRN n'est pas décrite dans la littérature médicale et aucune étude comparative n'est disponible. Les études démontrent que l'efficacité de l'olanzapine et de la rispéridone est comparable à celle de l'halopéridol lors de delirium ou d'agitation aiguë(12). Ainsi, le risque d'effets indésirables devient un facteur décisif chez cette population(13).

2.3.1 Fréquence d'utilisation d'APA par molécule disponible

L'analyse descriptive nous a permis de répertorier 174 ordonnances pour lesquelles un APA a été prescrit en PRN, soit 22 % de toutes les ordonnances collectées. La figure 2 montre la répartition des ordonnances selon les APA prescrits. L'olanzapine et la quétiapine sont les deux APA les plus fréquemment utilisés en PRN. Cette pratique est justifiée dans le cas de l'olanzapine, puisque des études sont disponibles, notamment avec la forme IM, toutefois l'utilisation de la quétiapine en usage PRN n'est pas décrite dans la littérature médicale, tel que nous l'avons mentionné précédemment.

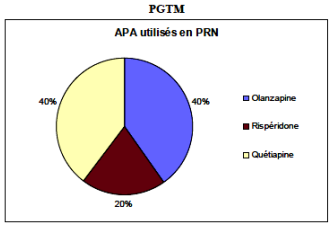


Figure 2 Répartition par molécule des ordonnances d'APA utilisés en PRN
(N=174)

Il est intéressant de constater que l'usage d'un APA, en particulier lors de la prescription en PRN, semble propre à chacun des CHU, bien que la répartition totale ne le démontre pas. Nous invitons le lecteur à consulter le rapport destiné à son CHU, qui reflète les habitudes de prescription.

2.3.2 Caractéristiques d'utilisation en PRN

On constate que pour 8 % des patients, seul un APA pris *au besoin* a été prescrit. Cela reflète l'utilisation d'un APA en PRN sans autre antipsychotique atypique. Par contre, des associations médicamenteuses autres, tels certains stabilisateurs de l'humeur et certains anticonvulsivants, ne sont pas répertoriées dans notre analyse.

Pour 6 % des patients, on constate une situation où des ordonnances différentes du même agent ont été identifiées, soit un APA à prendre régulièrement avec la possibilité d'ajouter des doses en PRN. Les doses maximales devraient tenir compte des deux ordonnances utilisées. On note dans certains cas que la dose maximale est clairement spécifiée.

Dans 2 % des cas, c'est un autre agent antipsychotique qui est combiné au traitement APA régulier, ce qui est plus difficilement explicable. En effet, la prise PRN d'un second agent n'est pas prédictible de l'efficacité éventuelle et peut entraîner des effets indésirables. De plus, la description des doses optimales et maximales lors de la combinaison de deux agents n'est pas disponible dans la littérature médicale.

Finalement, dans 1,5 % des situations de prescription comportant des APA PRN, c'est l'APA pris *au besoin* qui est ajouté à un régime d'AP déjà en place, situation difficilement interprétable et similaire à celles décrites ci-dessus.

2.4 Association des APA avec d'autres susbstances

2.4.1 Association APA et anticholinergiques

Il n'y a pas de données qui appuient l'utilisation d'un anticholinergique dans la gestion d'un épisode d'agitation aiguë, bien que l'on rencontre parfois cette pratique(10). L'incidence de réactions extrapyramidales (REP) est faible avec les antipsychotiques atypiques. De plus, les agents anticholinergiques peuvent induire de l'agitation en précipitant un delirium. Bien qu'ils soient rarement utilisés lors d'agitation aiguë, les agents correcteurs anticholinergiques peuvent être prescrits *au besoin* en cas de dystonie aiguë, entre autres à la population reconnue comme étant la plus à risque, soit les hommes de moins de 35 ans. Ainsi, une ordonnance concomitante d'agents correcteurs de REP est adéquate sur une base PRN auprès de cette clientèle, de même que chez des patients ayant déjà subi ce type de REP.

On constate, dans 20 % des cas (117 patients), qu'une ordonnance pour un anticholinergique était active au moment de la collecte. Cette utilisation d'un anticholinergique peut s'expliquer par la fréquence de la combinaison d'un APA avec l'halopéridol en PRN. Notre protocole de recherche ne nous permettait pas de vérifier si les critères de prescription d'anticholinergique, autres que l'âge, sont présents ou non, mais nous avons noté 25 patients âgés de moins de 35 ans dans notre échantillon.

2.4.2 Association APA et benzodiazépines

Tableau 4 - Combinaisons d'APA avec les antipsychotiques typiques et les benzodiazépines

PGTM (N=600)	
APA + AP + BZD (2 ordonnances ou moins)	155 (26 %)
APA + AP + BZD (3 ordonnances ou plus)	16 (3 %)

N=nombre de patients
BZD : benzodiazépine

La coadministration de benzodiazépines semble diminuer les risques d'apparition d'effets extrapyramidaux(9). Ainsi, on constate l'utilisation de benzodiazépines (deux ordonnances ou moins) en concomitance avec un APA en plus d'un autre antipsychotique dans 26 % des cas. Nous avons répertorié 16 ordonnances combinant au moins un APA, un agent neuroleptique et trois ordonnances différentes (ou plus) de benzodiazépines. Nous entendons par ordonnances différentes, une posologie variable, une benzodiazépine différente et un moment d'administration différent. Cela représente 3 % de la population de l'analyse descriptive. En plus de présenter un risque d'effets indésirables important, cette façon de procéder risque d'augmenter la confusion pour les soins infirmiers. Il serait sans doute intéressant de préciser l'intention thérapeutique dans ces situations, ce que nous n'avons pas pu vérifier lors de notre analyse descriptive.

2.4.3 Utilisation des APA en concomitance avec des agents cognitifs

Depuis la publication de plusieurs méta-analyses, on demande de prendre en considération les risques d'évènements vasculaires cérébraux liés aux antipsychotiques atypiques chez les patients âgés atteints de démence. Selon l'étude CATIE, les effets indésirables des antipsychotiques atypiques utilisés lors de troubles du comportement associés à la maladie d'Alzheimer surpassent leur efficacité(14). Une étude récente a démontré que les risques associés aux complications sont présents lorsque les antipsychotiques sont utilisés à court terme à la place d'agents atypiques et d'agents conventionnels(15). La FDA a exigé des fabricants une mise à jour des monographies avisant les professionnels de la santé des risques associés à la prescription de ces agents à des gens atteints de démence.

L'usage d'antipsychotiques atypiques par la personne âgée démente a été associé à une augmentation de la mortalité. Une étude récente a rapporté un risque relatif de mortalité à 30 jours de 1,31 en communauté et 1,55 dans les établissements de soins prolongés. L'usage d'antipsychotiques classiques était associé à un risque encore plus élevé de mortalité(15).

Cette analyse descriptive ne permet pas d'évaluer l'innocuité des agents antipsychotiques atypiques. Par contre, la population consommant un APA et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase a été identifiée. Cela ne nous permet pas d'établir un lien précis entre un diagnostic de démence et la prise des APA pour l'ensemble de la population des CHU, mais cela permet de déceler un risque potentiel lié à l'utilisation d'APA par cette population.

Au PGTM, 10 % de la population ayant au moins une ordonnance pour un APA avait aussi une ordonnance pour un inhibiteur de la cholinestérase (âge moyen : 80,4 ans).

Tableau 5 - Répartition par unité d'hospitalisation des patients ayant un agent cognitif et un APA

Unités	PGTM (N=59)
Urgences	3
Psychiatrie	2
Gériatrie (incluant psycho-gériatrie)	26
Autres	28

N= nombre de patient ayant au moins une ordonnance d'APA active et au moins une ordonnance pour un agent cognitif

Ainsi, un minimum de 10 % des patients ayant des ordonnances d'APA dans les CHU le 17 juin 2008 ont possiblement une démence, bien que les diagnostics ne puissent être confirmés dans une analyse descriptive. Compte tenu des effets indésirables attribués aux APA chez cette clientèle, on suggère un suivi quant au maintien à long terme de ces agents. De plus, une solution de remplacement sûre est nécessaire pour les patients atteints de démence et nécessitant des antipsychotiques.

Exemple CPN : Étude sur la consommation des antipsychotiques au Centre Psychothérapique de Nancy-Laxou (CPN) le 13 mars 2007

Responsable : Anne MANGIN, pharmacien au CPN
Groupe de travail : Florence LEDIG, Mélanie POCQUET, Nicolas KAH, étudiants en pharmacie (5ème année)

1. But et objectifs

Une enquête sur les pratiques de prescription des antipsychotiques a été réalisée en 2007 au Centre Psychothérapique de Nancy-Laxou (CPN) à partir des 556 ordonnances nominatives des patients hospitalisés en psychiatrie adulte et infanto-juvénile. Ont été relevés âge, sexe, traitements psychotropes et traitements correcteurs des effets indésirables. Ces données ont été trouvées dans les ordonnances des patients, imprimées à partir du logiciel de prescription PHARMA et disponibles à la pharmacie.

L'objectif de ce travail est de déterminer quelles sont les molécules les plus prescrites et la prévalence des associations d'antipsychotiques. Il s'agit aussi de repérer l'évolution des pratiques, en particulier l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération. Des enquêtes similaires sont réalisées tous les deux ans au CPN et sont présentées en COMEDIMS.

2. Période analysée

Il s'agit d'une enquête naturalistique rétrospective, les données ayant été relevées un jour choisi de façon aléatoire, sans que les prescripteurs en soient informés (le 13 mars 2007).

3. Échantillonnage

Ont été inclus tous les patients hospitalisés dans les services de psychiatrie dépendant du CPN (adultes, enfants, adolescents), sans distinction de pathologies, et ayant au moins un antipsychotique dans leur traitement.

4. Confidentialité

Tous les renseignements nominatifs ou personnels sont traités dans le respect de la confidentialité. L'information nominative ne circule pas à l'extérieur du CPN. Aucune information permettant d'identifier un patient ou un clinicien ne peut faire partie de la base de données.

5. Base de données

Le logiciel FileMaker Pro® a été utilisé pour la constitution de la base de données. Les données suivantes ont été relevées : âge et sexe des patients sous traitement antipsychotique, mode d'hospitalisation (hospitalisations complètes, de jour ou de nuit, accueil familial thérapeutique AFT), traitements psychotropes associés, traitements correcteurs des effets indésirables. Le recueil des informations pour chaque patient comprend : le nom des antipsychotiques prescrits et les types d'associations.

6. Collecte et saisie des données

La grille de recueil utilisée a été élaborée avec FileMaker Pro® (Feuille de collecte des données sur la prescription des antipsychotiques au CPN le 13 mars 2007).

7. Analyse informatique

L'analyse des données a été effectuée grâce à ce même logiciel. La réalisation des graphiques et diagrammes a été faite avec le logiciel Excel®. Le questionnement de la base de données a permis d'extraire des informations pertinentes.

8. Résultats

La majorité des patients de l'hôpital psychiatrique (3/4) a au moins un antipsychotique dans son traitement.

Les modes de prescription les plus fréquents pour les antipsychotiques sont :
1) Un antipsychotique de première génération seul ou un antipsychotique de première génération associé à un antipsychotique de seconde génération.
2) Deux antipsychotiques de première génération.
3) Un antipsychotique de seconde génération seul.

Les associations de deux antipsychotiques sont fréquentes, avec de plus en plus de prescriptions d'une molécule de première génération (surtout un neuroleptique sédatif : Nozinan®, Tercian® ou Loxapac®) associée à une de seconde génération. Les prescriptions de plus de deux antipsychotiques sont rares.

Les associations antipsychotiques de première génération avec des correcteurs des troubles extrapyramidaux sont beaucoup plus fréquentes que les associations antipsychotiques de seconde génération avec ces mêmes correcteurs. Un laxatif est prescrit chez environ un quart des patients traités par antipsychotiques. La correction de l'hypotension orthostatique et celle de l'hyposialorrhée sont présentes dans moins de 10 % des cas.

En comparant les résultats de l'étude sur la consommation des antipsychotiques au CPN en 2007 avec ceux des années précédentes, on constate que les cinq antipsychotiques les plus prescrits de 2002 à 2006 sont toujours les mêmes, mais leur classement diffère selon les années : Tercian®, Nozinan®, Haldol®, Zyprexa®, Risperdal®.

D'autres études du même type peuvent être réalisées pour les prescriptions d'antidépresseurs ou d'autres psychotropes et aussi pour déterminer le profil de la population psychiatrique (âge, sexe, pathologie, caractéristiques socio-professionnelles, par exemple).

FEUILLE DE COLLECTE DE DONNÉES SUR LA PRESCRIPTION DES ANTIPSYCHOTIQUES AU CPN LE 13 MARS 2007

PATIENT

Numéro d'étude ☐

Unité ☐ ▼ **Mode d'hospitalisation** ☐ ▼

Sexe ☐ ▼ **Age** ☐ ans **Tranche d'âge** ☐ ▼

TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE LE 13 MARS 2007

Nombre d'AP ☐

Nombre d'APC ☐

Nombre d'AP2G ☐

Forme galénique

- ☐ Comprimés
- ☐ Comprimés orodispersibles
- ☐ Solution buvable
- ☐ Solution injectable d'action rapide (SB)
- ☐ Solution injectable d'action prolongée

Nombre d'AP si besoin (SB) ☐

Nom de l'AP SB 1 ☐

Nom de l'AP SB 2 ☐

Nombre d'AP (hors si besoin) ☐

Nom de l'APC 1 ☐

Nom de l'APC 2 ☐

Nom de l'APC 3 ☐

Nom de l'APC 4 ☐

Nom de l'AP2G 1 ☐

Nom de l'AP2G 2 ☐

MÉDICAMENTS CORRECTEURS DES EFFETS INDÉSIRABLES DUS AUX ANTIPSYCHOTIQUES

Laxatif ○ Oui ○ Non

Correcteur des troubles extrapyramidaux ○ Oui ○ Non

Correcteur de l'hypotension orthostatique ○ Oui ○ Non

Correcteur de l'hyposialorrhée ○ Oui ○ Non

AUTRES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES PRESCRITS

Nombre de psychotropes prescrits autres que les AP ☐

Antidépresseur ○ Oui ○ Non

Anxiolytique ○ Oui ○ Non

Hypnotique ○ Oui ○ Non

Thymorégulateur/Antiépileptique ○ Oui ○ Non

Anticholinestérasique ○ Oui ○ Non

ETUDE SUR LA CONSOMMATION DES ANTIPSYCHOTIQUES

Étude du 13 mars 2007

Centre Psychothérapique de Nancy à Laxou

PARAMETRES DE L'ETUDE

- Nombre de patients entrant dans l'étude : 556
- Modes d'hospitalisation pris en compte :
  - HC : Hospitalisation Complète
  - HJ : Hospitalisation de Jour
  - HN : Hospitalisation de Nuit
  - AFT : Accueil Familial Thérapeutique

ABREVIATIONS

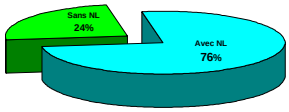
- NL : Neuroleptiques (antipsychotiques)
- NLC : Neuroleptiques conventionnels (classiques)
- AP2G : Antipsychotiques de deuxième génération (neuroleptiques atypiques)
- Cp : comprimés
- Dans la 1ère partie, tous les antipsychotiques sont inclus, même NOZINAN, TERCIAN, LOXAPAC

NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES SEDATIFS

- Nombre de patients ayant comme seul traitement antipsychotique un neuroleptique sédatif administré en si besoin (si agitation, si anxiété, si insomnie, si angoisse) : 16
  - LOXAPAC solution injectable : 1
  - TIAPRIDAL cp : 1
  - TERCIAN solution injectable ou cp : 14
- Ces antipsychotiques ont été comptabilisés dans l'étude

NOMBRE DE TRAITEMENTS PAR ANTIPSYCHOTIQUES

le 13/03/2007



	Sans NL	Avec NL
13/03/2007	24 %	76 %
08/03/2005	20 %	80 %
07/02/2003	27 %	73 %
09/07/2001	25 %	75 %

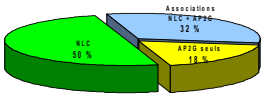
REPARTITION ENTRE NLC et AP2G

le 13/03/2007

	Nombre de traitements	Pourcentage par rapport au nombre total de traitement par NL
NLC seuls	211	50 %
AP2G seuls	76	18 %
Associations NLC + AP2G	135	32 %

REPARTITION ENTRE NLC et AP2G

le 13/03/2007



	13/03/2007	08/03/2005	07/02/2003	09/07/2001
NLC seuls	50 %	58 %	60 %	62 %
AP2G seuls	18 %	18 %	22 %	20 %
Associations NLC + AP2G	32 %	24 %	18 %	18 %

CONCLUSION

- De 2001 à 2007, la proportion de patients sous neuroleptiques reste la même : environ ¾ des patients ont au moins un neuroleptique dans leur traitement.
- Le nombre de traitements par neuroleptiques conventionnels seuls représente la moitié des prescriptions de neuroleptiques.
- Mais leur part diminue au profit des associations NLC + AP2G.

PATIENTS TRAITES PAR NEUROLEPTIQUES CONVENTIONNELS (associés ou non à un AP2G)

Nombre de NLC par traitement	Nombre traitements NLC en 2007	En % par rapport au nombre total de traitements par NL			
		2001	2003	2005	2007
1 NLC	230	45	44,7	47,7	54,5
2 NLC	102	32	31,7	28,2	24,2
3 NLC	13	3,2	2	5,4	3,1
4 NLC	1	0	0	0,5	0,2
TOTAL	336	80,2	78,4	81,8	82

PATIENTS TRAITES PAR ANTIPSYCHOTIQUES DE 2ème GENERATION (associés ou non à un neuroleptique classique)

Nombre d'AP2GNL par traitement	Nombre traitements AP2G en 2007	En % par rapport au nombre total de traitements par NL			
		2001	2003	2005	2007
1 AP2G	131	36,9	38,5	42	31
2 AP2G	3	0,6	1,3	0,3	0,7
TOTAL	134	37,5	39,8	42,3	31,7

ASSOCIATIONS ENTRE NLC et AP2G (NOZINAN, TERCIAN, LOXAPAC inclus)

NL par trmt	0 AP2G		1 AP2G		2 AP2G	
0 NLC	135		73	17 %	3	0,7 %
1 NLC	114	**27 %**	113	**27 %**	3	0,7 %
2 NLC	89	21 %	13	3 %	0	0 %
3 NLC	9	2 %	4	1 %	0	0 %
4 NLC	0	0 %	1	0,2 %	0	0 %

Nombre de traitements

Pourcentage par rapport au nombre total de traitement par neuroleptiques

ASSOCIATIONS ENTRE NLC et AP2G

(pourcentage par rapport au nombre total de traitements par neuroleptiques)

NL par trmt	1 AP2G				2 AP2G			
	2001	2003	2005	2007	2001	2003	2005	2007
1 NLC	13,6 %	14 %	19,8 %	27 %	0,3 %	0,5 %	0 %	0,7 %
2 NLC	3,5 %	2,8 %	3,8 %	3 %	0 %	0,3 %	0 %	0 %
3 NLC	0,3 %	0 %	0,5 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %

CONCLUSION

- Les modes de traitement de NL les plus fréquents sont respectivement :
  - 1. 1 NLC seul ou 1 NLC + 1 AP2G
  - 2. 2 NLC
  - 3. 1 AP2G seul
- Les associations de 2 NL (2 NLC ou 1 NLC + 1 AP2G) sont fréquentes.
- Les associations de 2 NLA restent rares.
- Les prescriptions de plus de 2 NL sont rares.
- De 2001 à 2007 : augmentation régulière du nombre d'associations 1 NLC + 1 AP2G.

ASSOCIATIONS NEUROLEPTIQUES ET CORRECTEURS D'EFFETS INDESIRABLES

- Correcteurs des troubles extrapyramidaux
- Correcteurs de la constipation
- Correcteurs de l'hypotension orthostatique
- Correcteurs de l'hyposialorrhée

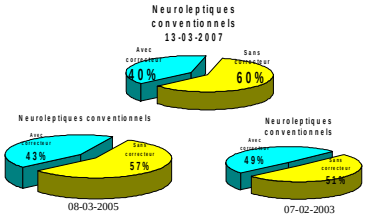
ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN CORRECTEUR DES TEP (troubles extrapyramidaux)

	13/03/2007		08/03/2005		07/02/2003		09/07/2001	
NLC seuls	40 %	60 %	43 %	57 %	49 %	51 %	46 %	54 %
AP2G seuls	9 %	91 %	13 %	87 %	13 %	87 %	19 %	81 %
Associations NLC + AP2G	33 %	67 %	27 %	73 %	46 %	54 %	48 %	52 %

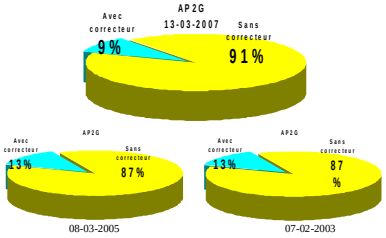
Avec correcteur des TEP

Sans correcteur des TEP

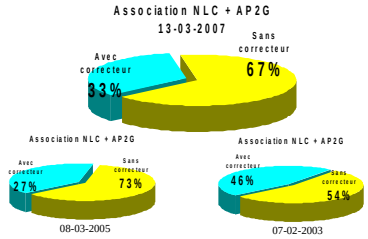
Association des neuroleptiques conventionnels avec un correcteur des TEP



Association des antipsychotiques de 2ème génération avec un correcteur des TEP



Utilisation d'un correcteur des TEP avec une association entre NLC et AP2G



CONCLUSION

- Les associations NLC + correcteur de TEP sont beaucoup plus fréquentes que les associations AP2G + correcteurs de TEP.
- Evolution de 2001 à 2007 :
  - Diminution du nombre d'associations AP2G + correcteur de TEP

ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN OU PLUSIEURS LAXATIFS : CORRECTION DU RALENTISSEMENT DU TRANSIT

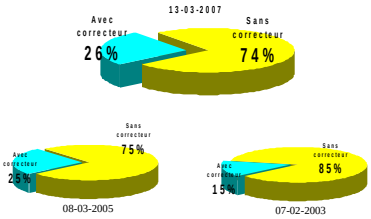
	13/03/2007		08/03/2005		07/02/2003		09/07/2001	
Tous les NL	26 %	74 %	25 %	75 %	15 %	85 %	25 %	75 %

Le 13/03/2007 : 110 traitements comportant des neuroleptiques associés à des laxatifs

Avec laxatifs

Sans laxatifs

ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN OU PLUSIEURS LAXATIFS : CORRECTION DU RALENTISSEMENT DU TRANSIT



ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN CORRECTEUR DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE (HEPTAMYL, SEGLOR, PRAXINOR)

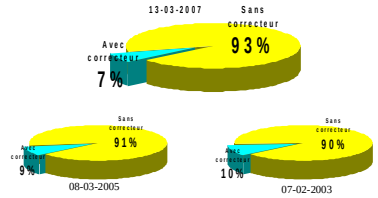
	13/03/2007		08/03/2005		07/02/2003		09/07/2001	
Tous les NL	7%	93 %	9 %	91 %	10 %	90 %	11 %	89 %

Le 13/03/2007 : 30 traitements comportant des neuroleptiques associés à un correcteur de l'hypotension orthostatique

Avec un correcteur de l'hypotension orthostatique

Sans correcteur de l'hypotension orthostatique

ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN CORRECTEUR DE L'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE (HEPTAMYL, SEGLOR, PRAXINOR)



ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN CORRECTEUR DE L'HYPOSIALORRHEE (SULFARLEM, AEQUASYAL)

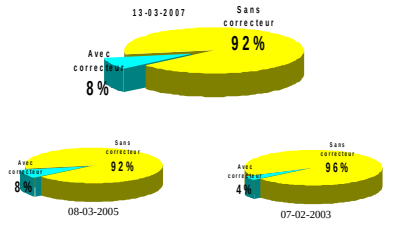
	13/03/2007		08/03/2005		07/02/2003		09/07/2001	
Tous les NLC	8 %	92 %	8 %	92 %	4 %	96 %	7 %	93 %

Le 13/03/2007 : 33 traitements comportant des neuroleptiques associés à un correcteur de l'hyposialorrhée

Avec un correcteur de l'hyposialorrhée

Sans correcteur de l'hyposialorrhée

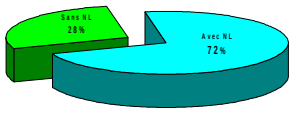
ASSOCIATION DES NEUROLEPTIQUES AVEC UN CORRECTEUR DE L'HYPOSIALORRHEE (SULFARLEM, AEQUASYAL)



NOMBRE DE TRAITEMENTS PAR NOZINAN, TERCIAN ou LOXAPAC seuls le 13/03/2007

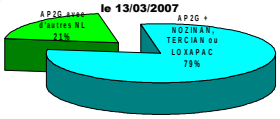
- Nombre de patients ayant comme seul traitement neuroleptique un neuroleptique sédatif (NOZINAN, TERCIAN ou LOXAPAC) administré en si besoin (si agitation, si anxiété, si insomnie, si angoisse) : 15
- Nombre de patients ayant comme seul traitement neuroleptique un ou plusieurs neuroleptiques sédatifs prescrits en systématique (pas en si besoin) :
  - Association TERCIAN + NOZINAN : 1
  - Association TERCIAN + LOXAPAC : 2
  - LOXAPAC seul : 5
  - NOZINAN seul : 7
  - TERCIAN seul : 48
- Nombre total de traitements par NOZINAN, TERCIAN, LOXAPAC seuls (en si besoin et en continu) : **78**

NOMBRE DE TRAITEMENTS PAR NEUROLEPTIQUES hors traitements par NOZINAN, TERCIAN ou LOXAPAC seuls le 13/03/2007



	Sans NL	Avec NL
13/03/2007	28 %	72 %
08/03/2005	35 %	65 %
07/02/2003	35 %	65 %
09/07/2001	34 %	66 %

ASSOCIATION DE NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES AVEC NOZINAN, TERCIAN ou LOXAPAC versus d'autres associations le 13/03/2007

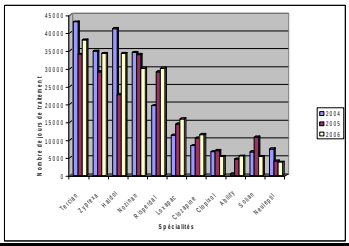


	AP2G + NOZINAN, TERCIAN ou LOXAPAC	Autres associations avec AP2G
13/03/2007	79 %	21 %
08/03/2005	88 %	12 %
07/02/2003	59 %	41 %
09/07/2001	59 %	41 %

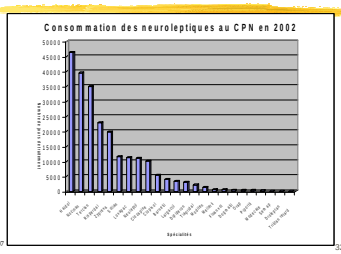
CONCLUSION

- De 2001 à 2007, la proportion de patients sous neuroleptiques, hors NOZINAN, TERCIAN, LOXAPAC, reste la même : environ 2/3 des patients ont au moins un neuroleptique dans leur traitement.
- En 2005 et 2007, les associations AP2G + NLC sont surtout des associations à base de NOZINAN, TERCIAN, LOXAPAC.

Évolution de la consommation des 11 neuroleptiques les plus utilisés en 2006 au CPN par rapport aux 2 années précédentes

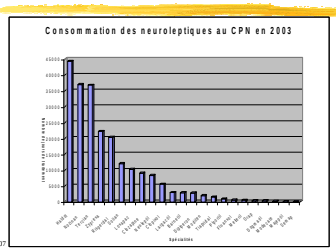


CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2002



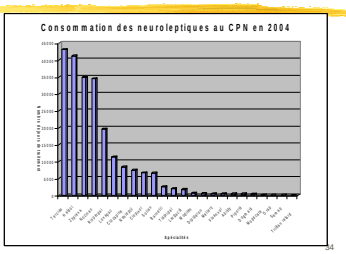
2002 : Haldol, Nozinan, Tercian, Risperdal, Zyprexa, Solian, Loxapac, Neuleptil, Clozapine, Clopixol, Barnétil, Largactil, Dipiperon, Tiapridal, Moditen, Melleril, Fluanxol, Dogmatil, Orap, Piportil, Modecate, Semap, Droleptan, Trilifan

CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2003



2003 : Haldol, Nozinan, Tercian, Zyprexa, Risperdal, Solian, Loxapac, Clozapine, Neuleptil, Clopixol, Largactil, Barnétil, Dipiperon, Moditen, Tiapridal, Piportil, Fluanxol, Melleril, Orap, Dogmatil, Modecate, Majeptil, Semap

CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2004

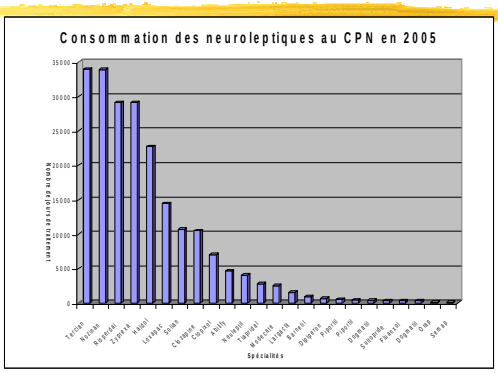


2004 : Tercian, Haldol, Zyprexa, Nozinan, Risperdal, Loxapac, Clozapine, Neuleptil, Clopixol, Solian, Barnétil, Tiapridal, Largactil, Moditen, Dipiperon, Melleril, Fluanxol, Abilify, Piportil, Dogmatil, Modecate, Orap, Semap, Trilifan

CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2005

Spécialités	Nombre de mg délivrés	Daily Dose en mg	Nombre de jours de traitement		Evolution par rapport à 2004
Tercian	10187400	300	33958		-10%
Nozinan	3813800	112,5	33900		-2%
Risperdal	232764	8	29096		48%
Zyprexa	363672,5	12,5	29094		-16%
Haldol	227075	10	22708		-45%
Loxapac	1985800	137,5	14442		25%
Solian	6431900	600	10720		62%
Clozapine	3936425	375	10497		25%
Clopixol	875760	125	7006		5%
Abilify	69670	15	4645		977%
Neuleptil	263695	65	4057		-45%
Tiapridal	1531580	550	2785		39%
Modecate	221000	87,5	2526		2176%
Largactil	254225	162,5	1564		-10%
Barnetil	541200	600	902		-64%
Dipiperon	51600	80	645		17%
Piportil	9025	17,5	516		20%
Piportil	7500	17,5	429		-133%
Dogmatil	224600	600	374		14%
Sultopride	200800	600	335		
Fluanxol	36360	110	331		-26%
Dogmatil	196450	600	327		100%
Orap	795	8	99		83%
Semap	3840	40	96		220%
Melleril	21050	250	84		-82%

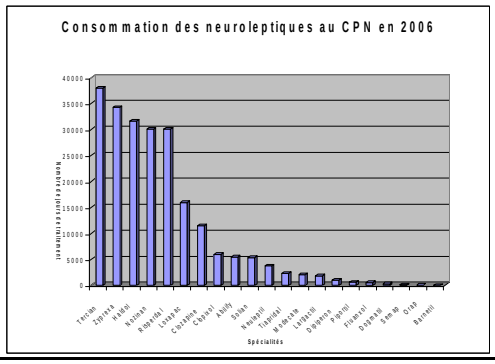
CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2005



CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2006

Spécialités	Nombre de mg délivrés	Daily Dose en mg	Nombre de jours de traitement		Evolution par rapport à 2005
Tercian	11389875	300	37966		12%
Zyprexa	427917,5	12,5	34233		17%
Haldol	315885	10	31589		39%
Nozinan	3382350	112,5	30065		-11%
Risperdal	240189	8	30024		3%
Loxapac	2191550	137,5	15939		10%
Clozapine	4291200	375	11443		9%
Clopixol	747140	125	5977		-14%
Abilify	81785	15	5452		17%
Solian	3218300	600	5364		-50%
Neuleptil	244650	65	3764		-7%
Tiapridal	1280520	550	2328		-16%
Modecate	177325	87,5	2027		-20%
Largactil	288775	162,5	1777		13%
Dipiperon	79840	80	998		55%
Piportil	10225	17,5	584		13%
Fluanxol	62300	110	566		71%
Dogmatil	177700	600	296		-21%
Semap	4560	40	114		18%
Orap	75	8	9		-90%
Barnetil	400	600	1		-99%

CONSOMMATION DES NEUROLEPTIQUES AU CPN EN 2006



Les 5 neuroleptiques les plus prescrits de 2002 à 2006

	2002	2003	2004	2005	2006
1	HALDOL	HALDOL	TERCIAN	TERCIAN	TERCIAN
2	NOZINAN	NOZINAN	HALDOL	NOZINAN	ZYPREXA
3	TERCIAN	TERCIAN	ZYPREXA	RISPERDAL	HALDOL
4	RISPERDAL	ZYPREXA	NOZINAN	ZYPREXA	NOZINAN
5	ZYPREXA	RISPERDAL	RISPERDAL	HALDOL	RISPERDAL

CONCLUSION

- Les 5 neuroleptiques les plus prescrits de 2002 à 2006 sont toujours les mêmes, mais leur classement diffère selon les années : TERCIAN, NOZINAN, HALDOL, ZYPREXA, RISPERDAL
- De 2004 à 2006, le TERCIAN est en tête des prescriptions de neuroleptiques

CONCLUSION

- Depuis 2002, on observe une diminution des prescriptions de SOLIAN
- Depuis 2004, on observe une augmentation des prescriptions d'ABILIFY (AMM juin 2004)

2.3.2. ÉVALUATION D'UN MÉDICAMENT

Une évaluation d'un médicament peut, par exemple, être réalisée pour l'addition d'un médicament au formulaire thérapeutique, notamment lorsqu'il vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Si le bénéfice observé est satisfaisant en terme d'efficacité et de sécurité et que le coût n'est pas trop élevé, le médicament sera disponible dans l'établissement de santé. L'hôpital peut aussi réaliser des études d'évaluation de l'utilisation de certains médicaments coûteux et/ou utilisés fréquemment de façon irrationnelle. L'évaluation des nouveaux médicaments est un élément capital de la gestion de la liste du formulaire, qui consiste en partie à ajouter de nouveaux médicaments et à en supprimer d'anciens. L'efficacité et l'innocuité d'un médicament sont évaluées d'après une lecture critique de la littérature. Une grande partie des informations pouvant être biaisées[23], il est important que les personnes chargées de l'évaluation aient les compétences et le temps nécessaires pour procéder à un examen critique des données. Une fois l'efficacité et l'innocuité établies, on comparera les médicaments selon leur coût d'utilisation et si possible leur rapport coût-efficacité.

Exemple CHUQ : Évaluation de la duloxétine et de la palipéridone pour addition au formulaire

Afin d'aider le Comité de Pharmacologie (équivalent québécois de la COMEDIMS française) à prendre des décisions éclairées, les pharmaciens doivent entreprendre un travail de préparation, de recherche documentaire. Un pharmacien évaluateur est responsable de la revue de la documentation, de l'évaluation critique des études cliniques et de la rédaction du rapport d'évaluation[120]. Ce dernier est révisé par un pharmacien ou un médecin, puis est remis aux membres du groupe de travail[120]. Les sujets abordés ne demandent pas tous le même degré d'analyse, mais certains, comme les demandes d'ajout d'un nouveau médicament au formulaire, nécessitent une revue exhaustive de la documentation scientifique avant qu'on puisse formuler une recommandation au Comité de Pharmacologie[121]. Le soutien du Centre d'Information sur le Médicament et les ressources des bibliothèques sont précieux lors de la recherche documentaire. Un travail de tri et de hiérarchisation des informations permet de déterminer ce qui sera conservé pour rédiger la synthèse (données cliniques et scientifiques probantes et actualisées). Les commentaires de cliniciens experts seront incorporés afin de s'assurer que les recommandations et la décision finale soient applicables en pratique quotidienne[121]. Le document présenté doit permettre aux membres du Comité de Pharmacologie de prendre connaissance rapidement de la qualité des sources d'informations consultées et de l'analyse qui en a été faite, d'avoir un résumé des facteurs déterminants et essentiels à la prise d'une décision et à la formulation de recommandations claires et précises[121].

Pour mesurer l'efficacité clinique, il faut tenir compte de l'état de la littérature pour la pathologie concernée (consensus d'experts, études…) et évaluer la qualité méthodologique, en tenant compte de certains critères[23] :

- Comparer le médicament en question à au moins un autre médicament standard de sa catégorie et non simplement à un placebo ou à un autre médicament peu efficace.
- Tester le médicament chez des patients représentatifs de ceux qui le prendront dans l'établissement et non uniquement chez des sujets d'étude en bonne santé (critères d'inclusion et d'exclusion).
- Mesurer l'effet sur des paramètres cliniquement importants, selon des méthodes reconnues.
- Utiliser un type d'étude approprié, de préférence un essai contrôlé randomisé et tester les médicaments sur un nombre suffisant de patients, pour assurer que les effets observés ne sont dus ni à des facteurs autres que le médicament testé, ni au hasard.
- Prendre les précautions nécessaires pour éviter les biais au niveau des résultats. Si possible, les patients, les prescripteurs et les chercheurs ne doivent pas savoir quel médicament prend un patient, pour éviter que les résultats ne soient influencés par ce qu'attend l'observateur. Les patients seront répartis par tirage au sort (randomisation).

- Appliquer une analyse statistique appropriée aux résultats.
- Indiquer les sources de financement de l'étude ; les études financées par l'industrie pharmaceutique ne sont souvent publiées que lorsque les résultats sont positifs et dans des revues ayant un comité de lecture moins strict.
- Évaluer le coût de l'utilisation du médicament et pas seulement le prix du comprimé ou de la boîte :
    - coûts directs : coût d'acquisition du médicament (prix du médicament), fournitures pour administrer le médicament, coûts de gestion des approvisionnements et des services professionnels, traitement des réactions indésirables, coûts de fonctionnement de l'hôpital…
    - coûts indirects : coût de la maladie pour le patient, heures/journées de travail perdues…
    - coûts non mesurables : qualité de vie…

Bien que ces trois types de coûts donnent l'estimation la plus complète du coût réel d'un médicament, ils ne sont en général analysés qu'au niveau national ou pour des études comparatives de coût-efficacité. Une telle analyse est nécessaire lors du choix des médicaments à inscrire sur la liste nationale des médicaments essentiels, mais il n'est pas nécessaire qu'elle soit refaite par le Comité de Pharmacologie. Ce dernier peut en revanche évaluer les coûts directs de l'utilisation d'un nouveau médicament afin de déterminer si le budget de l'hôpital est suffisant pour que ce médicament puisse être inscrit sur la liste des médicaments de l'hôpital (formulaire thérapeutique). La gestion de cette liste doit refléter le jugement des cliniciens sur la pharmacothérapie et peut avoir une influence sur la pratique clinique et les coûts des stratégies thérapeutiques[120].

Le choix des produits à inclure dans le livret thérapeutique s'effectue au regard de certains critères :

- tarifs et flux financiers effectifs (coûts directs/indirects) ;
- perspective de court et moyen termes (2-3 ans) supposant l'environnement tarifaire, réglementaire et des organisations de soins constants ;
- perspective de généralisation du traitement (effets de la substitution thérapeutique, prévisions des parts de marché en cas de situation concurrentielle, coûts évités…) ;
- spécificités des populations recevant effectivement le traitement évalué ;
- bénéfices (selon l'AMM, selon les études cliniques) ;
- rapport bénéfice/risque (étude critique comparative des médicaments d'une classe en terme d'efficacité, de tolérance et d'apport thérapeutique par rapport à un médicament de référence), le rapport coût/efficacité ;
- analyse de minimisation des coûts (pour comparer des médicaments équivalents sur le plan thérapeutique) ;
- facilité d'utilisation (en terme de prescription, de dispensation, de qualité d'administration) ;
- intérêt du produit par rapport aux produits de référence (caractères innovants ou non).

La **duloxétine (Cymbalta®)** est une nouvelle alternative de traitement de la dépression et a été approuvée par le CHUQ pour son addition au formulaire thérapeutique en avril 2008. C'est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (comme la venlafaxine), également commercialisé en France.

Analyse et recommandations (évaluation de la duloxétine pour addition au formulaire du CHUQ) :

« Étant donné les résultats intéressants démontrant l'efficacité et la sécurité de la duloxétine, il est recommandé d'introduire la duloxétine (Cymbalta®) au formulaire du CHUQ. L'indication recommandée pour le CHUQ est le soulagement des symptômes du trouble dépressif majeur. Une évaluation ultérieure sera effectuée si besoin pour l'indication de douleur neuropathique associée à une neuropathie diabétique périphérique. »

La **palipéridone (Invega®)** a été approuvée par la FDA pour le traitement de la schizophrénie en décembre 2006 (et pour le traitement des épisodes maniaques un peu plus tard) et en 2008 par Santé Canada. Cette molécule (9-hydroxyrispéridone) est le métabolite actif de la rispéridone et n'est pas commercialisée en France. Il s'agit d'une forme orale à libération prolongée (XR), à prendre une fois par jour, ce qui est un avantage. Par contre, la palipéridone ne semble pas démontrer une efficacité cliniquement supérieure à la rispéridone et aux autres antipsychotiques. De plus, cette nouvelle molécule est plus onéreuse que les autres. Du fait des bénéfices limités qu'elle semble apporter, l'inclusion de la palipéridone au formulaire du CHUQ a été rejetée en avril 2008.

Palipéridone : Invega[MD]

Évaluation pour addition au formulaire du CHUQ

SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

La palipéridone (Invega[Md]) est un médicament nouvellement approuvé par Santé Canada pour le traitement à court et à long terme de la schizophrénie. Il s'agit de l'un des plus récents antipsychotiques atypiques mis sur le marché.

SECTION 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT : PALIPÉRIDONE, INVEGA[MD]

Doses et formes pharmaceutiques disponibles : Comprimés de 3 mg, 6 mg et 9 mg
Nom du manufacturier : Janssen-Ortho **Classe pharmacologique :** médicament du SNC, antipsychotiques (28:16.08)

SECTION 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES

3.1 Mécanisme d'action

La palipéridone (9-hydroxyrispéridone) est le principal métabolite actif de la rispéridone. La palipéridone, tout comme la rispéridone, est un antagoniste des récepteurs dopaminergique et sérotoninergiques, mais aussi adrénergiques et histaminiques. L'effet antipsychotique serait principalement relié au blocage des récepteurs sérotoninergiques de type 2A (5-HT2A) et dopaminergiques de type 2 (D2). Son mode de libération longue action (système de libération osmotique) se traduit par un minimum de fluctuations entre les pics et creux comparativement à la rispéridone.

3.2 Posologie et administration

3.2.1 Dose adulte

La dose initiale et cible recommandée est de 6 mg une fois par jour le matin. Cette dose peut être ajustée par des augmentations successives de 3mg à des intervalles minimaux de 5 jours jusqu'à un maximum de 12 mg par jour. Dans certains cas, une dose plus faible de 3mg par jour pourrait suffire.

3.2.2 Dose pédiatrique : Non-étudié en pédiatrie et non-approuvé pour cet usage.

3.3 Pharmacocinétique adulte et pédiatrique

Paramètres	Valeurs normales	Valeurs pédiatriques
Biodisponibilité	28%	NA
T ½ élimination (demi-vie d'élimination)	23 hrs	NA
Temps pour atteindre l'équilibre oral	4 à 5 jrs	NA
Liaison protéine plasmatique	74%	NA
Volume distribution	500L	NA
Concentration plasmatique (Pic) *per os* (1mg)	9 ng/L	NA
Concentration plasmatique (creux)	NA	NA
Surface sous la courbe *per os* (1 mg)	187 ng-h/ml	NA
Élimination	80% Rénale, Fécale	NA

3.4 Interactions majeures reconnues

Voie principale d'élimination : excrétion rénale sous forme inchangée

La palipéridone est métabolisée à 30% au foie par le cytochrome P450 2D6. Un métabolisme mineur au CYP3A4 est aussi possible. Peu de données sont disponibles concernant les interactions directes avec la palipéridone. Les données présentées sont souvent tirées de recherches sur les interactions avec la rispéridone et ses métabolites actifs (dont la palipéridone). La palipéridone ne semble pas influencer la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés aux CYP 2D6 et 3A4. Ces isoenzymes jouant un rôle mineur dans son métabolisme, l'utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs de ces cytochromes ne semble pas non plus influencer la pharmacocinétique de la palipéridone. Son utilisation en concomitance avec le triméthoprime, un produit inhibant l'élimination rénale de certains médicaments, n'a pas influencé la pharmacocinétique de la palipéridone. Son effet alpha-bloquant peut induire des hypotensions orthostatiques et des syncopes et l'utilisation avec des antagonistes alpha-1 peut aggraver cet effet.

SECTION 4. EFFICACITÉ CLINIQUE

Trois études semblables ont été conduites sur une période de six semaines pour évaluer l'efficacité de la palipéridone. Ces études incluaient respectivement 618, 605 et 444 patients souffrant de schizophrénie, dont l'âge moyen variait entre 37 et 42 ans. La palipéridone (doses quotidiennes 3-15mg) a été comparée au placebo et à l'olanzapine (10mg). La palipéridone améliorait significativement les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie (mesurés par le score PANSS) ainsi que le fonctionnement social et personnel par rapport au placebo. Par contre, les améliorations psychiatriques évaluées au moyen d'autres échelles étaient semblables entre l'olanzapine et la palipéridone. La proportion de patients répondant au traitement (réduction de 30% du score PANSS) était aussi évaluée. Elle variait de 18-46% pour le placebo, de 40-61% pour la palipéridone et de 34-52% pour l'olanzapine. Aux doses de 6 à 12 mg, l'efficacité de la palipéridone semblait comparable à celle de l'olanzapine à 10mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquemments rapportés avec la palipéridone étaient la tachycardie, les céphalées, la somnolence et l'akathisie. Ces effets étaient comparables à ceux rapportés avec la rispéridone. Des doses de 9mg ou plus de palipéridone étaient cependant associées avec une indicence plus élevée d'effets indésirables, particulièrement des désordres du mouvement.

Kramer et ses collaborateurs ont conduit une étude à plus long terme pour évaluer l'effet de la palipéridone en prévention des rechutes de schizophrénie. L'intervalle sans maladie chez les patients traités avec la palipéridone était comparé à ceux traités avec un placebo. Il a été démontré que les patients recevant la palipéridone avaient un temps sans récurrence significativement plus long que ceux recevant le placebo. Ils étaient aussi significativement moins à risque de subir une aggravation de leurs symptômes psychiatriques. Le suivi de plusieurs tests de laboratoire était aussi effectué. La palipéridone est associée avec des modifications mineures du glucose (-0.1nmol/L), du cholestérol (5mmol/L), des LDL (3mmol/L), des HDL (1.2mmol/L) et du poids (1.8kg).

Schooler et ses collègues ont sélectionnés six études cliniques randomisées avec placebo. La moitié de ses études évaluaient l'efficacité de la rispéridone, l'autre moitié celle de la palipéridone, afin de comparer leur efficacité et leurs sécurité. Les 982 patients impliqués dans l'étude souffraient de schizophrénie, la majorité était caucasiens, avec un âge moyen de 38 ans. Les doses de palipéridone variaient de 6 à 12 mg. Celles de rispéridone variaient de 2 à 6mg par jour, mais les auteurs les ont subdivisés en deux groupes, soit les patients recevant 2 à 4mg par jour et ceux recevant 4 à 6mg par jour. Le but premier de l'étude était de comparer l'efficacité des molécules aux semaines 4 et 6 au moyen du score PANSS. L'amélioration était très similaire entre le groupe palipéridone et le groupe recevant 4 à 6 mg de rispéridone par jour. Par contre, l'amélioration était signification plus importante dans le groupe palipéridone versus celui recevant 2 à 4 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les mêmes que ceux de la rispéridone, soit l'akathisie, l'agitation, l'insomnie, la somnolence et les effets gastro-intestinaux. Les patients du groupe palipéridone ont rapportés moins d'effets indésirables que ceux du groupe rispéridone, toutes doses confondues.

SECTION 5. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

5.1 Effets indésirables sérieux

	Effets indésirables	Fréquence
Système endocrinien	Hyperproloactinémie (incidence supérieure à celle observée avec la rispéridone)	1 à 2 %
	Gain de poids (environ 1,8 kg), effet proportionnel à la dose, mais moins important qu'avec les autres AP2G	6 à 9 %
Systèmes vasculaire et cardiovasculaire	Hypotension orthostatique	2,5 %
	Tachycardie / Bradycardie	6.6 % / 1 % à 10 %
Système nerveux central	Céphalée	13.2 %
	Akathisie	6,5 %
	Troubles extrapyramidaux	10 %
	Somnolence et sédation	4.9 % et 4.2 %

L'akathisie et les troubles extrapyramidaux seraient proportionnels à la dose : incidence de 26% pour les posologies de 9 et 12 mg.

5.2 Précautions et contre-indications

5.2.1 Précautions

Ajustement doses insuffisance rénale : Clairance à la créatinine de 50-80 ml/min : dose uniquotidienne max = 6 mg Clairance à la créat. de 10 à 50 ml/min : dose uniquotidienne max = 3 mg

- Aucun ajustement posologique nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée (mais utilisation non étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère).

- L'utilisation d'antipsychotiques atypiques pour traiter les troubles comportementaux chez les patients âgés déments a été associée à une augmentation de la mortalité et doit être évitée.

- La palipéridone peut provoquer un allongement modeste de l'intervalle QT. Son utilisation en association avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT devrait être monitorée ou évitée. Elle peut aussi abaisser le seuil convulsif et son utilisation concomitante avec des médicaments pouvant abaisser ce seuil peut augmenter le risque de convulsions.

5.2.2 Contre-indications

Éviter d'utiliser la palipéridone chez les patients présentant une hypersensibilité à ce produit ou à la rispéridone.

La palipéridone est une formulation longue action qui ne doit pas être croquée, mâchée ou écrasée.

5.3 Données disponibles dans la grossesse : aucune donnée

5.4 Données disponibles dans l'allaitement : La palipéridone serait excrétée dans le lait maternel, il est conseillé aux patientes de ne pas allaiter.

SECTION 6. DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

Pour une journée de traitement (soit 1 comprimé), le coût d'un comprimé de palipéridone est 3.51$ pour le 3 mg, 5.26$ pour le 6 mg et 7.02$ pour le 9 mg. Selon l'évaluation ayant été faite lors de la demande d'évaluation pour l'ajout au formulaire, le nombre potentiel de patient du CHUQ pouvant bénéficier de la palipéridone est négligeable vu les autres options maintenant disponibles. En effet, les coûts d'un traitement avec la rispéridone générique, à une dose moyenne de 6 mg par jour s'élève à 0.22 $ par jour.

SECTION 7. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Le profil d'effets indésirables semble favoriser la palipéridone à faibles doses par rapport à la rispéridone, à l'exception de l'hyperprolactinémie. Par contre, cet avantage semble s'amenuiser avec l'augmentation des doses. La disponibilité de la molécule en formulation longue action pourrait permettre de diminuer les fluctuations de pics et creux et d'améliorer l'observance médicamenteuse au traitement antipsychotique. Cependant, à doses équivalentes, la palipéridone ne semble pas démontrer une efficacité cliniquement supérieure à la rispéridone et aux autres antipsychotiques. Son coût est aussi très important en comparaison à la rispéridone pour laquelle une formule générique est maintenant disponible à moindre coût. Vu les bénéfices limités qu'elle semble apporter par rapport aux autres antipsychotiques disponibles, il n'est actuellement pas recommandé d'ajouter la palipéridone au formulaire du CHUQ.

Auteur : Mylene Malenfant, résidente en pharmacie
Réviseur : Julie Sarrazin, pharmacienne
Titre du document : Palipéridone, évaluation pour addition au formulaire du CHUQ
Version du : 13 avril 2008

SECTION 8. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Dolder C., Nelson M., Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia. Am J Health-Syst Pharm 2008, Volume 65, Mar 1, Pages 403-12
2. http://www.ramq.gouv.qc.ca/index.shtml. Liste des médicaments de la RAMQ. [en ligne] Consulté le 10 avril 2008.
3. Monographie CPS 2008. [en ligne] Consulté le 20 mars 2008.
4. Micromedex – Drugdex® Evaluations. Paliperidone [en ligne] Consulté le 20 mars 2008.
5. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B et coll. Absorption, metabolism and excretion of Paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. Drug Metab Dispos 2008, volume 36 (4) : 769-79
6. Kramer M, Simpson G, Maciulis V et coll. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. Journal of clinical psychopharmacology 2007. Volume 27 (1): 6-13
7. Davidson M, Emsley R, Kramer M et coll. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets: results of a 6 week, randomized, placebo-controlled study. Schizophrenia research 2007. 93: 117-30
8. Marder S.R, Kramer M, Ford L et coll. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6 week, randomized, placebo-controlled study. Biol. psychiatry 2007. 62: 1363-70.

ARIXTRA® fondaparinux / LOVENOX® enoxaparine / FRAXODI® nadroparine / PRADAXA® dabigatran etexilate mesylate

Spécialités	ARIXTRA® fondaparinux SC	LOVENOX® enoxaparine SC	FRAXODI® nadroparine SC	PRADAXA® dabigatran etexilate (gélules VO)
Dosages	1,5mg : réservé à l'insuffisant rénal 2,5mg --> en préventif 5mg ; 7,5mg ; 10mg --> en curatif en fonction du poids	2 000 UI ; 4 000 UI --> en préventif 6 000 UI ; 8 000 UI et 10 000 UI --> en curatif en fonction du poids	11 400 UI ; 15 200 UI et 19 000 UI --> en curatif en fonction du poids	110 mg : pour la plupart des patients 75 mg : insuffisance rénale modérée, patients > 75 ans, patients traités par amiodarone
Indications et posologies chez l'adulte (AMM)	Ttt préventif: 2,5mg **1/j** - TVP en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur - TVP en chirurgie abdominale chez patient à risque - Patient à haut risque alité pour une affection médicale aiguë	Ttt préventif : **1/j** - Patient à haut risque alité pour une affection médicale aiguë - MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé 2 000 UI/j si risque moyen ; 4 000 UI/j si risque élevé		Ttt préventif : **1/j** - Après chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) : Jour de l'intervention : 1 gélule, 1 à 4 h après l'intervention chirurgicale Jours suivants : 2 gélules en 1 seule prise pdt 10 j (PTG) ou 28 à 35j (PTH)
	Ttt curatif : **1/j** -TVP aiguë **et** EP aiguë : 1/j (5 à 10 mg/j) - Angor instable et IDM avec ou sans sus décalage ST : 2,5mg/j	Ttt curatif : **2/j** - TVP aiguë **avec ou sans** EP aiguë : 100 UI/kg - Angor instable et IDM sans onde Q à la phase aiguë : 100 UI/kg - Hémodialyse rénale : 50 à 100 UI/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse	Ttt curatif : **1/j** - TVP aiguë : 170 UI/kg	
Effets indésirables	Accidents hémorragiques, **TIH exceptionnelle**	Hémorragies, TIH rare	Hémorragies, TIH rare	Saignement, risque hémorragique
	Anémie, purpura, anomalies du bilan hépatique, rash cutanés, oedèmes périphériques Exceptionnel : Hématome au point d'injection, réactions allergiques ou nécrose locale précédée de purpura ou érythème douloureux ou thrombocytose imposant l'arrêt			
	Vertiges, céphalées, hypotension, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsies, constipation, diarrhée	Risque ostéoporose si ttt prolongé Quelques cas d'hyperkaliémie		
Précautions d'emploi	Ttt préventif et curatif : **Pas de surveillance des plaquettes**	Ttt préventif : Numération plaquettes avant ttt puis régulièrement Ttt curatif : - Numération plaquettaire avant ttt puis 2 fois par semaine - Activité anti Xa si situations à risque de surdosage ou hémorragie inexpliquée		Pas de surveillance biologique obligatoire.
	Prudence chez le sujet âgé ou de moins de 50kg ou présentant une insuffisance rénale (Cl < 50ml/min) et en cas de troubles congénitaux ou acquis de la coagulation, ulcère en poussée, hémorragie intracrânienne, suites d'intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne, ophtalmique			
	Grossesse et allaitement : déconseillé	Grossesse : déconseillé au 1er trimestre		Grossesse et allaitement déconseillé (pas de données)
Interactions médicamenteuses	Déconseillé : AINS, Aspirine et salicylés, clopidogrel, ticlopidine Précaution : AVK, Corticoïdes, Dextran, thrombolytiques			
				Amiodarone : réduire posologie Pradaxa à 175 mg/j Verapamil, clarithromycine, rifampicine : prudence
Contre - Indications	Injection intramusculaire, ponction et injection intra articulaire ou artérielle, Infiltration sympathique, Insuffisance rénale sévère			Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique, quinidine, hypersensibilité à l'un des constituants
	Autres anticoagulants	Antécédents de TIH		
SMR	important / insuffisant pour la forme 1,5mg/ml	important		important
ASMR	niveau IV	niveau V		niveau V
Prix	2,5mg : 0,50€/unité 5/7,5/10mg : 1,60€/unité	2000/4000 UI : 1,10€/unité 6000/8000/10000 UI : 1,20€/unité	11400/15200/19000 UI : 2,00€/unité	1 gélule 75mg ou 100mg = 2,69€ TTC (prix ville)
Comparaison	**Pas d'antidote**	Antidote : sulfate de protamine		Pas d'antidote à ce jour
	Administration **1/j en préventif et en curatif**	Administration **1/j** en préventif et **2/j** en curatif	**1/j** en curatif	**1/j en préventif**
	Demi-vie de **17h**	Demi-vie de **4 à 7h**		Demi-vie de **14 à 17h**
	Pas de surveillance plaquettaire.	**Surveillance plaquettaire avant ttt puis 2 fois par semaine en curatif**		**Pas** de surveillance plaquettaire.
	TIH exceptionnelle Signalement d'accidents hémorragiques liés à une utilisation hors AMM ou avec précautions insuffisantes.			

2.3.3. REVUE D'UTILISATION D'UN MÉDICAMENT (RUM)

Une Revue d'Utilisation d'un Médicament ou d'une classe de médicaments (RUM) est une étude qui permet d'évaluer l'aspect quantitatif et qualitatif de l'utilisation d'un médicament. La RUM est aussi un processus d'évaluation de la qualité dans les centres hospitaliers[23]. Elle permet de comparer l'utilisation locale du médicament (suite à un audit ou une analyse descriptive) à des critères objectifs d'utilisation optimale[27], basés sur une revue de la littérature scientifique et sur les indications officielles (évaluation systématique des données probantes sur les médicaments, attribution de niveaux d'évidence scientifique). Si un traitement est jugé inapproprié, des interventions seront nécessaires au niveau des prescripteurs ou du patient pour améliorer l'utilisation de certaines classes thérapeutiques et optimiser le traitement. La RUM émettra des recommandations concernant un médicament donné, en accord avec les informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Elle permet de revoir l'utilisation des médicaments dans les établissements et d'élaborer, à partir d'une enquête rétrospective ou prospective, des critères d'utilisation optimale[23] (formulation d'une règle d'utilisation).

Exemple CHUQ : Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM)[23]

Au Québec, il existe, depuis janvier 2004, un programme d'évaluation de l'utilisation des médicaments, appelé Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments, commun aux 5 hôpitaux universitaires de la province :

- Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM)
- Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
- Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)
- Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
- Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ).

Le but des études d'évaluation de l'utilisation des médicaments est de promouvoir un traitement médicamenteux optimal répondant aux normes de soins en vigueur. Leurs objectifs complémentaires peuvent comprendre :

- l'élaboration de directives (critères) pour une consommation appropriée des médicaments,
- l'évaluation de l'efficacité du traitement médicamenteux,
- le renforcement des responsabilités dans le processus d'utilisation des médicaments,
- le contrôle des coûts pharmaceutiques,
- l'identification de domaines dans lesquels une formation des agents de santé serait nécessaire,
- la prévention des problèmes liés au traitement médicamenteux : utilisation incorrecte/inappropriée (indication, dose, administration), choix incorrect de certains médicaments (médicaments hors formulaire, sous-utilisation de certains médicaments, sur-utilisation d'un médicament plus coûteux lorsqu'un équivalent moins cher est disponible)…

Dans le cadre de leur participation à des évaluations des thérapeutiques ou à des revues d'utilisation des médicaments, les pharmaciens membres du PGTM évaluent l'impact des stratégies de traitement avant et après diffusion des recommandations. L'éventail des activités peut être très large ou au contraire ne porter que sur un seul aspect du traitement, et dépendra du type de problème identifié. Après avoir présenté les informations, les membres du PGTM devront tirer des conclusions sur les différences entre les résultats attendus et les résultats réels. Ils devront décider des mesures à prendre. Les recommandations comprendront des étapes spécifiques pour corriger tout problème d'utilisation des médicaments révélé par l'étude. Les interventions destinées à améliorer l'usage des médicaments doivent prévoir un retour d'information aux prescripteurs et engendrer :

- l'éducation des prescripteurs, la mise en œuvre de restrictions de prescription,
- la modification du formulaire thérapeutique de l'établissement et/ou des directives thérapeutiques standard,
- la mise en route d'une autre étude d'évaluation de l'utilisation des médicaments.

Un de mes porjets de stage au CHUQ fut intitulé « Assistance de recherche au programme de gestion thérapeutique des médicaments ». J'ai participé à la réalisation de deux RUM (une sur le pantoprazole par voie intraveineuse et une sur les antifongiques). Les étudiants en pharmacie participent à la collecte des données (recueil sur un formulaire papier à partir des dossiers des patients consultés aux archives), ainsi qu'à leur saisie dans une base de données informatique (utilisation du logiciel Access®). Des données démographiques (âge, sexe...), cliniques (diagnostic, données de laboratoire...) et des données sur l'utilisation du médicament (dose, intervalle, durée du traitement, voie d'administration, effets indésirables...) peuvent faire partie des informations réunies.

PLAN D'ÉLABORATION D'UNE REVUE D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS (RUM)

1. PRÉPARATION DE L'ÉTUDE
2. ÉLABORATION DE CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION
3. PROTOCOLE
   - 3.1. Recherche de la littérature
   - 3.2. Evaluation de la documentation
   - 3.3. Rédaction des critères d'évaluation de l'utilisation
   - 3.4. Révision et version officielle
4. COLLECTE DES DONNÉES
5. ANALYSE DES DONNÉES
6. RESULTATS ET SUIVI

2.3.4. DÉCLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATÉRIOVIGILANCE

La pharmacovigilance comprend plusieurs étapes dans lesquelles le pharmacien à un rôle à jouer : détection, évaluation, documentation et diffusion des effets indésirables des médicaments.

Tableau 16 - Comparaison des systèmes de déclaration des effets indésirables médicamenteux (EIM) France-Canada[50,122,123]

Critères	France	Canada
Organismes	**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)**	**Santé Canada**
Programme de gestion des EIM	Programme de pharmacovigilance	Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Champ d'application de la pharmaco-vigilance (PV)	Spécialités pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) ou d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) dont : - médicaments immunologiques : allergènes, vaccins, toxines, sérums, - produits de thérapie cellulaire ayant une AMM, - produits de thérapie génique, - médicaments radiopharmaceutiques, - produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac, - médicaments stables dérivés du sang, - insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, - médicaments homéopathiques, - préparations magistrales, hospitalières, officinales, produits officinaux divisés.	Médicaments et produits de santé suivants : - produits sur ordonnance ou en vente libre, - produits biologiques (y compris les produits de fractionnement du sang, ainsi que les vaccins thérapeutiques et diagnostiques), - produits de santé naturels, - produits radiopharmaceutiques.
Année de mise en place du système	1976	1965
Site internet	http://www.afssap.fr[50]	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-fra.php[122]
Organisation du réseau de PV	1 centre national et 31 centres régionaux (CRPV)	1 centre national et 7 centres régionaux
Formulaire de notification	Cerfa 10011*1	SC/HC 4016 - 02/05
Personnes autorisées à notifier	Obligation pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Mais tout autre professionnel de santé peut aussi notifier.	Tous professionnels de la santé et les patients sur une base volontaire. Déclaration obligatoire pour les détenteurs d'une autorisation de mise en marché.
Obligation de notification pour les professionn. de santé	Oui Notification des effets indésirables graves ou inattendus d'un médicament	Non Notification sur une base volontaire mais l'instauration d'un système de déclaration obligatoire des effets indésirables graves est à l'étude
Retour d'information donné par l'autorité	Organisation de formations par les centres régionaux, publication d'articles et du Bulletin des vigilances	Bulletin canadien des effets indésirables publié par Santé Canada
Consultation en ligne des données de PV	Non	Oui Banque de données MedEffet[122]
Consultation en ligne des alertes	Oui	Oui
Systèmes complémentaires (vigilances sanitaires)	- Dispositifs médicaux (matériovigilance) - Produits sanguins labiles (hémovigilance) - Produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, produits de santé, autres que les médicaments, qui en dérivent, dispositifs médicaux qui incorporent ces mêmes éléments et produits, produits thérapeutiques annexes (biovigilance) - Toxicovigilance - Pharmacodépendance - Réactifs de laboratoire, dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (réactovigilance)	- Dispositifs médicaux - Toxicovigilance

Une déclaration de pharmacovigilance peut contribuer à :

- identifier des effets indésirables graves ou rares, ou qui n'avaient pas été observés auparavant ;
- modifier les renseignements sur l'innocuité d'un produit (modifications des RCP, des notices) ou appliquer d'autres mesures réglementaires (restrictions d'utilisation voire arrêt de commercialisation du médicament concerné[50]) ;
- enrichir les données nationales et internationales sur les avantages, les risques ou l'efficacité des produits de santé ;
- augmenter les connaissances sur l'innocuité des produits de santé, ce qui bénéficie à tous les patients.

Citons par exemple le retrait de l'amineptine (Survector®, risque de pharmacodépendance et d'acné macrokystique) en 1999, de la tacrine (Cognex®, toxicité hépatique) et du véralipride (Agréal®) en 2007. Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence Européenne des Médicaments (EMEA) a conclu à un rapport bénéfice-risque défavorable d'Agréal®, un neuroleptique indiqué dans le traitement des bouffées vasomotrices invalidantes associées à la ménopause. Il a recommandé le retrait de l'AMM d'Agréal® en Europe, à cause de son efficacité limité et de son profil de risque : syndromes extrapyramidaux (dyskinésies tardives irréversibles), troubles psychiatriques (états dépressifs, anxiété). Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) réalise des enquêtes sur le potentiel d'abus/dépendance et participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie : entre 1989 et 2004, une enquête de pharmacovigilance a permis d'identifier 141 cas de pharmacodépendance avec la tianeptine (Stablon®), chimiquement proche de l'amineptine. En conséquence, les laboratoires Servier ont jugé nécessaire de modifier le RCP et la notice de Stablon® (importance du respect de la posologie et de la durée du traitement, surveillance particulière des sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool).

Exemple CPN : Pharmacovigilance au Canada

Les déclarations d'effets indésirables sont soumises directement à Santé Canada par les professionnels de la santé et les consommateurs sur une base volontaire. L'information recueillie par le programme est disponible dans la Base de données en ligne de Canada Vigilance[122]. La production d'une déclaration peut se faire en ligne, par téléphone ou en soumettant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance par télécopieur ou par la poste. Les déclarations sont actuellement recueillies par les centres régionaux de notification des effets indésirables, de même que par le Bureau national (Ottawa). Ces déclarations sont par la suite traitées et analysées en profondeur au Bureau national.

Jean-François Bussières, pharmacien clinicien à Montréal, présente une démarche active permettant l'intégration de la pharmacovigilance à la pratique clinique en centre hospitalier[123]. Le concept développé comporte trois volets : la détection, la documentation et le retour d'informations. Jean-François Bussières distingue deux modes de pharmacovigilance[123] :

- un mode passif où le pharmacien intervient surtout dans la documentation et la diffusion,
- un mode actif où un pharmacien coordonnateur de pharmacovigilance est impliqué dans toutes les étapes qui concernent la pharmacovigilance et effectue de la surveillance active (tournée quotidienne sur les unités de soins ciblées, rapports quotidiens de certains médicaments et de de tests de laboratoire cibles suggérant la survenue d'un effet indésirable).

Rôle du coordonnateur de pharmacovigilance en collaboration avec le pharmacien et l'équipe traitante[123] :

- Compléter la fiche synthèse papier incluant les données requises aux fins réglementaires et les données requises complémentaires pour fins cliniques.
- Revue de la documentation incluant Pubmed, banques de données des systèmes réglementaires, contacts avec les fabricants.
- Analyse et imputabilité selon l'algorithme retenu incluant discussion avec les cliniciens (annexe 13 : Algorithme de Naranjo).
- Obtention du consentement au patient pour publication potentielle.
- Déclaration à Santé Canada → Santé Canada avise le fabricant.
- Archivage de la documentation pertinente.
- Suivi auprès des pharmaciens présents dans les différentes équipes de soins.
- Diffusion de l'information concernant les effets indésirables médicamenteux (courriers électroniques, modules d'enseignement, rédaction de cas rapportés à des fins de publication…).

Le sous-comité de pharmacovigilance fait le point périodiquement et détermine les suivis requis au sein de l'établissement (par exemple profil de signaux, révision de cas, discussion sur le contenu de la liste médicament, identification d'activités d'enseignement et de recherche pertinentes...).

Exemple CPN : Logigrammes du signalement des vigilances sanitaires au CPN

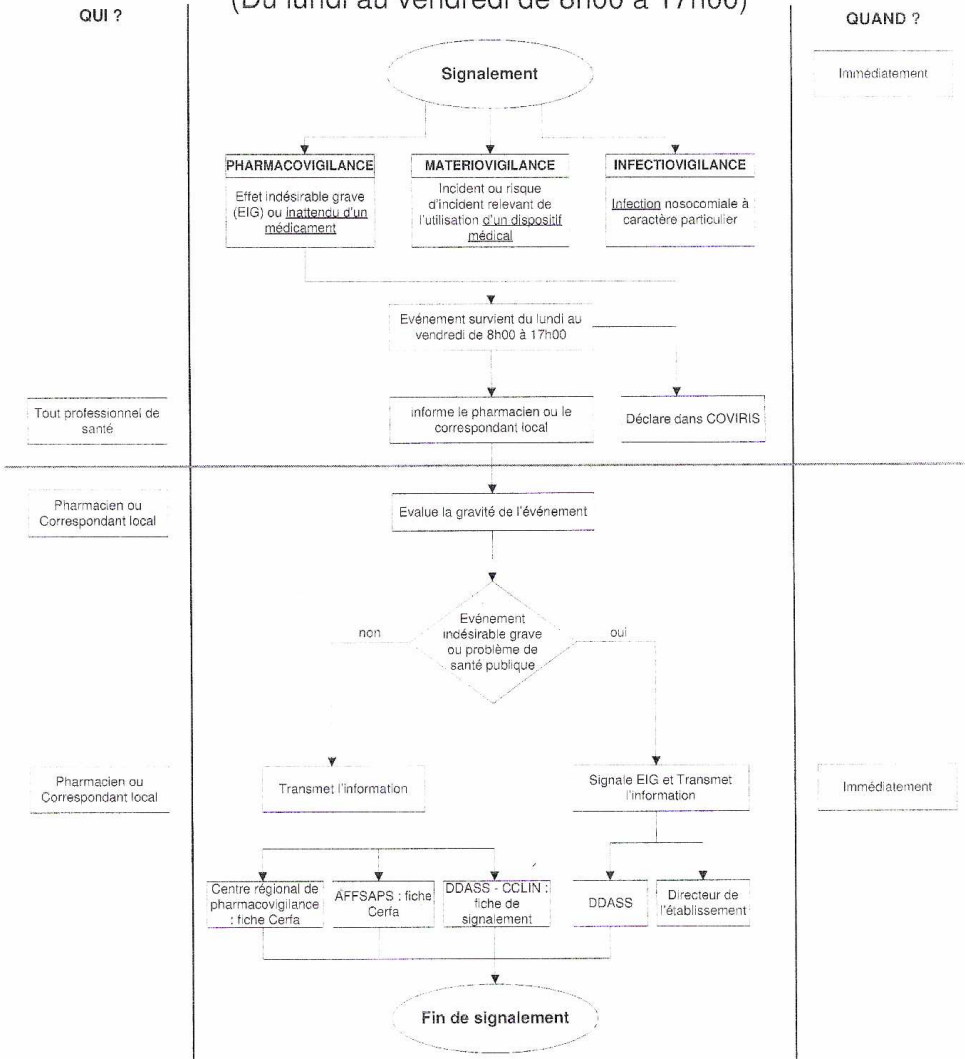
Selon le mode passif de pharmacovigilance (celui le plus utilisé en France), l'équipe traitante réalise la détection d'effets indésirables en présence d'un symptôme (mention par le patient ou observation par le clinicien). Souvent, avant un signalement de pharmacovigilance, les médecins remplissent une fiche de demande de renseignements qu'ils adressent aux pharmaciens. Ces derniers effectuent des recherches documentaires pour y répondre et contactent le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Le CRPV envoie des documents aux pharmaciens hospitaliers. Selon le cas, après analyse de l'imputabilité, une notification de pharmacovigilance (annexe 12) sera remplie par le déclarant et envoyée au CRPV (qui l'évalue et l'enregistre, puis la transmet à l'AFSSAPS) ou directement à l'AFSSAPS.

Le retour d'informations régulier aux équipes médicales et soignantes est un élément de la réussite de la surveillance. Des mesures sont prises dans un but de prévention afin d'éviter que ne se reproduise un événement indésirable :

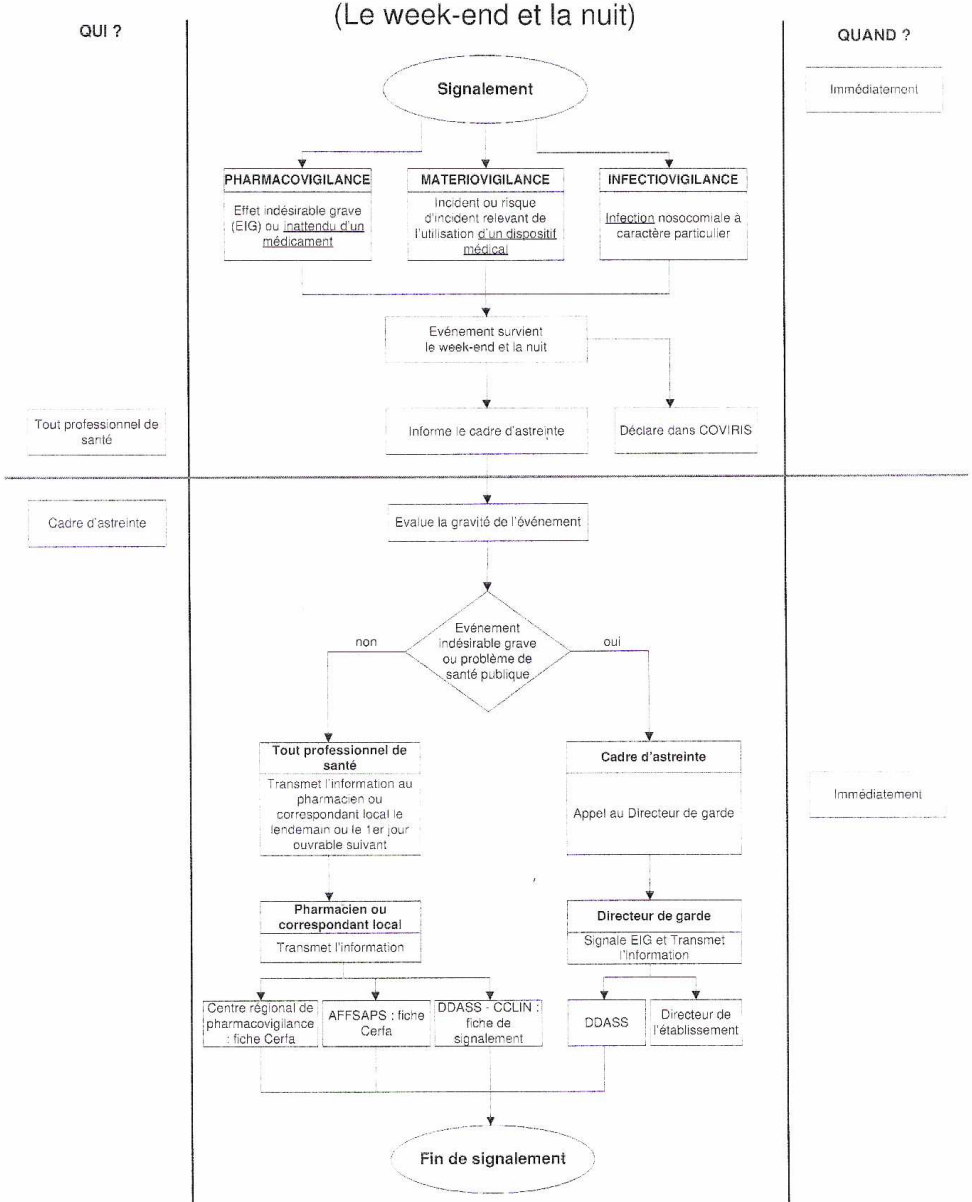
- des mesures immédiates et locales à la suite d'un incident dans l'établissement,
- des mesures réglementaires et nationales (fiches d'alerte de pharmacovigilance, annexe 12),
- la diffusion de l'information concernant les effets indésirables observés : envoi de courriers électroniques, rédaction de bulletins d'information par les pharmaciens.

Une procédure vise à préciser l'organisation des vigilances sanitaires au CPN et les modalités de signalement. Un extrait de cette procédure figure ci-après et présente les logigrammes du signalement des vigilances, validés par la Sous-Commission Qualité, Gestion des risques et Vigilances du 23 mai 2008.

Procédure de signalement des vigilances sanitaires
(Du lundi au vendredi de 8h00 à 17h00)



Procédure de signalement des vigilances sanitaires
(Le week-end et la nuit)



ANTIPSYCHOTIQUES ET TROUBLES CARDIAQUES

Le rapport bénéfice-risque de certains antipsychotiques a été réévalué sur la base de l'ensemble des données internationales de pharmacovigilance et n'est plus considéré comme positif en raison de la fréquente survenue d'effets indésirables cardiaques (torsades de pointe, troubles du rythme potentiellement mortels) : arrêt de commercialisation de la thioridazine (Melleril® en France, Mellaril® en Amérique du Nord) en 2005 et du dropéridol (Droleptan®) en 2001[50]. Le dropéridol reste commercialisé sous forme injectable (usage hospitalier, surtout utilisée dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires et en prévention des nausées et vomissements induits par les morphiniques administrés en analgésie, en post-opératoire). Le sertindole[124] et la ziprasidone[56,125], antipsychotiques non commercialisés en France, ne doivent pas être utilisées en première intention du fait de l'allongement de l'espace QT plus important qu'avec d'autres antipsychotiques. À cause de ce risque, le laboratoire Lundbeck décida de suspendre la commercialisation du sertindole en 1998[125]. Suite à une étude de post-commercialisation cette suspension fut levée en 2002 car aucune augementation de la mortalité n'a été observée[126]. Mais la Commission européenne impose depuis 2005 des restrictions d'usage (ECG obligatoire). Outres les troubles du rythme cardiaque, les antipsychotiques peuvent entraîner des cardiomyopathies et peuvent modifier des paramètres considérés comme des facteurs de risques cardiovasculaires (surtout avec les AP2G : prise de poids, dyslipidémies, troubles de la régulation du glucose). Tant en France qu'au Canada, des notifications de pharmacovigilance concernant une cardiomyopathie sous clozapine ont été enregistrées.

Exemple CPN : Cardiomyopathie sous clozapine

Demande de renseignements (le 01/10/2008) :

Question : Cardiomyopathie chez un patient sous clozapine. Documentation ? Proposition d'un autre AP2G ?

Réponse : documentation (en provenance du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy) et conclusion du pharmacien : « Il est en effet mentionné que la Clozapine est l'antipsychotique le plus souvent impliqué dans la survenue de myocardites et de cardiomyopathies. La rispéridone a été impliquée dans la survenue de ces effets indésirables et l'olanzapine est moins souvent à l'origine de ces effets cardiovasculaires. »

Sources :

LLORCA PM, PERE JJ. LEPONEX 10 ans après – Une revue clinique. L'encéphale, 2004 : 474-91 : « Une mortalité cardio-vasculaire plus élevée sous clozapine que sous les autres neuroleptiques […] a été évoquée. L'existence de complications thromboemboliques sous clozapine est l'hypothèse la plus souvent avancée. Autre hypothèse, une incidence plus élevée de myocardites et de cardiomyopathies, durant les premières semaines de traitement, est suggérée par une analyse des cas de mort subite et de cardiomyopathies rapportés au département de pharmacovigilance des autorités australiennes. »

CORRUBLE E. Effets cardio-vasculaires des antipsychotiques : Synthèse pour le clinicien. L'encéphale, 2007, (Suppl 1) : S27-S30 : « 80 % des myocardites induites par la clozapine surviennent dans les six premières semaines de traitement avec un pourcentage de mortalité élevé : 40 %. »

GURY Ch, COUSIN Fr. Comparaison des antipsychotiques de seconde génération en termes de sécurité cardiovasculaire. L'information psychiatrique, 2002, n°9 : « Quelques cas de myocardites ont été décrits lors de l'utilisation de la clozapine (mention d'AMM, Vidal) dont certains ayant eu une issue fatale. Cet effet indésirable n'a pas été rapporté avec les trois autres AP2G. »[104]

Signalement de pharmacovigilance :

Apparition d'une cardiomyopathie chez un patient schizophrène de 36 ans traité par clozapine 800 mg/jour (début : avant 2003).
Autres médicaments : Tercian® 300 mg/jour et alprazolam 1,5 mg/jour (depuis septembre 2008).
Découverte d'examen en septembre 2008, sans symptomatologie cardiaque d'appel (tachycardie sinusale à 101 battements par minute à l'ECG).

Compte-rendu du cardiologue :

« A l'auscultation : tachycardie avec B3.
Bloc de branche gauche complet à l'ECG.
Echographie : cardiomyopathie hypokinétique très dilatée avec un diamètre T diastolique ventriculaire gauche calculé à 80 mm, un diamètre télésystolique à 73 mm. La fraction d'éjection est calculée à 25 %.

Au total : insuffisance cardiaque de grade 2 sans hypertension pulmonaire.

Sur le plan pratique, il y a une contre-indication évidente à la pratique des activités sportives et il faut bilanter cette cardiomyopathie dilatée, une hospitalisation en milieu spécialisé s'impose.

Du point de vue thérapeutique, je propose de démarrer d'emblée un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion : Triatec® 2,5 mg. Nous augmenterons progressivement la posologie par palier de 2,5 mg jusqu'à 10 mg par jour sur une période de 1 mois. »

Avis oral du cardiologue : arrêt de la clozapine (progressif).

Exemple CHUQ : Cardiomyopathie dilatée associée à la prise de clozapine[127]

(extrait d'un article paru dans Québec Pharmacie)

Un cas de pharmacovigilance concernant une cardiomyopathie associée à la prise de clozapine a été publié dans la revue Québec Pharmacie en 2008. On trouvera ci-dessous la partie de l'article qui aborde la discussion et le traitement de ce type de cas.

En plus des effets cardiovasculaires couramment associés à la clozapine, tels que l'hypotension et la tachycardie, ce médicament a un potentiel d'effet cardiaque sérieux et même mortel. Des cas de myocardite et de cardiomyopathie dilatée ont été rapportés et le lien de causalité entre la clozapine et ces effets est plus fort qu'avec tout autre antipsychotique utilisé[1-4]. Bien que certains symptômes puissent se ressembler dans ces deux pathologies, leur présentation est habituellement fort différente. La myocardite se présente tôt après l'administration du médicament alors que la cardiomyopathie se manifeste beaucoup plus tard et résulte d'une insuffisance cardiaque progressive, voire chronique[2]. Selon l'organisme de surveillance international des effets indésirables aux médicaments, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 436 cas de myocardite associée à la clozapine ont été rapportés en 2007[5]. L'incidence de cet effet indésirable n'est pas très bien connue, mais certains auteurs mentionnent qu'elle serait d'environ 0,03 % à 0,19 %[4]. La myocardite se manifeste rapidement après le début de traitement, habituellement dans les 28 premiers jours[2,6]. Les manifestations de début sont souvent non spécifiques, telles que tachycardie, dyspnée, fièvre, douleur thoracique, toux sèche et symptômes pseudogrippaux[4,7], mais elles peuvent représenter l'ensemble des symptômes d'insuffisance cardiaque. Des rougeurs ont aussi été observées[4]. En général, la dose de clozapine se situe dans l'intervalle thérapeutique, mais l'implication d'une escalade rapide des doses n'est pas claire[6]. La myocardite pouvant être fulminante, le pourcentage de mortalité pourrait être aussi élevé que 25 % à 50 %[2,4]. Chez les patients qui survivent, on note une amélioration progressive des symptômes à l'arrêt définitif de la clozapine[2]. La physiopathologie de cette réaction n'est pas connue, mais elle semble ressembler davantage aux réactions d'hypersensibilité de type I[2]. D'ailleurs, le tiers des patients auront une hyperéosinophilie sanguine et la moitié d'entre eux auront des infiltrats hyper-éosinophiliques du myocarde à l'autopsie[2,8]. D'autres hypothèses ont aussi été avancées[2]. L'apparition d'une cardiomyopathie chronique avec utilisation à long terme de la clozapine semble moins souvent rapportée, peut-être en raison de son aspect moins fulgurant et d'une possible sous-déclaration. L'organisme de surveillance (OMS) a enregistré la déclaration de 232 cas de cardiomyopathie en 2002, mais il n'a pas publié le nombre de déclarations depuis[9]. Certains auteurs estiment l'incidence de cardiomyopathie associée à la clozapine à environ 51,5 cas par 100 000 traitements-année[4]. Les signes et les symptômes d'une cardiomyopathie à la clozapine sont les mêmes que ceux d'une insuffisance cardiaque congestive, soit la dyspnée, l'orthopnée, la dyspnée paroxystique nocturne, la tachycardie, l'œdème périphérique, le reflux hépato-jugulaire et d'autres[10]. Le temps médian pour l'apparition d'une cardiomyopathie est d'environ neuf mois[2,4]. Elle peut se présenter jusqu'à sept ans après le début du traitement[2]. Le mécanisme responsable serait semblable à celui qui est impliqué dans les cardiomyopathies associées aux anthracyclines, soit une atteinte des myocytes par les radicaux libres[2]. Ce mécanisme semble être davantage en lien avec une toxicité directe de la clozapine sur le muscle cardiaque plutôt qu'avec une hypersensibilité, comme dans le cas des myocardites. Il se pourrait toutefois qu'une myocardite subclinique, qui serait d'abord passée inaperçue, puisse progresser vers une cardiomyopathie dilatée[2]. Le **tableau A** présente les médicaments qui ont été associés à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche. Parmi la médication psychotrope, c'est la clozapine qui a le plus fort lien de causalité avec la cardiomyopathie[2,3], les antidépresseurs tricycliques et la carbamazépine ayant surtout été incriminés lors de surdosages[2]. Quant aux autres antipsychotiques atypiques, bien que quelques cas aient déjà été décrits[2], il n'est pas encore certain que ces médicaments puissent causer directement cet effet puisque plusieurs autres causes sont souvent possibles et difficiles à exclure. En effet, les causes de cardiomyopathie sont multiples.

Outre les étiologies médicamenteuses, la cardiomyopathie dilatée peut être d'origine ischémique, infectieuse (virale, bactérienne, fongique...), toxique (alcool, cocaïne, amphétamine...), électrolytique (hypocalcémie, hypophosphatémie, urémie), nutritionnelle (déficience), rhumatologique (lupus…), endocrinologique (diabète, trouble de la thyroïde...), sans oublier d'autres causes diverses (post-partum, apnée du sommeil, post radiothérapie...).

Traitement

Les cliniciens doivent rester vigilants quand il s'agit de détecter ces effets cardiovasculaires rares. La tachycardie peut se présenter chez jusqu'à 25 % des patients traités par la clozapine, particulièrement en début de traitement[12]. Par contre, une tachycardie persistante associée à d'autres symptômes, telles palpitations, fièvre, douleurs thoraciques et dyspnée, doit être prise au sérieux et le patient étroitement surveillé afin d'éliminer une myocardite. Lorsque le patient est traité depuis plusieurs mois, la présence de tachycardie associée à de la dyspnée, de la toux ou de l'oedème devrait éveiller les soupçons quant à la possibilité de cardiomyopathie. Le patient devrait alors être orienté promptement pour une évaluation en cardiologie. Dès qu'il y a un diagnostic de myocardite ou de cardiomyopathie, on doit cesser définitivement la clozapine[1,10.] Dans le cas de myocardite, un traitement par des corticostéroïdes peut être instauré compte tenu de l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité[8,13], mais cette pratique ne fait pas l'unanimité[4]. Un traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque par l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), de bêtabloquants et d'un diurétique peut être ajouté à court terme. Dans les cas de cardiomyopathie dilatée à la clozapine, le traitement conventionne[1] de l'insuffisance cardiaque doit aussi être instauré tout comme dans les cas de cardiomyopathies aux anthracyclines puisque le mécanisme causa[1] serait semblable[2]. Il y aura donc ajout de diurétiques, d'IECA, d'inhibiteur de l'aldostérone (spironolactone) et de bêtabloquants, ces derniers apportant possiblement le plus de bénéfices[2,4]. Une détection précoce, l'arrêt de la clozapine et l'instauration d'un traitement constituent la base du traitement et ces mesures améliorent le pronostic[1]. Pour ce qui est de l'aspect psychiatrique, les autres antipsychotiques peuvent être utilisés bien que leur efficacité risque malheureusement de ne pas être comparable à celle de la clozapine.

Tableau A – Médicaments associés à un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique[2,11]

- Agents cytotoxiques
  - Anthracyclines
  - Cyclophosphamide
  - Trastuzumab
- Antipsychotiques
  - Clozapine
  - Antipsychotiques atypiques
- Antirétroviraux
  - Zidovudine
  - Didanosine
  - Zalcitabine
- Carbamazépine
- Antidépresseurs tricycliques
- Chloroquine
- Hydroxychloroquine
- Interféron-α
- Interleukine-2
- Antagonistes TNFα

1. Roh S, Ahn DH, Nam JH et coll. Cardiomyopathy associated with clozapine. Exp Clin Psychopharmacol 2006; 14: 94-8.
2. Murphy CA, Dargie HJ. Drug-induced cardiovascular disorders. Drug Safety 2007; 30 :783-804.
3. Coulter DM, Bate A, Meyboom RH et coll. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. BMJ 2001; 322(7296): 1207-9.
4. Reinders J, Parsonage W, Lange D et coll. Clozapine- related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. Aust N Z J Psychiatry 2004; 38: 915-22.
5. Anon. Clozapine, reports of myocarditis. WHO pharmaceuticals newsletter 2007; 3:1-8.
6. Haas SJ, Hill R, Krum H et coll. Clozapine-associated myocarditis. Drug Safety 2007; 30: 47-57.
7. Carvajal R. Clozapine. In: Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Amsterdam:Elsevier, 2006: 823-41.
8. Pieroni M, Cavallaro R, Chimenti C et coll. Clozapine- induced hypersensitivity myocarditis. Chest 2004; 126: 1703-5.
9. Anon. Clozapine, close monitoring for cardiac events emphasized. WHO pharmaceuticals newsletter 2002; 4: 1-19
10. Micromedex Healthcare Series. Clozapine-cardiovascular adverse reactions. [En ligne. Page consultée le 14 août 2008.] www.thomsonhc.com
11. Causes of dilated cardiomyopathy. Sur le site UpToDate. En ligne. Page consultée le 27 mars 2008.
12. CSM/MCA . Clozapine and cardiac safety: updated advice for prescribers. Current Problems in Pharmacovigilance 2002; 28: 8.
13. Tanner MA, Culling W. Clozapine associated dilated cardiomyopathy. Postgrad Med J 2003; 79 : 412-3.

ANTIPSYCHOTIQUES ET HYPERPROLACTINÉMIE

Exemple CPN : Cas de galactorrhée sous antipsychotiques

- Signalement de pharmacovigilance CPN (21/04/2008) : Galactorrhée sous Tercian®
- Signalement de pharmacovigilance CPN (15/06/2005) : Galactorrhée sous Solian®

PSYCHOTROPES ET CONVULSIONS

Exemple CHUQ : Épisode convulsif associé à l'olanzapine (Zyprexa®), 2007

Présentation du cas

Monsieur K. B., 23 ans, fumeur, 1m77, 56 kg a été admis pour psychose toxique, secondaire à la consommation d'amphétamines et de cannabis, et a débuté un traitement par olanzapine. Il souffre d'épilepsie depuis l'âge de 12 ans et ne possède aucun autre antécédent médical outre une polytoxicomanie depuis l'âge de 9 ans. Sa première crise convulsive était de type tonico-clonique et est survenue alors qu'il jouait à un jeu vidéo. Par la suite, plusieurs électroencéphalogrammes (EEG) ont été effectués et démontraient une sensibilité à la stimulation lumineuse intermittente (SLI). Sa seconde crise est survenue 6 ans plus tard, à l'âge de 18 ans, alors qu'il travaillait devant son ordinateur. Le présent épisode est donc la troisième crise vécue le patient.

Monsieur K. B. est traité avec du divalproex (Epival®) pour son épilepsie. Depuis au moins un an, sa dose est demeurée stable à 250 mg PO AM (matin) et 500 mg PO HS (au coucher). Mais, ce patient semble inobservant à son traitement étant donné les dosages sériques sous-thérapeutiques notés à l'admission ainsi que l'augmentation notable de l' « épivalémie » durant l'hospitalisation sans augmentation de la posologie. Avant l'hospitalisation, le patient ne prenait aucune autre médication sauf occasionnellement de l'acétaminophène (Tylenol®) 500 mg (équivalent du paracétamol) 1 à 2 comprimés si céphalées. De plus, jusqu'à la présente hospitalisation, il consommait régulièrement différentes drogues dont : marijuana, Ecstasy et amphétamines (2 à 3 co/jour). Il consomme occasionnellement de l'alcool et a entamé un processus d'arrêt tabagique 10 jours avant l'épisode convulsif.

Traitement instauré suite à l'épisode psychotique

Lorazépam (Ativan®) PRN (au besoin)
Olanzapine (Zyprexa®) : 5 mg PO HS le 1er jour.

Monsieur K.B. a pris congé de l'hôpital au 2ème jour. Au 7ème jour, il était de retour étant donné la persistance des symptômes. Son traitement antipsychotique fut alors rapidement augmenté à 20 mg PO par jour au 9ème jour. Une diminution significative des impressions paranoïdes fut alors notée. Toutefois, au 23ème jour, des éléments de méfiance et des épisodes d'angoisse résiduelle semblaient persister, raison pour laquelle une augmentation des doses d'olanzapine à 25 mg par jour fut tentée malgré une dose maximale recommandée de 20 mg par jour.

Au 26ème jour, le patient a ressenti un malaise et des étourdissements importants alors qu'il visionnait un film au cinéma. Le lendemain, il était fatigué et présentait des céphalées plus ou moins bien soulagées par 2 comprimés d'acétaminophène 500 mg. Puis il eut une crise convulsive généralisée de type tonico-clonique sans aura durant 60 à 90 secondes avec incontinence urinaire. Une dose unique de phenytoïne PO 1000 mg lui fut administrée. Le lendemain de la crise convulsive, la posologie d'olanzapine a été réduite à 20 mg PO par jour. Trois jours suivant la crise, la dose de divalproex a été augmentée à 1000 mg PO par jour.

Monsieur K.B. a quitté l'hôpital au 35ème jour avec un diagnostic de trouble psychotique non spécifié en raison de la persistance des éléments de méfiance malgré l'arrêt de la consommation de drogue. Le diagnostic final retenu de la complication était : récidive de crise tonico-clonique secondaire à la prise d'olanzapine, de stimulation lumineuse et d'arrêt tabagique. Depuis sa sortie, il n'a représenté aucune autre crise convulsive et tolère bien sa médication malgré une augmentation de poids probablement multifactorielle (arrêt tabac/drogues, olanzapine).

Surveillance clinique et biologique

Aucune valeur de laboratoire n'a été anormale pendant toute la durée de l'hospitalisation, hormis l' « épivalémie » sous-thérapeutique. Suite à l'augmentation du divalproex, une valeur thérapeutique de 620 µmol/L a été obtenue. De plus, les recherches sanguines de drogues semblent confirmer les dires du patient (arrêt de prise de substance d'abus et ce même avant l'initiation de l'olanzapine). Notons toutefois le fait que les tests de laboratoire ne sont pas sensibles à toutes les drogues pouvant être consommées. Le patient aurait ainsi pu consommer une drogue non décelable qui aurait pu avoir un impact sur l'épisode convulsif.

Le dernier EEG anormal remonte à plus de 5 ans où une sensibilité à la SLI a été notée. Un EEG effectué 6 jours suivant l'initiation de l'olanzapine ne montrait aucune activité irritative ni épileptiforme au tracé. Aucun EEG n'a été effectué dans les heures voir les jours suivant l'épisode convulsif. Seulement un EEG de contrôle 2 mois plus tard a été fait et a démontré une sensibilité à la SLI avec anomalie potentiellement épileptogénique.

Recherche de la littérature et discussion

Certains facteurs peuvent déclencher une crise d'épilepsie : consommation d'alcool, de caféine, privation de sommeil, hyperventilation, stress. De ces derniers, aucun ne semblait être en cause dans le présent épisode. De plus, plusieurs autres facteurs de risque potentiels de convulsion ont été mentionnés dans les textes scientifiques portant sur l'imputabilité d'un épisode convulsif à un médicament psychotrope. Notre patient présente certains de ces facteurs (tableau I). Mentionnons toutefois qu'aucun de ceux-ci n'a été formellement investigué et que leur rôle individuel reste à établir.

Tableau I - Facteurs de risque potentiels de convulsion concomitants à l'usage de médicaments psychotropes[1,2,3,4]

Reliés au traitement	Reliés au patient
Polypharmacie **Dose élevée**[A]/surdosage **Titration rapide**[B] Sevrage rapide Changement de dose rapide Potentiel intrinsèque pro-convulsivant Traitement prolongé **Concentration sanguine élevée**[C] **Interaction (médicament, tabac)**[D] Plus d'un médicament abaissant le seuil convulsif Concentration au SNC (liaison aux protéines/liposolubilité)	Histoire familiale d'épilepsie **Histoire d'épilepsie**[E] et/ou convulsion fébrile Antécédent de lésions au cerveau Anormalités de la barrière hémato-encéphalique Artériosclérose cérébrale Âge avancé Fonction hépatique ou rénale altérée **Maladie psychiatrique**[F] **Abus de substance/abus d'alcool**[G] VIH/SIDA Infection au niveau du SNC Métabolisme/clairance diminuée Hyponatrémie , alcalose respiratoire Altération préexistante à l'EEG

NB : Les facteurs en caractère gras sont ceux connus chez Monsieur K.B.
A. Olanzapine 25 mg/jour (chez patient en arrêt tabagique) (Dose max = 20 mg/jour)
B. Augmentation dose d'olanzapine : 10 mg en 6 jours et 5 mg en 2 jours (normalement ↑ de 2,5 à 5mg en 4 à 7 jours)
C. À suspecter chez patient en arrêt tabagique avec dose élevée (25 mg/jour)
D. Le tabac induit le CYP1A2 et l'olanzapine est un substrat majeur du 1A2
E. Drogues cessées 6 jours avant le début de l'olanzapine

L'hypothèse d'une crise convulsive secondaire à une hyponatrémie ou une hypoglycémie peut être écartée, les valeurs de laboratoire ayant été dans les valeurs normales durant l'hospitalisation. Outre le fait que notre patient possède des antécédents épileptiques et psychiatriques, on peut tout de même penser à l'implication d'une cause médicamenteuse. Parmi les médicaments qui auraient pu être à l'origine de l'épisode convulsif, l'olanzapine et le lorazépam peuvent être mis en cause. En effet, on remarque que ces deux médicaments ont été introduits peu de temps avant le début de la réaction. L'acétaminophène pris au besoin pour les céphalées peut être d'emblée écarté puisqu'aucune complication convulsive ne lui est associée (cf RCP).

La littérature portant sur le risque de convulsion durant l'usage thérapeutique d'une benzodiazépine est peu abondante. Le risque majeur est plutôt associé à un sevrage rapide de la molécule et ce, particulièrement lors de l'arrêt d'un traitement à haute dose et/ou avec l'usage d'une benzodiazépine à courte demie-vie[1,2]. Le patient n'utilisait que depuis peu de temps (27 jours) une faible dose de lorazépam soit 1 à 2 mg/jour (dose max = 10 mg/jour) et il n'était pas en cours de sevrage lorsque l'évènement s'est produit. De plus, le lorazépam possède une durée d'action intermédiaire. Il semble donc peu probable que cette molécule soit à l'origine de l'épisode convulsif de Monsieur K. B.

Malgré le fait que l'incidence exacte ne soit pas donnée dans la littérature, il est mentionné que le nombre de cas rapporté d'aggravation des convulsions par l'acide valproïque dans le traitement de l'épilepsie n'est pas très élevé. Presque tous ces cas sont survenus dans un contexte clinique spécifique (surdosage, encéphalopathie, hépatopathie, désordre métabolique, sevrage rapide). A l'heure actuelle, aucune évidence d'aggravation reliée uniquement à la molécule n'a pu être relevée dans la littérature en l'absence de l'un ou l'autre des facteurs[1,2]. Ainsi, comme Monsieur K.B. ne présente aucun de ces facteurs d'aggravation, qu'il est sous traitement avec le divalproex depuis déjà plusieurs années avec une bonne efficacité notée, que cette molécule possède un potentiel très faible d'aggravation des convulsions et qu'il n'y a aucune interaction significative notée entre cet anticonvulsivant et l'olanzapine, nous pourrions être tenté d'écarter ce traitement comme agent causal. Toutefois, lors de l'évènement, les concentrations sériques d'acide valproïque semblaient être sous-thérapeutiques ce qui signifie une moins bonne couverture anticonvulsivante. Cela pourrait alors être considéré comme étant un facteur contributoire à l'épisode convulsif. La question que nous pourrions alors nous poser serait depuis combien de temps K.B. est-il sous-thérapeutique sachant qu'il était à cette même dose depuis au moins un an ? Malheureusement, aucune donnée antérieure d' « épivalémie » n'est présente au dossier.

Il faut noter que des convulsions épileptiformes ont été associées à la prise de drogues comme l'ecstasy, les amphétamines et la marijuana (très rare) dans la littérature scientifique. Dans les deux premiers cas, cette complication est survenue particulièrement en état de surdosage et est surtout reliée à l'effet systémique aigu de la drogue (hyponatrémie, hyperthermie). Les amphétamines participeraient aussi à la réduction du seuil de convulsion par leur effet sur les différents systèmes monoaminergiques. Toutefois, l'effet chronique de l'abus d'ecstasy sur le seuil de convulsion n'a pas été exploré en détail jusqu'à maintenant[5,6]. Comme Monsieur K.B. avait cessé la prise de ces drogues environ un mois avant l'épisode convulsif et que le dépistage de drogue était négatif le jour même des convulsions, nous pouvons écarter la possibilité que l'abus de drogue soit en cause ici. Il y a toujours la possibilité que des drogues non décelables puissent avoir été consommées.

Une étude rétrospective chez 323 patients psychiatriques hospitalisés et non épileptiques a démontré un haut taux d'anormalités à l'EEG avec la clozapine (47 %), l'olanzapine (38 %), la rispéridone (28 %), les antipsychotiques classiques (15 %) et la quétiapine (0 %)[7].Toutefois, la lecture de l'EEG demeure controversée au niveau de son habilité à prédire une activité convulsive étant donné qu'un changement à l'EEG n'est pas nécessairement corrélé à une augmentation du risque de convulsion[1,3,7]. Enfin, certains auteurs croient que les anomalies à l'EEG doivent être considérées cliniquement pertinentes à l'annonce d'une crise convulsive seulement chez les patients ayant des facteurs de risque à développer une telle complication[1]. Un EEG n'a pas été fait suite à l'épisode convulsif de K.B. ce qui implique que l'impact de ce facteur est difficilement calculable.

Tous les antipsychotiques peuvent abaisser le seuil épileptogène, ce qui augmente le risque de convulsions[1,2,3,4]. La survenue de crises convulsives semble dose-dépendante[1,2,3,4]. Malheureusement, les études rigoureusement contrôlées sont rares et les rapports de cas forment une grande partie de la littérature disponible, ce qui limite les conclusions sur le sujet. Les symptômes cliniques de convulsion sont apparus rapidement (dans les premiers jours du traitement) jusqu'à plusieurs mois suivant l'initiation du traitement antipsychotique dans les divers rapports de cas[2,4,8,9]. Dans les études de pré-commercialisation, les incidences de convulsion rapportées sont de 5 % avec la clozapine, 0,90 % avec l'olanzapine, de 0,80 % avec la quétiapine et de 0,34 % avec la rispéridone[2,3,4], alors que l'incidence d'un premier épisode convulsif non provoqué dans la population générale est de 0,07 % à 0,09 %[1,3]. Dans ces études, la prise de l'antipsychotique était associée à d'autres facteurs de risque de convulsion comme chez Monsieur K.B. Le mécanisme par lequel l'olanzapine abaisserait le seuil de convulsion n'est pas bien compris. Les hypothèses actuelles seraient le débalancement de l'équilibre existant entre les systèmes dopaminergique et cholinergique ainsi que la déplétion en GABA[1,8].

Dans un rapport de cas, une femme caucasienne de 41 ans ayant été sous traitement à l'olanzapine pendant cinq mois a développé des convulsions. La patiente est décédée des complications de la crise convulsive (rhabdomyolyse associée à une coagulation intravasculaire disséminée)[10].

Dans un second rapport de cas, une femme américaine d'origine africaine de 31 ans a présenté des convulsions lors d'un passage de l'halopéridol (sevrage rapide) à l'olanzapine. La patiente était stabilisée avec halopéridol, divalproex et lithium depuis au moins huit mois et n'avait pas eu d'épisode convulsif depuis environ deux ans. Treize jours suivant l'initiation de l'olanzapine, elle présenta trois crises généralisées tonico-clonique en 24 heures[8]. Chez cette patiente, des antécédents d'épilepsie et de troubles mentaux, la prise concomitante de médicament pouvant abaisser le seuil convulsif et un changement abrupte d'antipsychotique sont tous des éléments venant compliquer l'interprétation mais qui semblent nous indiquer une fois de plus l'importance d'évaluer les variables pharmacologiques et médicales lors de l'emploi de l'olanzapine. Dans le même ordre d'idée, un patient de 30 ans avec des antécédents de psychose et d'épilepsie était à dose stable de zuclopenthixol depuis deux ans au moment où il fut transféré à l'olanzapine 10 mg/jour. Dans les trois mois qui ont suivi le changement, le patient expérimenta une augmentation de la fréquence des crises convulsives de type généralisées tonico-clonique[11].

Un autre cas est celui d'une femme caucasienne âgée de 27 ans ayant présenté des convulsions lors de l'ajout de quétiapine 100 mg/jour à un traitement stable d'olanzapine 15 mg/jour, benztropine et sertraline[12]. Un sevrage de benzodiazépine avait été effectué quinze jours auparavant. Aucun antécédent médical ou neurologique n'était présent. La quétiapine fut immédiatement cessée suite à ces évènements sans réapparition de convulsion. La combinaison d'antipsychotiques peut donc augmenter le risque de convulsion en comparaison à la monothérapie.

Un dernier cas est celui d'un patient sans facteur de risque associé ayant eu des convulsions onze jours suivant l'introduction de clomipramine 250mg/jour à l'olanzapine 20 mg/jour[13]. La clomipramine est un antidépresseur tricyclique qui possèderait aussi la capacité de diminuer le seuil de convulsion. De plus, des interactions au niveau de plusieurs cytochromes peuvent avoir augmenté les concentrations de clomipramine. L'olanzapine est un inhibiteur mineur des CYP450 par lesquels la clomipramine est éliminée, mais l'importance clinique de ces interactions est inconnue. Notons enfin que la réintroduction ultérieure de la même combinaison entraîna à nouveau une activité convulsive.

Finalement, on doit considérer le fait que Monsieur K.B. était en cours de sevrage tabagique. La fumée de cigarette peut augmenter la clairance de l'olanzapine. Une fois la cessation tabagique effectuée, l'activité du CYP1A2 diminue de façon maximale après 6 à 8 jours[14]. Ainsi, la diminution de l'induction du métabolisme de ce médicament via le CYP1A2, peut avoir contribué à une augmentation importante des concentrations sanguines d'olanzapine et ainsi avoir entraîné la diminution du seuil de convulsion.

Imputabilité

Selon l'algorithme de Naranjo (annexe 13), il existe un lien possible entre l'olanzapine et l'épisode convulsif présenté par le patient. Tout d'abord, l'apparition des symptômes et leur lien temporel avec l'initiation de l'olanzapine nous incitent à croire en l'origine médicamenteuse. En effet, plusieurs facteurs peuvent avoir contribué à la réduction du seuil de convulsion et au déclenchement de la crise : hautes concentrations sanguines d'olanzapine suspectées à ce moment (25 mg/jour, arrêt tabagique), titration rapide, « épivalémie » sous-thérapeutique, stimulation lumineuse (cinéma) dans les heures précédant les convulsions et envers lesquelles K.B. a démontré une sensibilité dans le passé. Certaines données manquent, notamment celles concernant la concentration sanguine exacte d'olanzapine lors des convulsions. De plus, une question ne s'applique pas à savoir si l'état du patient s'est amélioré suite à l'arrêt du médicament suspecté ou à l'administration d'un antidote. Monsieur K.B. n'a jamais cessé son traitement antipsychotique, mais une diminution des doses d'olanzapine a été effectuée parallèlement à une potentialisation de l'anticonvulsivant à une dose thérapeutique et ce, sans retour des symptômes. Bref, sans être l'unique cause, il est acceptable de penser mais difficile de conclure que l'olanzapine ait été un facteur contributoire majeur dans l'apparition de cet épisode convulsif par son potentiel à diminuer le seuil de convulsion.

Traitement des crises convulsives lors d'un traitement par antipsychotique

Aucun guide de pratique ni aucune stratégie de prise en charge des épisodes convulsifs induits par les antipsychotiques n'a été publié. Les convulsions de courte durée, soit quelques secondes (comme dans le cas présent), ne nécessitent habituellement pas de traitement pharmacologique. Cependant si elles se prolongent ou s'il s'agit d'un *status epilepticus*, une intervention médicale urgente est nécessaire. Ainsi, dans ce cas-ci, la dose de phénytoine donnée au patient n'était pas nécessaire étant donnée la résolution rapide des convulsions. En cas de crise convulsive, la réduction de la dose de l'antipsychotique ou une alternative de traitement peuvent être considérées comme première mesure. L'ajout d'un anticonvulsivant à la thérapie a aussi été suggéré avec la clozapine[1,2,4] / l'acide valproïque a été utilisé avec succès comme prophylaxie anticonvulsivante. Des rapports de cas avec une efficacité positive ont aussi été publiés avec le topiramate et la gabapentine[5].

L'anticipation d'une convulsion et la détermination du seuil convulsif individuel sont très difficiles à réaliser. En ce sens, seul un suivi plus serré des patients ainsi que la prise de précautions particulières (tableaux I et II) peuvent être envisagés chez ceux étant plus à risque de convulser afin de réévaluer le plus rapidement possible le profil pharmacothérapeutique du sujet en question. Les troubles psychiatriques sont des comorbidités fréquentes associées à l'épilepsie. Les patients atteints de tels désordres et d'épilepsie (ou de facteurs de risque de convulsion) comme Monsieur K.B. peuvent habituellement être traités avec succès par les psychotropes[3]. Des observations suggèrent même qu'une utilisation appropriée des psychotropes entraîne non seulement des effets bénéfiques sur l'état mental des patients épileptiques, mais influencerait positivement la fréquence et la sévérité des convulsions[1,3]. Pour ce faire, lors de la prescription de ces agents chez cette population, quelques principes généraux devraient aussi être respectés (tableau II).

Tableau II - Recommandations diminuant les risques de convulsion avec les psychotropes chez les patients épileptiques avec troubles psychiatriques[1,2,3]

Viser la dose minimale efficace
Éviter la polypharmacie (risque augmenté d'interaction)
Débuter à très faible dose
Titrer lentement avec une faible augmentation des doses à la fois
Éviter la discontinuation et les changements de dose abrupts
Correction des conditions médicales sous-jacentes (ex : débalancement électrolytique)
Éviter l'addition d'agent à plus haut potentiel d'induction d'épisode convulsif (ex : clozapine, olanzapine)
Monitorer la concentration plasmatique lorsque possible
Porter attention aux changements soudains à l'EEG
Porter attention aux interactions (inducteurs/inhibiteurs des CYP) et à la pharmacocinétique
Si EEG et/ou convulsions se détériorent, changer de psychotrope ou potentialiser anti-convulsivant

Dans le cas de Monsieur K.B., la diminution des doses de l'olanzapine était un bon réflexe de la part de l'équipe soignante étant donné la tendance des complications convulsives aux antipsychotiques à être dose-dépendantes[1,4]. Malheureusement, il n'existe pas d'échelle de risque valide comparant les différents antipsychotiques, ce qui complexifie la décision pharmacothérapeutique[3]. Dans le cas présent, une autre option aussi valable aurait pu être envisagée : changement pour de la rispéridone, qui semble être l'AP2G le plus sécuritaire au niveau de l'induction des convulsions[3,4,5].

Conclusion

Bien que plusieurs données significatives supportent l'affirmation que les antipsychotiques diminuent le seuil de convulsion pouvant ainsi résulter en un épisode convulsif, ce concept demeure basé sur des études insuffisamment contrôlées et sur des rapports de cas possédant d'autres facteurs de risque. Il demeure important que les professionnels de la santé soient sensibilisés au risque de convulsion associé à l'administration des antipsychotiques dont l'olanzapine et ce, particulièrement chez la clientèle épileptique. La prescription de cette classe de médicament devrait toujours être associée à une évaluation complète des facteurs concomitants pouvant augmenter les risques de convulsion. Enfin, la poursuite de la surveillance post-commercialisation des effets indésirables est requise afin de mieux démystifier la prévalence de ce problème. Davantage de recherches seront aussi nécessaires afin d'établir avec plus de précision le mécanisme par lequel ces molécules modulent l'excitabilité neuronale. L'identification plus complète et mieux définie des facteurs de risque et de leur impact réel améliorerait grandement l'approche thérapeutique chez cette clientèle.

Cas de pharmacovigilance réalisé par Sophie Laplante, étudiante en 4ème année de pharmacie (Québec)

1. Pisani F, Oteri G, Costa C, et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug Saf 2002 ; 25(2) : 91-110.
2. Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications : emphasis on new drugs and new findings. Expert Opin Drug Saf 2003 May ; 2(3) : 233-47.
3. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy : indications and treatment guidelines. Epilepsia 2002 ; 43 Suppl 2 : 19-24.
4. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures : a review. Drugs Today (Barc) 2003 Jul ; 39(7) : 551-7.
5. Giorgi FS, Lazzeri G, Natale G, et al. MDMA and seizures : a dangerous liaison ? Ann N Y Acad Sci 2006 Aug ; 1074 : 357-64.
6. Gowing LR, Henry-Edwards SM, Irvine RJ, et al. The health effects of ecstasy : a litterature review. Drug Alcohol Rev 2002 ; Mar ; 21(1) : 53-63.
7. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, et al. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2002 ; 159 ; 109-115.
8. Lee JW, Crismon ML, Dorson PG. Seizure associated with olanzapine. Ann Pharmacother 1999 May ; 33(5) : 554-6.
9. Bonelli RM. Olanzapine-associated seizure. Ann Pharmacother 2003 Jan ; 37(1) :149-50.
10. Wyderski RJ, Starrett WG, Abou-Saif A. Fatal status epilepticus associated with olanzapine therapy. Ann Pharmacother 1999 Jul-Aug ; 33(7-8) : 787-9.
11. Woolley J, Smith S. Lowered seizure threshold on olanzapine. Br J Psychiatry 2001 Jan ; 178(1) : 85-6.
12. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. Ann Pharmacother 2002 ; 36 : 437-439.
13. Deshauer D, Albuquerque J, Alda M, et al. Seizures caused by possible interaction between olanzapine and clomipramine. J Clin Psychopharmacol 2000; 20:283-284.
14. Lin HJ. CYP Induction-Mediated Drug Interactions : in Vitro Assessment and Clinical Implication. Pharmaceutical Research, June 2006. Vol. 23, No.6 : 1089-1116.

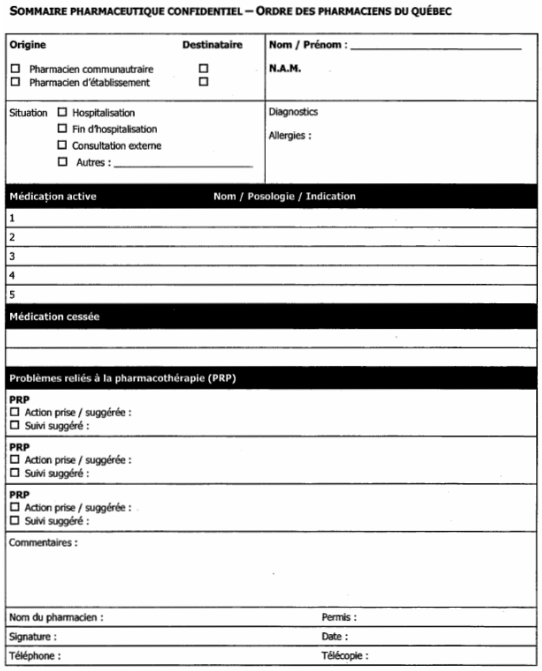
2.4. PRÉPARATION DE LA SORTIE DU PATIENT ET CONTINUITÉ DES SOINS

Les personnes âgées en perte d'autonomie, qui se retrouvent confinées à leur domicile, et les patients psychiatriques devraient pouvoir bénéficier de services pharmaceutiques accrus, avec une revue exhaustive des médicaments et de leur utilisation réelle. Au Québec, des pharmaciens hospitaliers assurent des visites au domicile du patient. Cette approche permet d'intégrer un aspect d'éducation et de prévention concernant les problèmes reliés aux médicaments. Le pharmacien doit aussi miser sur le travail interdisciplinaire pour mieux connaître le patient et assurer une prise en charge concertée des problèmes médicamenteux. Il est recommandé d'assurer un suivi médical coordonné, d'apporter un soutien personnalisé au patient et à son entourage, d'anticiper et de préparer l'arrêt de certaines activités thérapeutiques et de soins (coordination, intervention éventuelle au sein d'un réseau). On doit tenir compte des aspects médicaux, financiers, sociaux et psychologiques. En outre, le pharmacien peut s'impliquer en matière de maintien à domicile en proposant des aides : lit médicalisé, aides à la mobilité, aides à la vie courante, orthopédie, prévention et traitement des escarres…

Exemple CHUQ : Rédaction d'un plan de soins pharmaceutiques au congé du patient

Il est important de planifier à l'avance la sortie du patient de l'établissement de santé et d'anticiper les éventuels problèmes qui pourraient se présenter après le retour à domicile[17]. Les pharmaciens hospitaliers québécois assurent la liaison, la coordination entre les différents professionnels de santé. De plus, ils ont développé les méthodes suivantes pour répondre à ce besoin :

- mise au point avec le patient et les soignants d'un **programme de gestion des médicaments** (auto-administration, utilisation d'un pilulier, administration par une tierce personne) ;
- rédaction par le médecin d'une **ordonnance de sortie** complète avec la liste des médicaments prescrits au départ et la liste des médicaments à l'admission pour permettre au pharmacien de ville d'avoir accès à une information complète ;
- rédaction d'un **plan de soins pharmaceutiques au congé** de l'hôpital et communication de ce plan au pharmacien de ville et au médecin traitant (télécopie, appel téléphonique…)[2,17] ;
- **conseils au patient** et information à la (aux) personne(s) ressource(s) et **rédaction d'un plan de prises individualisé** des médicaments (à adapter aux habitudes du patient) ;
- dans certains cas, **suivi téléphonique** et **visite à domicile** par les pharmaciens.



SOMMAIRE PHARMACEUTIQUE CONFIDENTIEL – ORDRE DES PHARMACIENS DU QUÉBEC

Origine	Destinataire	Nom / Prénom : _____
☐ Pharmacien communautraire ☐ Pharmacien d'établissement	☐ ☐	N.A.M.
Situation ☐ Hospitalisation ☐ Fin d'hospitalisation ☐ Consultation externe ☐ Autres : _____		Diagnostics Allergies :

Médication active	Nom / Posologie / Indication
1	
2	
3	
4	
5	
Médication cessée	
Problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)	
PRP ☐ Action prise / suggérée : ☐ Suivi suggéré :	
PRP ☐ Action prise / suggérée : ☐ Suivi suggéré :	
PRP ☐ Action prise / suggérée : ☐ Suivi suggéré :	
Commentaires :	

Nom du pharmacien :	Permis :
Signature :	Date :
Téléphone :	Télécopie :

Le pharmacien québécois assure systématiquement le transfert du patient à sa sortie vers le pharmacien d'officine (transfert d'ordonnance, explications du protocole en vigueur, du plan de suivi…). La rédaction d'un plan de soins pharmaceutiques au congé du patient (ou plan de transfert) permet de communiquer l'information pertinente liée au changement dans la pharmacothérapie et le plan de suivi à effectuer suite au congé de l'hôpital. Ce plan permet d'optimiser les soins pharmaceutiques. Il est remis au patient et aux différents intervenants de la santé responsables du suivi lorsque le patient retourne à domicile. Le plan a pour but de résumer les modifications de la médication, les problèmes rencontrés et les suivis. Un modèle de plan de soins pharmaceutiques au congé du patient, développé par Mallet et Bergeron, est présenté ci-dessous[17].

Le pharmacien prend aussi contact avec l'infirmer de liaison (dossier informatique et par téléphone ou par contact direct) qui transmettra les recommandations à l'infirmier qui assurera des soins à domicile.

Plan de soins pharmaceutiques au congé de l'hôpital

Établissement:				**Numéro de dossier médical:**	
Nom: **Prénom:**				**Numéro d'assurance-maladie:**	
Date de naissance:	**Âge:**	**Sexe:**	**Poids:**	**Allergies:**	**Diète:**
Date d'admission:	**Date du congé:**	**Nº de jours d'hosp.:**		**Clairance à la créatinine:**	
NOM, ADRESSE, TÉLÉPHONE					
Bénéficiaire:	**Médecin de famille:**			**Pharmacien communautaire:**	**CLSC/Autre:**
Diagnostics:				**Liste des problèmes médicaux:**	
Gestion des médicaments:					
Médicaments à l'admission:				**Médicaments au congé:**	
Médicaments:	**Raisons du traitement/modifications (incluant valeurs de lab.):**				**Suivi recommandé:**

Évaluation faite par: _____ **Tél:**_____ **Date:** _____

Copies: 1-Dossier hospitalier • 2-CLSC • 3-Pharmacien communautaire • 4-Médecin de famille • 5-Patient

© 1996 Mallet/Bergeron/Laprise: HRV/USAGE

3. INTERVENTIONS CLINIQUES DU PHARMACIEN EN HOPITAL/SERVICE PSYCHIATRIQUE DIRECTEMENT AUPRÈS DU PATIENT : CONSULTATION/SOINS PHARMACEUTIQUES

Le pharmacien, mais aussi d'autres professionnels de santé, peuvent employer différentes interventions directement auprès du patient : des actions d'éducation thérapeutique, des actions d'observance et des actions d'accompagnement des patients.

3.1. GÉNÉRALITES CONCERNANT LA RELATION PATIENT-PHARMACIEN

La consultation pharmaceutique permet[2] :

- de comprendre les besoins et les objectifs du patient ;
- d'éviter des erreurs liées aux médicaments ;
- de détecter et de diminuer les risques de problèmes liés à la pharmacothérapie ;
- d'informer sur les effets indésirables d'un médicament, sur son efficacité et son innocuité ;
- d'améliorer les résultats thérapeutiques ;
- de permettre une meilleure fidélité au traitement (d'augmenter l'observance) ;
- d'éviter des visites inutiles (médecin, hôpital) en cas d'automédication notamment ;
- de responsabiliser le patient face à son état et à son traitement ;
- d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients.

Les consultations pharmaceutiques incluent, en plus des consultations concernant les médicaments sur ordonnance, une consultation pour un problème de santé, des conseils hygiéno-diététiques, un médicament de vente libre, un dispositif médical, du matériel orthopédique, un test diagnostique ou une méthode de surveillance (appareil, instrument médical : lecteur de glycémie, tensiomètre…).

La consultation pharmaceutique comprend plusieurs étapes[128] :

- un **préambule** qui amorce la consultation : établir une relation de confiance avec le patient ;
- une cueillette de données : étude du dossier du patient, **historique médicamenteux, évaluation de l'observance thérapeutique** (annexes 19 à 21) ;
- l'élaboration et l'application d'un **plan de soins pharmaceutique** avec une étape d'**éducation thérapeutique**, de conseils au patient ;
- une **vérification finale** pour faciliter la mémorisation de l'information, voir si des interrogations ou des inquiétudes subsistent, vérifier la compréhension du patient, lui résumer les éléments importants de l'information présentée, l'aider à planifier un suivi, offrir sa disponibilité.

Le pharmacien documente son intervention dans le dossier du patient (et dans son dossier pharmaceutique) qui contient notamment la raison de la consultation, les renseignements pertinents relatifs au problème, les recommandations effectuées, les éventuelles opinions pharmaceutiques, la date de suivi prévue… Le pharmacien tient à jour ce dossier et en fait l'analyse pour s'assurer que les médicaments prescrits sont appropriés, efficaces et sécuritaires. Au cours de séances individuelles, le pharmacien évalue plus en détail les besoins du patient ou ses difficultés à bien suivre son traitement. Il pourra alors élaborer avec lui un plan de traitement à l'aide des outils décrits précédemment. En règle générale, il faut prévoir entre quinze minutes et une heure pour la consultation, une demi-heure à une heure pour la préparation et encore au moins une demi-heure après la séance pour terminer l'évaluation et transmettre un compte-rendu au patient et au médecin, dans le cas où des mesures doivent être prises.

ÉTABLIR UNE RELATION DE CONFIANCE AVEC LE PATIENT

Le pharmacien établit une relation de confiance avec le patient, avec lequel il doit communiquer efficacement : il identifie le patient, se présente, explique le but de son intervention, demande le consentement du patient, instaure un climat propre à une bonne communication, s'exprime de façon appropriée (volume et ton de la voix, débit d'élocution, niveau de langage). Le pharmacien s'engage à aider le patient à atteindre ses objectifs pharmacothérapeutiques. En outre, le patient doit se sentir respecté et accepté dans son unicité afin qu'un lien de confiance se crée et se maintienne avec le pharmacien. Ce dernier doit reconnaître et respecter les différences culturelles et les droits du patient, la confidentialité et le secret professionnel. La compréhension des caractéristiques ethniques et culturelles d'une personne peut être utile à la communication et à l'éducation[82,129]. Il importe de distinguer différents niveaux dans la consultation pharmaceutique, selon le niveau de compréhension du patient.

La consultation pharmaceutique nécessite non seulement des connaissances pharmacologiques, mais aussi des **techniques de communication** ; le pharmacien doit[128,130] :

- savoir mettre ses interlocuteurs à l'aise, structurer ses questions et bien les formuler, poser une seule question à la fois, éviter les termes trop techniques, utiliser un langage que le patient peut comprendre ;
- reformuler et clarifier ;
- savoir observer, pratiquer l'écoute active et être attentif au langage non verbal (tableau 17) ;
- accompagner les mots d'illustrations, surtout si on s'adresse à un enfant ;
- manifester de l'intérêt envers le patient, être disponible pour le patient, lui accorder suffisamment de temps et toute l'attention nécessaire ;
- faire preuve d'empathie (questions ouvertes, réponses réflexives : reflets, reformulations, résumés) et de compréhension, de tact et de respect ;
- inciter le patient à verbaliser les contradictions plutôt que de tenter de le convaincre ou de le persuader à faire quelque chose ;
- éviter la confrontation, éviter d'employer l'impératif et préférer des arguments modérés ;
- valoriser la personne ;
- avoir en tête un plan d'entrevue logique et précis ;
- donner une information adaptée aux besoins du patient ;
- mener et contrôler la consultation pharmaceutique...

Tableau 17 - Langage non verbal[131]

- **P**osition bienveillante (se pencher vers le patient). - **R**egard franc. - **O**uverture corporelle (ne pas croiser les bras, ni les jambes). - **C**ontact visuel (50 à 75 % du temps). - **H**abitudes nerveuses maîtrisées (toux inopportune, craquement des doigts…). - **E**tat de relaxation (il est important de se détendre).

Des questions fondamentales[131] (préférer des questions ouvertes aux questions fermées) sont à poser lors d'une consultation pharmaceutique interactive :

- Que savez-vous de votre traitement ?
- A quoi le médecin vous a-t-il dit que ce médicament servait ?
- Au lieu d'une question telle que : « Le médecin vous a-til dit comment prendre ce médicament ? », qui n'appelle qu'un oui ou un non comme réponse, il faut plutôt dire : « Que vous a dit le médecin au sujet de ce médicament ? » De cette manière, on permet au patient de prendre part à la conversation, ce qui l'incitera à parler de ses besoins personnels, de ses inquiétudes ou des difficultés qu'il appréhende.
- Quand et comment votre médecin vous a-t-il dit de prendre ce médicament ?
- A quoi votre médecin vous a-t-il dit de vous attendre ?

Auparavant, le professionnel de santé adoptait une attitude médicale vis-à-vis des patients ; c'était lui qui déterminait l'issue de la relation, alors qu'aujourd'hui, on préconise davantage une relation d'égal à égal (relation d'aide)[130] et la technique de l'entretien motivationnel pour aider le patient à changer de comportement (annexe 19)[49]. Ce type de rapport encourage les patients à identifier leur problème et à trouver une solution : participation active du patient, acquisition d'une motivation et d'une confiance en soi. Pour le mettre à l'aise et établir un bon rapport avec lui, le pharmacien peut poser au patient quelques questions informelles sur sa santé, ses intérêts personnels ou ses inquiétudes. Cela permet d'apprendre des choses importantes et d'évaluer la compréhension du patient et son attitude face au traitement. Dans l'esprit de l'entretien motivationnel, le pharmacien doit éviter de raisonner ou de faire des suggestions, il doit plutôt inciter le patient à s'exprimer[132].

LE PHARMACIEN ET L'OBSERVANCE

Pour obtenir les bénéfices d'un traitement, le patient doit respecter la prescription du médecin, c'est-à-dire prendre la bonne dose, au bon moment, pendant toute la période nécessaire. L'**observance** médicamenteuse contribue à améliorer la santé du patient[133], à prévenir les rechutes et à faire des économies tant pour le patient que pour la société. D'autres termes sont employés à la place d'observance. L'observance est le terme français quasi-équivalent de *compliance* en anglais, mais qui renvoie moins à la notion d'obéissance. La **compliance** désigne la plus ou moins grande obéissance du malade et son désir de se conformer aux directives médicales. Les termes **adhésion, respect du traitement** et **fidélité** sont souvent préférés car ils traduisent mieux le rôle actif du patient. Le patient devrait prendre part aux décisions, car il s'agit de trouver un traitement ou un schéma thérapeutique auxquels il sera en mesure d'adhérer et qu'il s'emploiera à suivre[130]. Le patient et le pharmacien doivent discuter des facteurs qui peuvent nuire au respect du traitement : effets secondaires, horaires de travail, alimentation, prise d'alcool... Tous deux se mettent ensuite d'accord sur l'attitude à adopter en pareilles circonstances. Les croyances du patient au sujet de sa santé, la nature de sa communication avec les professionnels de santé et divers facteurs propres à l'individu ou liés à l'environnement (psychologiques, physiques, cognitifs, culturels, socio-démographiques…) sont parmi les principaux facteurs qui ont une influence sur la fidélité au traitement[130]. Il est donc important d'identifier ces facteurs (annexes 19 à 22[49,82,133-135]) dans chaque cas si l'on veut trouver les techniques les plus pertinentes et les plus efficaces pour les surmonter (tableaux 17 et 18). Le patient adhère à son traitement s'il *sait*, s'il *peut* et s'il *veut* (connaissance, motivation, capacité)[132].

L'observance thérapeutique ne se mesure pas facilement (tableau 19). Le pharmacien est un acteur important dans la détection et la correction de l'inobservance. Il doit évaluer l'adhésion du patient au projet thérapeutique, avec beaucoup de tact pour ne pas mettre le patient en position d'accusé. Il faut éviter l'interrogatoire classique et préférer le récit d'une expérience particulière. A partir de celui-ci, le pharmacien questionne le patient et reformule ses propos pour mettre en évidence des problèmes. Le patient se sentira alors davantage écouté en tant que personne qu'en tant que malade, ce qui le rendra plus réceptif au message. L'important est de comprendre la psychologie et les habitudes de vie du patient pour pouvoir entreprendre une démarche éducative efficace. Il faut aussi être conscient du fait que le patient ne dit pas tout au médecin et qu'il préfère parfois confier ses inquiétudes et ses doutes au pharmacien. En psychiatrie, il est fréquent d'entendre : « Je prends moins de gouttes que ce que le médecin a prescrit car j'ai peur des effets secondaires. Mais je n'ai rien dit au médecin. »

Tableau 18 - Type de mesures d'observance du traitement et précision estimée[134,136]

Type de mesure	Avantages	Désavantages
Observance auto-rapportée par le patient, entrevue	Simple, pratique.	Surestimation, subjectif.
Questionnaires écrits plus ou moins spécifiques à une pathologie (annexe 18 : questionnaire de mesure de l'observance de Girerd, questionnaires des représentations du médicament[135])	Pratique.	Pas toujours facile à mettre en œuvre.
Journal de bord rempli par le patient à la maison	Simple, pratique.	Surestimation, haute participation du patient, contraignant, subjectif.
Niveaux sériques de médicaments (dosage plasmatique du médicament)	Simple, objectif.	Coûteux, possible qu'avec certains médicaments, variabilité selon pharmacocinétique, hausse de l'observance avant les visites.
Estimation de l'observance par les professionnels soignants	Simple, pratique.	Résultat se rapprochant du hasard, subjectif.
Observation de l'effet thérapeutique	Mesurable dans certains cas grâce à des appareils (la baisse de la glycémie, de la tension artérielle, peuvent refléter la prise du produit).	Manque de précision. Très influencée par la réactivité du patient au produit et à son efficacité.
Observation des effets pharmacologiques cliniques ou biologiques : on peut présumer de la prise de médicament en observant les effets secondaires	Peu coûteux.	Manque de précision. Imputabilité pas toujours évidente à démontrer.
Décompte des comprimés restants	Simple, pratique, objectif.	Surestimation, triche possible. Pas de garantie d'une prise effective.
Dossier-patient dans les pharmacies d'officine	Accessible et simple.	Surestimation, les données peuvent être incomplètes.
Mesure électronique	Précise, information exhaustive.	Coûteux, sous-estimation.

La ponctualité au rendez-vous est un témoin utile pour étudier l'observance thérapeutique. L'entretien permet d'appréhender les processus sociocognitifs, d'explorer les états émotionnels des patients et de rendre compte des systèmes de représentation, des normes et des croyances et, finalement, du sens des conduites individuelles et sociales liées aux concepts de santé. Il est fréquemment associé à d'autres techniques comme l'observation ou le questionnaire. Mensonge et triche sont possibles, surtout en psychiatrie, même à l'hôpital (comprimés coincés dans la bouche puis recrachés, vomissements provoqués). Aucune méthode ne peut évaluer l'observance de façon précise et non biaisée. En combinant les mesures objectives (décompte de comprimés, mesure électronique…) et subjectives (entrevue avec le patient…), on obtient une approximation plus exacte de la fidélité au traitement. Il est nécessaire de prendre en considération les représentations des médicaments par les patients, notamment de leurs effets secondaires et de mesurer leurs attentes pour éviter certains malentendus ou désaccords, sources de mauvaise observance (annexe 18 : questionnaires des représentations des médicaments)[135].

Pour améliorer l'observance, le pharmacien peut proposer des aides au patient, en termes d'organisation pratique, de performance, de motivation et d'autonomie. Celles-ci s'appliquent aux patients à domicile et peuvent être instaurées à l'hôpital. Il s'agit, par exemple, de mettre en place des outils rappelant au patient pourquoi, comment et quand il doit prendre ses médicaments (tableau 19). Il peut être nécessaire de demander le concours de la famille, des amis ou d'un infirmier. Certains programmes de médicaments contrôlés peuvent être utiles dans le cas de patients incapables de prendre l'entière responsabilité de leur traitement. Tel est le cas des traitements de substitution aux opiacés, que le patient doit venir chercher chaque jour ou chaque semaine à la pharmacie. Si le problème du patient n'est pas qu'il oublie mais qu'il est démotivé, alors il est plus efficace de recourir à des techniques de modification du comportement (technique de motivation). Le pharmacien devrait présenter les avantages et les inconvénients des différents outils et techniques, puis laisser le patient ou sa famille juger de leur utilité pour améliorer la fidélité au traitement.

Tableau 19 - Interventions et outils pour améliorer l'observance thérapeutique[130,133]

Les interventions qui permettent l'amélioration de l'adhésion	Les outils disponibles, systèmes d'aide à la prise des médicaments
- Éduquer le patient sur la maladie et son traitement. - S'assurer que le patient est prêt à s'engager dans un traitement chronique en comprenant tous les enjeux. - Établir un « contrat » avec le patient. Négocier plutôt qu'imposer (en tenant compte des préférences du patient). - Mettre en place une alliance thérapeutique entre le patient et le personnel soignant, établir une relation de confiance, utiliser des techniques de communication. - Être disponible pour le patient. - Assurer une coordination entre les différents intervenants. - Informer le patient des contraintes thérapeutiques. Prévenir et traiter les effets indésirables. - Mettre en avant les bienfaits de la thérapie. Informer le patient des résultats cliniques obtenus grâce au traitement. - Faciliter l'expression du patient sur le vécu de son traitement et les impacts sur le quotidien. - Simplifier les schémas thérapeutiques : préférer les formes à libération prolongée (formes orales LP, formes injectables à libération prolongée : neuroleptiques d'action prolongée NAP), éviter de multiplier les moments de prise des médicaments, les dispositifs différents et les médicaments prescrits « au besoin » (PRN). Les formes orales liquides permettent une adaptation fine et précise de la posologie. Elles ont un intérêt lorsque les patients sont réfractaires au traitement, refusant ou feignant de prendre le médicament. Elles présentent aussi un avantage chez les sujets ayant des troubles de la déglutition. - Identifier le quotidien, le mode de vie, les habitudes sociales du patient pour adapter son traitement. - Déterminer les événements qui risquent de compromettre l'adhésion afin d'en prévenir la rupture. - Identifier le degré de support de l'entourage, l'impliquer. - Soutenir la motivation sur le long terme, en déterminant les objectifs du traitement. - Mettre en place un programme d'auto-motivation (gratifications) : le patient peut par exemple s'octroyer du temps libre s'il a atteint un objectif ; ce type de programmes a donné de bons résultats chez les personnes désirant perdre du poids ou cesser de fumer, objectifs qui nécessitent un important changement de comportement et des efforts sur le long terme. - Évaluer la compréhension (personne âgée, trouble cognitif, faible niveau culturel, compréhension de la langue). - Ne pas négliger un handicap physique (surdité, malvoyance…). - Faire répéter au patient ce qu'il a compris. - Dépister un obstacle socio-économique au suivi du traitement. - Prendre en considération les représentations des médicaments par les patients (questionnaires, annexe 18). - Indiquer les personnes à contacter en cas de difficultés. roposer au patient d'intégrer un groupe de parole, une association de patients.	- **Plan de prises individualisé** (clair et précis, document différent de l'ordonnance) : grille avec les horaires d'administration de la médication tenant compte des habitudes de vie du patient. - **Modes de mémorisation :** déterminer des activités quotidiennes qui permettent d'agir comme un signal pour la prise du traitement (brossage de dents, au lever, au coucher, à l'heure de la promenade du chien…). L'horaire choisi doit être pratique pour le patient et s'insérer harmonieusement dans sa vie. Le patient pourra faire un lien mental entre ces deux activités. Certains patients ont de mauvaises habitudes alimentaires et peuvent oublier de prendre leur médicament s'ils ont tendance à sauter des repas ou à ne pas manger à heure fixe. - **Aide-mémoire** : l'endroit où garder les médicaments doit être pratique et bien visible (table ou buffet de cuisine, table de chevet, à un poste de travail, dans un lieu de détente…). Il faut toutefois prendre des précautions pour prévenir la détérioration des médicaments ou leur ingestion accidentelle par des enfants ou d'autres personnes. - **Enseignement par anticipation :** informer le patient des écarts acceptables, émettre des hypothèses (en cas de changement du mode de vie, des habitudes, de consommation d'alcool, d'oubli d'une prise, d'apparition d'un symptôme ou d'un effet indésirable...). - **Aide-mémoire électroniques, avertisseur (alarme)** pour rappeler le moment de la prise des médicaments : montres-alarmes (réveille-matin ordinaire, montre programmable avec alarme), avertisseurs de poche (type téléavertisseurs), alarme vocale, logiciels, ordinateurs de poche (Palm^{MD}), boîtiers électroniques (alarme munie d'un ou de plusieurs compartiments permettant de transporter des comprimés), piluliers électroniques (piluliers ordinaires munis d'une alarme)… - **Pilulier** pour répartir les doses quotidiennes. - Tenue d'un **calendrier**, d'un **agenda**, de **diagrammes de suivi** ou d'un **journal de bord** (pour noter par exemple les oublis et leurs origines). Lorsque l'heure et la dose sont indiquées dans la grille d'un calendrier ou d'un diagramme, le patient n'a qu'à barrer chaque dose qu'il prend. Les soignants peuvent parcourir le diagramme d'un coup d'oeil pour détecter les problèmes et y remédier rapidement. - Les **nouveaux conditionnements** (emballage-calendrier) que proposent certains laboratoires pharmaceutiques pour les traitements chroniques simplifient la prise de ces derniers et évitent de recourir à un calendrier classique : le patient suit les flèches selon le nom du jour de la semaine (de lundi à dimanche) ou selon le numéro du jour dans le mois ou dans le cycle menstruel (pour les contraceptifs oraux). - Outils pour aider les patients à en apprendre davantage sur leur maladie et son traitement : • **images, feuillets d'informations** en style clair et simple, • renforcement pédagogique : supports **audio-visuels, aides visuelles**, notamment chez les patients faiblement alphabétisés. **- Suivi téléphonique :** appeler le patient pour vérifier s'il suit son traitement ou s'il présente des effets indésirables. - **Démonstration et mise en pratique :** manipulation des conditionnements et des médicaments (laisser le patient manipuler et lui remettre une fiche récapitulative). - Recours à une **tierce personne** pour la préparation des doses.

Les antécédents culturels, l'âge (les personnes âgées et les enfants surtout), les handicaps physiques (déficit auditif ou visuel…) ou mentaux, le genre d'emploi et le mode de vie sont tous des facteurs qui déterminent le type de matériel didactique à utiliser et les difficultés que peut avoir un patient à suivre son traitement[130]. La remise au patient d'instructions claires et concises est nécessaire à la bonne utilisation des médicaments et à l'amélioration de l'observance : explications verbales claires, documents écrits (établissement d'un plan de prises individualisé…). Les professionnels de santé doivent revoir et réexpliquer périodiquement aux patients l'utilité et le mode d'emploi de leur traitement. De même, une réévaluation des capacités cognitives et des aptitudes physiques des patients aidera à s'assurer que les documents et outils sont à leur niveau.

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP)

La définition retenue de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est celle du rapport de l'OMS, publiée en 1996 et traduite en français en 1998[137] : « L'éducation thérapeutique a pour objet de former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. L'éducation thérapeutique du patient est un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux. L'éducation thérapeutique du patient comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement. La formation doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants. » L'ETP ne se résume pas à la délivrance d'une information. L'information seule ne suffit pas à aider les patients à gérer leur maladie au quotidien. En pharmacie, éducation des patients et *counselling* sont employés de manière interchangeable. Selon certains, le *counselling* s'apparente assez à la psychothérapie, car dans un cas comme dans l'autre, il est question d'écoute, d'interrogation, d'évaluation, de soutien, d'interprétation, d'explication, d'information et de conseils. Toutefois, en matière de psychothérapie, c'est surtout l'écoute qui domine, tandis qu'en ce qui a trait à l'éducation thérapeutique, écoute et transmission d'informations sont aussi importantes l'une que l'autre[130]. Les interventions combinent des approches éducatives, comportementales et psychologiques : techniques de résolution de problèmes, d'autonomie, de mémorisation, d'adaptation du comportement et de motivation. L'objectif est d'accompagner le patient dans l'acceptation de son état, l'organisation de ses soins et ses comportements de santé, dans le but d'améliorer ou de stabiliser sa qualité de vie[10].

En France, des programmes d'accompagnement du patient sont menés par des associations, par les assureurs publics ou privés et par l'industrie pharmaceutique. De rares associations vont jusqu'à organiser de véritables actions d'éducation thérapeutique[138]. Les pathologies surtout prises en charge dans les activités d'éducation, à l'hôpital et en ambulatoire, sont le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'asthme, l'allergie, l'insuffisance respiratoire et l'obésité. Jusqu'à présent, les pharmaciens sont peu impliqués dans des programmes d'ETP, mais cela risque de changer grâce aux récents documents officiels concernant l'éducation thérapeutique du patient[138,139]. Au Canada, le pharmacien est depuis longtemps impliqué dans l'éducation thérapeutique du patient, dans le cadre des soins pharmaceutiques. Il existe de véritables consultations pharmaceutiques et des séances d'ETP par téléphone, conduites par un pharmacien. Ce dernier appelle les patients sous AVK ou insuline pour les aider dans la pratique de l'auto-surveillance et de l'adaptation des doses : il leur indique la conduite à tenir après un résultat biologique (INR ou RNI avec les AVK, glycémie avec l'insuline).

Exemple CPN : Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient[49,137-143]

En France, les résultats des évaluations qualitatives réalisées autour des activités d'ETP en milieu hospitalier comme pour les pratiques ambulatoires sont identiques[138] :

- hétérogénéité des programmes mis en place, en ce qui concerne l'organisation des activités et la structuration des programmes ;
- niveau de formation des professionnels impliqués variable ;
- faiblesse du nombre de patients impliqués.

La disparité de ces pratiques a conduit le Ministère chargé de la Santé à élaborer un cadre national reconnu pour l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients[138,139]. Mais la mise en œuvre d'une politique nationale d'ETP ne peut être que progressive. Des recommandations ont donc été élaborées en septembre 2008 pour une politique nationale d'ETP[137] :

- Certaines pathologies sont choisies comme prioritaires : diabète, pathologies cardiovasculaires, asthme, infection par le VIH.
- Les nouvelles agences régionales de santé auront pour mission d'évaluer les programmes d'ETP mis en œuvre en ambulatoire et au sein des établissements de santé. Elles devront aussi négocier dans les contrats d'objectifs et de moyens, les activités d'ETP au sein des établissements de santé, publics et privés, et planifier le maillage territorial pour ces pratiques en ambulatoire.
- La pratique de l'ETP devra s'appuyer sur des compétences nouvelles, à acquérir par un professionnel de santé. Elle nécessite une formation spécifique et agréée, pour tout professionnel de santé qui souhaite l'exercer.
- Les programmes d'ETP devront répondre à un cahier des charges national établi sur des critères homogènes de labellisation pour tout le territoire et prenant en compte les pratiques hospitalières et ambulatoires. Ce cahier des charges devra être élaboré sous l'autorité de l'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES) en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS), les sociétés savantes et les organsimes d'assurance maladie obligatoire.

Le guide méthodologique réalisé, en 2007, par l'HAS et l'INPES[139] peut fournir la base des critères de qualité pour l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient. Ce document, destiné aux professionnels concernés par le traitement des personnes souffrant d'une maladie chronique, fournit des indications concrètes par rapport au contenu de l'éducation thérapeutique, à son organisation et à son évaluation. L'ETP participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique), de sa qualité de vie et de celle de ses proches. Les proches peuvent être associés à la démarche d'ETP, s'ils le souhaitent et si le patient souhaite les impliquer dans l'aide à la gestion de la maladie. Les finalités de l'ETP sont l'acquisition et le maintien par le patient de **compétences d'autosoins** et la mobilisation ou l'acquisition de **compétences d'adaptation**[49,139]. Les autosoins représentent des décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé. Les professionnels de santé doivent faire preuve de compétences **relationnelles, psychologiques, pédagogiques, méthodologiques** et **biomédicales** pour mettre en place l'ETP.

L'ETP comprend 4 étapes[139] :

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

1. Identification des besoins de chaque patient : **diagnostic éducatif**. Le diagnostic éducatif repose sur un entretien individuel structuré. Il permet d'appréhender les différents aspects de la personnalité du patient, d'identifier ses besoins, d'évaluer ses potentiels, de prendre en compte ses demandes, ses attentes, ses croyances, ses représentations. Le diagnostic éducatif n'est jamais figé et peut être réajusté au cours des consultations successives. Il n'est pas exhaustif, mais doit fournir une image relativement fiable de la condition du patient, à un moment donné. Il doit permettre de répondre à 5 questions concernant le patient :

Qu'est-ce qu'il a ?

C'est l'***aspect biomédical*** (gravité, évolution de la maladie, traitement, autres problèmes de santé…)

Qu'est-ce qu'il fait ?

C'est l'***aspect socio-professionnel*** (niveau d'études, activité professionnelle, conditions de vie, environnement, situation familiale…) Il faut aussi préciser les capacités du patient à résoudre seul ses problèmes.

Qu'est-ce qu'il sait ?

C'est l'***aspect cognitif***. Que sait-il de sa maladie? Comment se la représente t-il ? Quelles sont les conséquences pour lui et ses proches ? Que croit-il ? Comment perçoit-il les risques de la maladie, le traitement proposé ?

Qui est-t-il ?

C'est l'***aspect psycho-affectif*** (personnalité, sensibilité…).

Quel est son projet ?

Formulé par le patient ou proposé par le soignant, le projet va constituer la source de motivation du patient. Il peut être négocié sans perdre de vue qu'il doit être valorisant pour le patient, facile à mettre en oeuvre et réalisable à court terme.

2. Définition d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique du patient. Il s'agit de formuler avec le patient les compétences à acquérir ou à mobiliser au regard de son projet.

3. Planification et mise en oeuvre des séances d'éducation thérapeutique du patient, collectives et/ou individuelles : sélection des contenus à proposer lors des séances d'ETP, des méthodes et techniques d'apprentissage qui facilitent les interactions et les médiations avec le patient pour l'acquisition de compétences.

4. Évaluation des compétences acquises par le patient (acquisition de compétences sur la maladie et son traitement, adaptation, mises en situation, évaluation de l'observance, examens analytiques des urines, enquête alimentaire, évolution du comportement, changements mis en oeuvre dans la vie quotidienne), du déroulement et de la pertinence du programme, indiquant ainsi au patient et aux professionnels de santé ce que le patient sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.

Place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique[140] :

Les actions entreprises par le pharmacien doivent intégrer une logique multi-professionnelle avec une équipe de soins et/ou dans le cadre d'un réseau. Le pharmacien :

- **est disponible et à l'écoute pour accompagner le patient ;**
- **explique et informe le patient sur sa pathologie, les traitements, leur efficacité et leurs effets indésirables** (entretiens individuels, groupes de parole, ateliers thérapeutiques…) ; l'entourage proche est aussi concerné par ce type d'approche : il peut être inclus au groupe de patients ou être intégré dans des groupes spécifiques d'accompagnants ;
- **veille à une organisation pratique de la prise des médicaments adaptée au patient** (plan de prise individualisé, pilulier…).

Le patient doit devenir acteur de son traitement. Le pharmacien demande au patient d'expliquer ce qu'il connaît de son traitement et comment il organise la prise de ses médicaments. Il devrait aussi observer le patient manipuler les emballages et évaluer les techniques d'administration des médicaments, notamment lorsqu'il s'agit de formes galéniques particulières. Il faut aussi faire la démonstration de certains appareils médicaux. Des instructions rédigées en style clair et des illustrations simples renforceront ces démonstrations.

Des **outils pédagogiques** sont conçus pour aider à la réalisation de l'activité éducative :

- des **supports d'information** (sur la maladie et les médicaments) : affiches, brochures, synthèses, fiches-conseil, aides-mémoire, guides pour les patients et leurs proches (sur différents supports : papier, CD, DVD…) ; des documents peuvent être remis au patient au terme de la séance, mais ne remplacent pas une interaction soignant-patient ;
- des **supports d'animation :** images, posters, tableaux, projections, bandes audio/vidéo, CD, matériel de soins, jeux…
- les **technologies de l'information** et de la **communication** (relatives à l'informatique connectée à Internet) peuvent être utilisées : systèmes multimédias interactifs sur CD-ROM, encyclopédies, vidéoconférence, forums de discussion…
- les **documents des laboratoires pharmaceutiques** dans le cadre de leurs programmes de psychoéducation : Soleduc et Bipolac (Sanofi-Synthélabo), PACT (Janssen-Cilag), Schiz'ose dire[141,142] (Lilly).

PSYCHOÉDUCATION

La psychoéducation peut se définir comme « l'éducation ou la formation d'une personne souffrant d'un trouble psychiatrique dans les domaines qui servent des objectifs de traitement et de réadaptation (l'acceptation de la maladie, la coopération active au traitement et à la réadaptation, l'acquisition d'habiletés compensant les déficiences liées au trouble psychiatrique) »[143]. Elle trouve son indication principale dans les pathologies chroniques ou récidivantes. Agir sur le rapport du patient à sa maladie modifie, en retour, l'évolution de la maladie, permet de lutter contre l'incompréhension et l'infidélité au traitement. La psychoéducation a d'abord été conçue pour les familles de patients souffrant de schizophrénie. Par la suite, la psychoéducation s'est généralisée à d'autres pathologies psychiatriques. Elle comprend un **objectif pédagogique**, un **objectif psychologique** et un **objectif comportemental** et fait référence à un certain nombre d'objectifs spécifiques (tableau 20). La psychoéducation fait partie intégrante de différentes psychothérapies (thérapies cognitivo-comportementales, centrées sur la famille, interpersonnelles et de régularisation des rythmes sociaux, programmes d'objectifs personnels…).

La prestation de soins pharmaceutiques de qualité contribue à améliorer les résultats thérapeutiques visés ainsi que la gestion efficace des médicaments (adhésion au traitement, utilisation, conservation, interactions, effets indésirables…).

L'approche psychoéducative comprend :

- des rencontres avec le patient et son entourage proche,
- des jeux de rôles et l'entraînement à la résolution de problèmes avec le patient et/ou son entourage,
- la participation à des groupes de paroles (à visée éducative ou de soutien), d'entraide et de ressourcement pour les patients et/ou les familles ; les groupes d'encadrement pédagogique (souvent mis en place par les associations de patients, les hôpitaux et les réseaux) peuvent aider les patients ayant des troubles particuliers : diabète, soins palliatifs, santé mentale...

Tableau 20 – Exemples de compétences à acquérir par le patient pour gérer sa maladie psychiatrique[139,144]

Compétences	Objectifs spécifiques (exemples en psychiatrie) Psychoéducation
Compétences d'autosoins	
Comprendre, s'expliquer Situer son degré de certitude	■ **Informer sur la maladie** (prévalence, symptômes, étiologies, conséquences) et le **traitement** (modalités de prise, aspects bénéfiques, effets secondaires, interactions, durée), optimiser le traitement médicamenteux et améliorer l'observance thérapeutique. ■ **Favoriser l'acceptation du trouble** et **lutter contre la stigmatisation** de la notion de maladie mentale par l'information et le soutien du patient et de son entourage. L'ignorance contribue à entretenir, peur, discrimination, rejet, honte, culpabilité.
Repérer, analyser, mesurer	■ **Prévenir les rechutes/récidives** et **diminuer le nombre et la durée des hospitalisations :** repérer les signes d'anxiété, de stress, de décompensation de la maladie et détecter les signes précurseurs de rechute. ■ **Soulager la souffrance psychologique** et **améliorer la qualité de vie** du sujet dans toutes ses dimensions (personnelle, familiale, professionnelles, relationnelle), respecter des règles d'hygiène de vie et les rythmes sociaux.
Prendre des décisions Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention Pratiquer, faire *Auto-évaluer sa stratégie de résolution de la solution-problème* *S'adapter à une nouvelle situation-problème*	■ **Adapter des doses de médicaments** (anxiolytiques/hypnotiques au besoin) pour soulager les symptômes. ■ **Savoir gérer ses émotions, permettre de contrôler les situations de stress, d'anxiété.** Adapter son activité en fonction des épisodes thymiques : en phase dépressive, le patient est encouragé à maintenir des activités alors qu'en phase hypomane, il essaiera d'être hypostimulé pour éviter l'escalade qui mène à la manie. Le patient doit donc apprendre des techniques pour soulager l'inactivité et pour réduire l'activité, selon le cas. ■ **Développer des compétences en matière de communication,** apprendre à parler de son trouble à son entourage, éviter les conflits, améliorer les relations interpersonnelles et le fonctionnement social. ■ **Prévenir, déceler et traiter les abus de substances** (drogues licites ou illicites, médicaments) à cause du risque majeur d'interactions, ne non-observance, de rechute et de réhospitalisation. ■ **Etre capable de demander de l'aide** en cas de situation complexe. ■ **Savoir lutter contre des pensées négatives,** prévenir les conduites suicidaires. ■ **Mettre en œuvre des modifications du mode de vie** (équilibre diététique, hygiène du sommeil, programme d'activité physique…). ■ **Prévenir les complications évitables** (effets indésirables médicamenteux, interactions). Prévenir et dépister les comorbidités somatiques dont la prise de poids.
Compétences d'adaptation à la situation	
Image de soi Sentiment d'auto-efficacité Formalisation d'un projet/intention d'engagement	■ **Faire des choix et se fixer des buts, des objectifs réalistes :** le but ultime du traitement des maladies psychiatriques est la rémission, l'objectif spécifique du traitement de : - la phase aiguë est de contenir les symptômes graves, d'assurer la sécurité du patient et de l'entourage ; - la phase de stabilisation est le retour au fonctionnement normal ; - la phase de maintien est de préserver la rémission. ■ **Mettre en place un plan d'action.** ■ **S'observer, s'évaluer, se renforcer, avoir confiance en soi, s'affirmer.** ■ **Participer à des groupes de soutien et à des formations en groupe :** soutien mutuel. ■ **Information de l'entourage** du patient sur les différents symptômes : meilleur compréhension des comportements pathologiques du patient, diminution des reproches et de la culpabilisation, attitude plus positive, contribution à la démarche de soin du patient (détection des signes précurseurs de rechute, par exemple).

L'importance du **rythme de vie quotidien** (alimentation, sommeil, travail, exercice physique, relaxation…) est discuté et mis en pratique. Les thérapeutes encouragent les patients à garder des rythmes sociaux stables, à anticiper les événements qui pourait perturber les rythmes et développer des projets assurant une stabilité des rythmes sociaux et de l'humeur. Par ailleurs, les thérapeutes et les patients travaillent autour de la résolution des problèmes interpersonnels et élaborent des stratégies pour prévenir les problèmes interpersonnels similaires et les perturbations des rythmes sociaux dans le futur. L'application d'un programme de règles d'hygiène de vie contribue à limiter l'exposition à des causes déclenchantes ou précipitantes (cassure des rythmes sociaux, surmenage, carences de sommeil, abus d'excitants et d'alcool…). Pour appliquer ces notions d'activités, de rythme, d'**auto-observation des variations thymiques**, et pour observer leur évolution, des échelles peuvent être utilisées. Elles prenent en compte différents paramètres : heures de sommeil, stress, événements particuliers, posologies des traitements, dosage plasmatique…

Aux côtés de sexologues, psychologues, psychiatres, les pharmaciens interviennent dans l'éducation sexuelle de patients atteints de maladies mentales, en les informant sur les troubles sexuels liés aux psychotropes et en essayant de trouver des solutions pour les limiter[37,96,97]. Le pharmacien a une variété de rôles à jouer en matière de santé sexuelle, tels que référer, prévenir, éduquer, transmettre des informations, prescrire (ordonnances collectives de contraception hormonale), répondre aux questions concernant les troubles sexuels, les maladies sexuellement transmissibles, les tests de grossesse, la contraception (ateliers sur les méthodes contraceptives, contraception orale d'urgence, afin d'éviter des grossesses non planifiées). Chez la femme, l'hyperprolactinémie peut être associée à de l'aménorrhée. Il est donc important de connaître le cycle menstruel des patientes devant recevoir des antipsychotiques et de faire un suivi des menstruations. Lors d'un changement de médication vers un antipsychotique n'interférant pas avec la prolactine, il faut être très attentif aux mesures contraceptives afin d'éviter une grossesse non désirée. En effet, du fait de l'aménorrhée présente avec le précédent traitement, la patiente pouvait se croire ménopausée ou infertile[97].

Exemple CHUQ : Formation continue pour améliorer les techniques de communication et l'éducation thérapeutique (*counselling*)[145,146]

Des sites Internet, conçus pour aider les pharmaciens à communiquer plus efficacement avec leurs patients et les autres professionnels de la santé, proposent des activités de formation continue, des conseils et des exercices réflexifs : www.novopharm.com[145], www.monportailpharmacie.ca[146], www.apesquebec.org[148] (Association des Pharmaciens des Établissements de Santé du Québec), revue de la pratique pharmaceutique en établissement de Santé au Québec (Pharmactuel)…

Thèmes abordés en matière :

- de **communication :**
  - Principes de base de la communication[130]
  - La communication au sein d'une société multiculturelle[129]
  - Communication avec les médecins
- de problème d'**observance** lors de certaines pathologies (chaque cours présente la physiologie, les signes et symptômes de la maladie, traite des recommandations actuelles en matière de traitement, décrit les problèmes d'inobservance thérapeutique et offre des solutions pratiques pour y remédier) :
  - Schizophrénie
  - Dépression
- d'**éducation thérapeutique** auprès de certaines populations :
  - *Counselling* auprès des enfants[147]
  - *Counselling* auprès des personnes âgées
  - *Counselling* auprès de groupes particuliers de patients
  - *Counselling* au sein d'une société multiculturelle[82].

3.2. EXEMPLES D'INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES AUPRÈS DU PATIENT

3.2.1. HISTORIQUE MÉDICAMENTEUX DU PATIENT

Comme le pharmacien est le professionnel du médicament, il réalisera une anamnèse médicamenteuse à l'admission plus précise et plus complète qu'un autre professionnel de santé[10]. Cette activité permettra de limiter les erreurs de prescription à l'admission, les interactions et de détecter les allergies médicamenteuses.

Exemple CHUQ : Histoire pharmacothérapeutique à l'admission (historique médicamenteux)

Il s'agit d'interroger le patient sur les médicaments (prescits ou non) qu'il prenait avant son entrée à l'hôpital, ou à défaut une tierce personne (membre de la famille, ami, personnel soignant…), en cas d'agitation, de démence ou de confusion. La technique de l'interview est adaptée à la psychologie du patient. De plus, le pharmacien détermine le niveau d'observance et d'automédication. En cas de problème, il tente de corriger l'anomalie et d'optimiser la pharmacothérapie. Cette rencontre dure en moyenne vingt minutes. Dans certains cas, le pharmacien utilise les informations déjà recueillies par ses confrères, et qui peuvent être disponibles de différentes façons (communication téléphonique, résumé du dossier, télécopieur…), dans le respect de la législation sur la protection des renseignements personnels.

L'information recueillie sur un **formulaire d'histoire pharmacothérapeutique[2]** (annexe 6) porte principalement sur les renseignements personnels, l'état de santé, les médicaments employés (médication actuelle et antérieure, automédication, produits naturels), l'existence de conditions particulières pouvant influencer le choix du traitement (allergies, grossesse, allaitement, problèmes financiers, limitations fonctionnelles, incapacités…).

Le pharmacien demande au patient de citer le nom des médicaments prescrits et les heures de prises. Il le questionne aussi sur son style de vie : habitudes de consommation (tabac, caféine, alcool), régime alimentaire, exercice physique, outils utilisés pour faciliter l'observance (piluliers, tierce personne…)… Le recueil d'informations concernant les traitements antérieurs doit inclure la posologie, la durée de traitement et des données sur l'efficacité et la tolérance. La chronologie des modifications apportées à la pharmacothérapie d'un patient peut renseigner sur l'étude étiologique des nouveaux symptômes présentés. L'établissement et l'analyse de l'historique médicamenteux à l'admission, intégré dans la démarche diagnostique, permettent de comprendre si l'hospitalisation peut avoir comme origine l'iatrogénie médicamenteuse, une mauvaise observance ou une mauvaise compréhension du traitement. Le pharmacien doit noter les dates d'ajout et de cessation des médicaments dans les derniers mois. Pour cela, il peut prendre contact avec le pharmacien d'officine car les données apportées par le patient ne sont pas toujours fiables (oublis, erreurs). Le pharmacien évalue aussi les connaissances, peurs et problèmes que le patient a sur sa maladie et ses traitements. Il organise les informations qu'il reçoit de façon à ce qu'elles puissent être retrouvées et consultées facilement et rapidement. Pour ce faire, il inscrit les renseignements pertinents à un endroit convenu dans le dossier du patient à l'aide du **formulaire de plan de soins pharmaceutiques** (dossier papier et/ou informatique) et doit s'assurer de les mettre à jour.

3.2.2. OUTILS D'AIDE À LA PRISE DES MÉDICAMENTS

Les outils conçus pour améliorer l'observance doivent être adaptés au patient (problèmes de dextérité, de vue…)[136] : système électronique, signal sonore, repère visuel (clignotant programmable) ou tactile (bracelet vibrant), boutons, écrans des appareils... L'outil idéal est un dispositif simple, sécuritaire, peu coûteux et facile d'utilisation, mais peu de produits répondent à ces critères (alarmes simples, piluliers greffés à des alarmes)[136]. Il existe aussi des appareils perfectionnés qui émettent des signaux et des rappels. Certains appareils enregistrent et contrôlent la prise de médicaments, mais doivent être programmés.

Les aide-mémoire électroniques les plus performants sont les plaquettes alvéolées avec puce informatique intégrée : plaquettes programmées pour sonner selon l'espacement des doses, pour contrôler et enregistrer la prise du médicament (enregistrement automatique de la date et l'heure de prise quand le patient extrait un comprimé du blister, téléchargement de l'information enregistrée pour évaluer l'observance)[136]. Une entrevue, un questionnaire, un décompte de comprimés ou une vérification des dates de renouvellement du médicament sont des méthodes à appliquer en plus de la mesure électronique pour obtenir une somme d'information suffisante.

Pour éviter des attentes irréalistes et des arrêts de traitement prématurés, il est important de discuter avec le patient et/ou sa famille de l'indication des médicaments psychotropes, des risques associés à leur emploi, du délai de réponse et de la durée de traitement. Il est impératif que les personnes qui prennent des antipsychotiques, des antidépresseurs et/ou des thymorégulateurs, sachent que :

- pour que ces médicaments soient efficaces, il faut les prendre quotidiennement ;
- le soulagement des symptômes n'est pas immédiat (retardé de 2 à 4 semaines) ;
- des effets indésirables se produisent souvent en début de traitement et vont rapidement s'estomper ;
- il faut continuer le traitement même lorsque les symptômes s'atténuent pour éviter une rechute.

Exemple CHUQ : Apprentissage de l'utilisation d'un pilulier individualisé à une personne âgée en perte d'autonomie

La délivrance en flacon en plastique (contenant un médicament) est la méthode traditionnelle de délivrance des médicaments au Canada. C'est une méthode économique. Les médicaments sont parfois conditionnés en pharmacie dans des emballages-coques ou plaquettes alvéolées pour être vendus aux patients à l'unité, au Canada, mais pas en France (sauf à l'hôpital où le déconditionnement-reconditionnement est possible). La pharmacie de l'hôpital remplit en principe les piluliers pour les patients hospitalisés, aussi bien en France qu'au Québec. Pour les patients ambulatoires, la pharmacie de ville accomplit cette tâche au Québec, mais pas en France. Les piluliers facilitent la prise de médicaments et optimise l'observance thérapeutique.

Au Québec, il existe deux types principaux de piluliers qui comprennent en principe 28 cases :

- **Dosett®** (réutilisable, en plastique rigide)
- **Dispill®** (non réutilisable, hygiénique, plus sécuritaire, plus coûteux)

Uniquement préparé en pharmacie, le pilulier Dispill® est composé d'alvéoles scellées à froid contenant les médicaments. Ces alvéoles sont transparentes et sont toutes identifiées avec le nom du patient et celui des médicaments, le numéro de dossier, le jour et la date. Elles sont détachables et colorées selon le moment de prise. De plus, le pilulier Dispill® contient le profil pharmaceutique de son utilisateur, le nom du médecin traitant et celui du pharmacien. Certains hôpitaux utilisent aussi ce système de distribution de la médication.

But : Evaluer le niveau de compréhension et apprécier le niveau d'autonomie de la patiente pour gérer l'administration de son traitement en vue de préparer le retour à domicile.

Contexte

Service de gériatrie du CHUL (Centre Hospitalier de l'Université Laval à Québec).
Patiente : Madame D. 75 ans hospitalisée suite à des pertes de connaissance et chutes à domicile (AVC).
Après plusieurs semaines d'hospitalisation dans le service de gériatrie, la question du retour à domicile se pose. Pour cela, des aides sont nécessaires pour assister Madame D. dans les tâches de la vie quotidienne. L'équipe de soins a fait appel au pharmacien du service pour évaluer le degré d'autonomie de la patiente en terme de médication et pour mettre en place l'emploi d'un pilulier hebdomadaire Dosett® (semainier).

Rencontre initiale

Le pharmacien rencontre la patiente (ou, dans certains cas, les personnes qui en sont responsables) au moment où se prend la décision de recourir au pilulier hebdomadaire*. Cette rencontre (qui peut se faire au domicile du patient ou au lieu d'exercice du pharmacien) porte au moins sur les points suivants :
- révision du dossier-patient (avant la rencontre, le pharmacien consulte le dossier et complète une fiche de soins pharmaceutiques),
- explication de la médication (indications, administration…),
- explication des procédures relatives à l'utilisation du pilulier (ne pas hésiter à répéter et à reformuler pour permettre à la patiente de bien comprendre, de mieux assimiler),
- évaluation de l'aptitude de la patiente à comprendre l'utilisation du pilulier.

* Norme 90.03. L'utilisation du pilulier hebdomadaire. Texte adopté par le Bureau de l'Ordre des Pharmaciens du Québec lors de sa réunion du 11 décembre 1990.

1. **Présentation du pharmacien et de son intervention, mise en confiance de la patiente :**
   nom, rôle (« Je vais vous expliquer le traitement et vous apprendre à utiliser un pilulier hebdomadaire. »)

2. **Définition et présentation du pilulier :**
   « Les piluliers existent en différents formats et peuvent contenir une journée ou une semaine de traitement pour la médication par voie orale (comprimés, gélules, sachets s'ils ne sont pas trop grands). Un pilulier hebdomadaire, aussi appelé semainier est un système comportant différentes cases pour vous permettre de mettre vos médicaments de la semaine. C'est un boîtier en plastique, de forme rectangulaire, comportant 21 ou 28 cases disposées en 7 colonnes de 3 ou 4 rangées chacune. Chaque colonne étant destinée à recevoir la médication régulière d'une journée, le boîtier est donc valable pour une semaine complète de traitement*. Les jours de la semaine sont présentés en colonne : on va de gauche à droite. Tout à gauche figurent les cases du lundi et tout à droite celles du dimanche… Pour chaque jour, vous avez 4 cases : matin, midi, soir, coucher. Vous voyez, c'est écrit là : lundi matin… »

3. **Vérification de la compréhension de la patiente :**
   Demander à Madame D. de montrer la case du jeudi midi, du mardi soir, etc. Cela permet aussi de contrôler la capacité visuelle de la patiente. La patiente semble perdue et souhaite qu'on lui réexplique : vision correcte, mais difficulté de mémorisation et/ou de restitution de l'information (ce problème, rencontré plusieurs fois au cours de l'intervention, sera noté dans le dossier de la patiente). Des troubles cognitifs et une désorientation temporelle semblent présents : problème quand on demande à la patiente de montrer la case de demain soir, elle ne sait pas quel jour de la semaine on est.

4. **Manipulation du pilulier :**
   Vérifier si la patiente a la dextérité suffisante pour ouvrir, remplir, fermer les cases et pour prendre les médicaments (compartiments à couvercle coulissant, avec sécurité enfant).
   4.1. Le pharmacien demande à Madame D. de **manipuler seule** le pilulier pour voir si elle comprend comment celui-ci fonctionne (système d'ouverture/fermeture). Elle est déboussoler, feint d'avoir mal aux mains et repousse le pilulier (« C'est plate, ce n'ai pas pour moi, je n'arriverai pas à m'en servir… Mes mains… »). Nous n'avons pas vu de note d'arthrose handicapante ou d'autres types de douleurs au dossier. Le pharmacien insiste un peu et redonne le pilulier. La patiente a du mal à ouvrir les cases qu'elle trouve d'ailleurs trop petites (« C'est la dedans que je dois mettre tous mes médicaments de la journée »). Le pharmacien répond que cette case correspond à celle du lundi matin et qu'il n'y aura que les 4 comprimés du matin dedans. Néanmoins, il reconnaît que ce pilulier n'est pas facile d'emploi et propose d'en apporter un autre, mais la patiente se vexe. Elle recommence à manipuler le système. Le pharmacien l'assiste dans ces gestes pour enclencher l'ouverture. Finalement, Madame D. admet que ce n'est pas si compliqué, mais éprouve de la peine à refermer le système.
   4.2. Le **pharmacien**, très patient, s'empare du pilulier et **montre comment l'utiliser**, plusieurs fois de suite.
   4.3. La patiente manipule à nouveau le pilulier seul, finit par comprendre et avoir la technique.

5. **Remplissage du pilulier :**
   5.1. **Explication du traitement :** Il est important de bien expliquer le plan de prise du traitement, de proposer une grille-horaire personnalisée et d'informer sur les effets indésirables : « Ce médicament sert à faire baisser votre pression, vous devez présentement le prendre le matin au petit-déjeuner. Vous voyez, c'est noté dans le tableau. » (insister sur le nom et l'indication) « L'Ativan® (lorazépam) sert à vous calmer, quand vous avez des palpitations, de l'anxiété, de la nervosité. Ce médicament est utilisé pour vous aider à vous relaxer. Il peut causer une accoutumance, c'est pourquoi il ne faut jamais dépasser la dose prescrite. Le médecin vous la prescrit «au besoin», c'est à vous de décider quand prendre le médicament. Les médicaments PRN (au besoin) sont placés dans un contenant distinct des médicaments de prise régulière. Mais vous devez respecter la dose prescrite par votre médecin : un demi à un comprimé par jour en cas de crise d'angoisse. Ce médicament peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une diminution de la concentration. » Le pharmacien demande ensuite à la patiente ce qu'elle peut restituer de son traitement : étape laborieuse, la patiente n'arrive pas à assimiler toutes ces informations, elle demande de répéter. Il est conseillé de remettre à cette patiente des fiches conseils sur ses traitements. Le pharmacien se demande s'il est raisonnable de laisser du lorazépam au besoin chez cette personne, d'autant plus qu'il n'y a pas de case prévue à cette effet dans le pilulier (il en parlera au médecin et lui proposera de modifier la posologie : un demi comprimé matin et au coucher) car elle n'est pas suffisamment autonome pour gérer son traitement et prendre des décisions. Il faut simplifier au maximum le schéma de prises (réduire le nombre de prises à une ou deux par jour). Ici, pas de médicament à prendre à midi, seulement le matin et au coucher.
   5.2. **Remplissage du pilulier proprement dit par le patient.** Il s'agit là encore d'une étape laborieuse (« Où ça ? Dans quelle case ? »). Prendre le temps de réexpliquer pour mettre en route un automatisme. La patiente réussit à remplir les cases de la journée en cours (sauf traitement du matin car il a déjà été pris, « Pourquoi pas là ? Pourquoi pas dans cette case ? » « Parce que l'infirmière vous a donnée les médicaments de ce matin. »
   5.3. **Mise en situation, questions :** Demander à la patiente comment elle fera pour prendre ses médicaments du midi…

Note au dossier

Les motifs justifiant le recours au pilulier doivent être consignés au dossier-patient. Il en est de même des notes d'évolution (rencontres, commentaires…)* :

- évaluation du niveau de compréhension et appréciation du niveau d'autonomie de la patiente pour gérer l'administration de son traitement en vue de préparer le retour à domicile ;
- lors de l'entretien (durée de l'entretien : 30 minutes), une désorientation temporelle, des problèmes de compréhension, de mémorisation, de restitution de l'information ont été relevés ;
- envisager la suppression de la médication PRN (= au besoin) ;
- planification d'un suivi infirmier de l'utilisation du pilulier avant une rencontre ultérieure avec la patiente.

Rencontres avec d'autres professionnels de santé*

Le pharmacien peut être amené à communiquer avec d'autres professionnels de la santé en ce qui concerne la patiente. Ces communications peuvent porter aussi bien sur des problèmes reliés à la thérapie que sur les modalités d'utilisation du pilulier. Le pharmacien demande aux infirmiers de lui transmettre les informations quotidiennement, prise par prise, concernant le traitement, via une fiche d'administration de la médication. Au début, la préparation et la prise du traitement se feront sous contrôle infirmier strict, puis progressivement la patiente devra se débrouiller seule. Au bout de 10 jours d'essai, le résultat n'est pas satisfaisant : nombreux oublis, prise anarchique du traitement car la patiente n'a pas ou peu de repères dans le temps.

Conclusion

La patiente n'est pas suffisamment autonome pour l'utilisation d'un pilulier de type Dosett®. Un pilulier Dispill® sera préféré : il sera préparé par le pharmacien d'officine avec contrôle des prises par une infirmière à domicile matin et au coucher (pas de médicaments à prendre à midi). Dans certains cas, il convient de ne pas laisser les médicaments à portée de main du patient (risque de mésusage).

* Norme 90.03. L'utilisation du pilulier hebdomadaire. Texte adopté par le Bureau de l'Ordre des Pharmaciens du Québec lors de sa réunion du 11 décembre 1990.

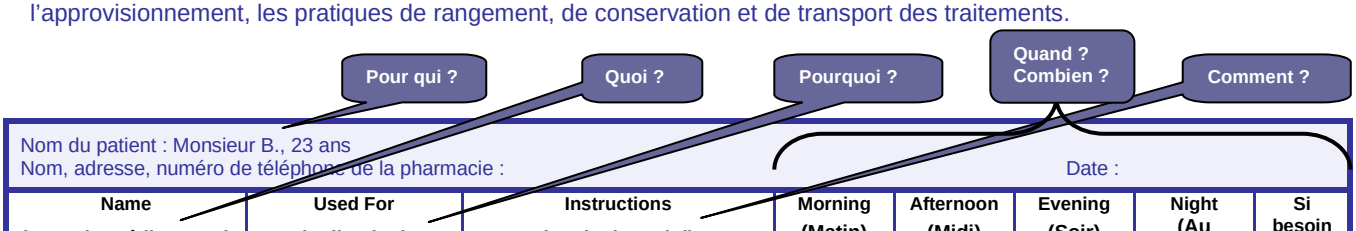
Exemple CHUQ : Établissement d'un plan de prise individualisé remis au congé de l'hôpital et éducation sur le traitement

(consultation pharmaceutique avec un patient schizophrène)

Le pharmacien doit déterminer quel régime posologique convient le mieux au patient. Il peut réaliser un plan de prises personnalisé pour chaque patient avec des images (forme et couleur du médicament : photo/schéma, moment d'administration : soleil, horloge, représentation de l'indication) et des phrases simples. Les aides visuelles sont utiles parce qu'elles aident le patient à se concentrer sur le message principal, réduisent la quantité de choses à lire et sont sources de motivation, surtout chez des patients faiblement alphabétisés. On peut se servir du pictogramme d'une horloge pour illustrer quand prendre un médicament : dessiner les aiguilles de l'horloge aux heures prévues pour chaque dose et inscrire la forme posologique et la dose du médicament[133].

Le plan de prises doit répondre aux questions suivantes : pour qui, quoi, pourquoi, quand, combien, comment ? Dans certains cas, les effets indésirables figurent dessus avec les mesures correctrices ou de prévention. Le plan doit de préférence être réalisé à l'ordinateur et imprimé sur une feuille rigide qui sera plastifiée pour permettre une meilleure conservation[83]. Pour résumer, le plan de prises doit permettre de visualiser les principales informations concernant le traitement et être facilement transportable.

En outre, le pharmacien explique au patient les changements de traitement : avantages/inconvénients des différentes molécules, mesures de prévention et de traitement des effets secondaires liés aux médicaments psychotropes (constipation, sécheresse de la bouche, hypotension orthostatique). Le pharmacien aborde aussi la manipulation pratique des médicaments et des dispositifs médicaux (formes galéniques particulières, dispositifs d'autocontrôle…), l'approvisionnement, les pratiques de rangement, de conservation et de transport des traitements.



Nom du patient : Monsieur B., 23 ans
Nom, adresse, numéro de téléphone de la pharmacie : Date :

Name (Nom du médicament)	Used For (Indication)	Instructions (Mode d'emploi)	Morning (Matin)	Afternoon (Midi)	Evening (Soir)	Night (Au coucher)	Si besoin (PRN)
PAXIL 20 mg : Paroxétine (comprimés)	**Dépression :** lutter contre les idées noires	Prenez ce médicament : - TOUS LES JOURS - de préférence au déjeuner (= petit-déjeuner), en mangeant pour éviter les nausées. S'il vous cause de la somnolence durant la journée, prenez-le au coucher.	2				
RISPERDAL CONSTA 37,5 mg : Rispéridone injectable	**Schizophrénie :** lutter contre les hallucinations, les idées délirantes	Injection faite au CLSC (Centre Local de Services Communautaires) par une infirmière tous les 15 jous.					
SIALOR : Anétholtrithione (comprimés)	Lutter contre la **sécheresse de la bouche**	Mesures de prévention de la sécheresse buccale : - bonne hygiène bucco-dentaire, - gommes/bonbons sans sucre, - hydratation régulière, brumisation d'eau thermale, - limiter alcool, café et thé.	2	2	2		
COLACE 100 mg : Docusate de sodium (capsules)	Lutter contre la **constipation :** COLACE augmente le volume d'eau dans les matières fécales et rend les selles plus molles et plus faciles à évacuer.	Avalez les capsules entières avec de l'eau ou un jus de fruit. COLACE peut prendre de 2 à 3 jours avant de faire pleinement effet. Prévention de la constipation : régime riche en fibres, hydratation, exercice physique.					2 si cons-tipation
DESYREL 50 mg : Trazodone (comprimés)	**Sommeil :** favoriser l'endormissement, prolonger la durée du sommeil					1	
Acétaminophène	**Mal de tête :** calmer les douleurs	300 à 600 mg par prise aux 4 à 6 heures (maximum : 2,6 g/jour)					PRN

3.2.3. STRATÉGIES ÉDUCATIVES, OUTILS D'INFORMATION, CONSEILS AUX PATIENTS

3.2.3.1. FICHES CONSEIL DESTINÉES AUX PATIENTS ET À LEURS PROCHES

En plus de l'information orale, il est souhaitable de remettre aux patients un document écrit pour lui permettre de s'y reporter et d'en discuter avec toute personne de son choix notamment avec les médecins et les pharmaciens. L'information des documents écrits, audiovisuels ou multimédia diffusés au patient doit être hiérarchisée, synthétique et claire, compréhensible pour le plus grand nombre de patients et validée (sociétés savantes, établissement…) selon des critères de qualité reconnus[49]. L'information écrite améliore la compréhension et la satisfaction du patient, ses connaissances et son adhésion au traitement. Les fiches conseil servent d'aide-mémoire et précisent, par exemple, les précautions requises lors de l'utilisation de certains médicaments. Ces documents doivent être attractifs, pratiques, faciles à lire et de diffusion large.

Les situations variées de conseils peuvent notamment concerner[2] :

- une nouvelle ordonnance, un renouvellement d'ordonnance ;
- l'utilisation d'un médicament en vente libre ;
- l'utilisation ou l'entretien d'appareils et d'instruments médicaux (thermomètres, cannes, pompes à perfusion sous-cutanée…) ;
- l'utilisation ou l'entretien de méthodes de surveillance ou de diagnostic (lecteurs de glycémie, tensiomètres, tests de grossesse, tests d'ovulation, tensiomètres…) ;
- des mesures non pharmacologiques et préventives pouvant aider à obtenir de meilleurs résultats ;
- la promotion de la santé publique, la prévention et le dépistage de certaines pathologies ;
- l'hygiène de vie, l'alimentation.

Exemple CPN : Élaboration de fiches conseil pour les patients, groupe de travail sur l'hygiène

De nombreux patients ne connaissent pas les notions d'hygiène de base (propreté corporelle, vestimentaire, pratiques alimentaires…) à cause de leur pathologie et/ou leurs conditions socio-éducatives défavorables. Les équipes de soins (qui interviennent au sein de l'établissement ou au domicile des patients) ont constaté que de nombreuses personnes sont en situation précaire. C'est pour cette raison que l'équipe pharmaceutique du CPN et des infirmiers ont décidé de se réunir pour réaliser des fiches conseil sur l'hygiène. Ces dernières doivent être adaptées à une population avec peu de moyens (intellectuels, financiers) et doivent donc être simples et illustrées (résumés des informations principales concernant le thème abordé). Les patients analphabètes ou ne maîtrisant pas la langue française devront pouvoir utiliser ces fiches. La fiche doit être attrayante, esthétique (colorée, mais pas surchargée) et son format pratique, peu encombrant, pour permettre une utilisation aisée.

Groupes de travail (2006-2007) :

- Deux groupes de travail pour les fiches conseil : « hygiène de l'adulte » et « hygiène chez les enfants »
- Équipe pharmaceutique (pharmacien, préparateur en pharmacie hospitalière, étudiants et interne en pharmacie)
- Médecin (un pédiatre dans le groupe « hygiène chez les enfants »)
- Infirmiers référents en hygiène hospitalière

Thèmes abordés :

Groupe « hygiène chez les adultes » :

- **L'hygiène corporelle au quotidien** (fiche conseil n°6)
- **Les mycoses cutanées** (fiche conseil n°8)

Groupe « hygiène chez les enfants » :

- **La toilette de l'enfant** (fiche conseil n°7)
- **Les premiers repas de bébé** (fiche conseil n°9)
- **L'alimentation des 4-18 mois** (fiche conseil n°10)

Déroulement d'une réunion :

Lors de la première réunion, les thèmes des différentes fiches conseil sont fixés, avec les points importants à aborder. On a choisi de garder la même présentation générale pour toutes les fiches :

- 1ère demi-page : titre, images, texte simple et accrocheur pour présenter le thème ;
- les 2 demi-pages intérieures pour le développement : explications simples, une image pour chaque idée, si possible ;
- sur la dernière demi-page : une idée forte, importante (une ou deux phrases avec une ou plusieurs illustrations).

Lors des réunions, chaque membre apporte des idées, tant sur le fond que sur la forme, en vue de modifier la fiche. Entre deux réunions, les étudiants en pharmacie élaborent une ébauche de la fiche avec des illustrations et des phrases simples (résumé des idées principales). Certaines informations peuvent être trouvées sur des sites Internet ou dans des centres de santé. Cette ébauche servira de support lors des réunions suivantes (2 à 4 séances par thème) : elle sera décortiquée point par point et simplifiée au maximum. Il n'est pas aisé de rédiger un document synthétique avec des phrases courtes et des mots simples. Un compte-rendu de la séance est réalisé à l'issue de chaque réunion.

Présentation des fiches :

■ S'assurer que le document aborde les questions et les idées fausses les plus courantes chez les patients.

■ Le texte doit se limiter au strict minimum (emploi de mots simples, ordinaires ; phrases courtes et simples).

■ Chaque phrase doit si possible renfermer une seule idée.

■ Définir les termes et concepts médicaux :

□ « Les mycoses cutanées correspondent à des infections de la peau et des ongles par des champignons microscopiques. »

■ Utiliser des énoncés clairs et adaptés au public visé :

□ « Quel lait choisir pour votre bébé ? »

■ Commencer avec un titre accrocheur et une introduction appropriée :

□ « La propreté, c'est possible pour chacun avec des moyens simples. »

□ « Allaiter ou donner le biberon à son enfant est un moment d'échange et de tendresse. De la naissance à 4 mois, l'alimentation de bébé est exclusivement constituée de lait. »

■ Faire usage d'aide-mémoire, de diagrammes/tableaux et d'illustrations (images, photos) :

□ L'hygiène corporelle au quotidien : dessin d'un corps humain simplifié avec des flèches pour chaque partie du corps (cheveux, oreilles, dents, peau, mains, ongles) et pour les vêtements, une illustration est associée à chaque conseil.

□ La toilette de l'enfant : le bébé indique ses besoins à travers des bulles de bandes-dessinées (« Mon bain » « Mon change » « Mes petits bobos ») ; il s'adresse directement à ses parents (« je », « tu »…) pour leur donner des conseils et leur dire comment il se sent (« C'est tellement bien quand tu me tiens en me regardant et en me parlant. »).

□ Les mycoses cutanées : photos de différents types de mycoses avec explications des symptômes en quelques mots (peau, plis, ongles, orteils), liste de conseils en matière de prévention (« Comment garder une peau et des ongles en bonne santé ? ») et de traitement (« Quelques conseils pour utiliser les médicaments prescrits »).

□ Les premiers repas de bébé : Questions-réponses sur le lait (quel type, quand, combien, comment ?) avec un tableau pour les quantités en fonction de l'âge du bébé (nombre et répartition des biberons dans la journée, poids d'un biberon), les étapes de préparation d'un biberon avec du lait en poudre et de nettoyage du biberon en images.

□ L'alimentation des 4-18 mois : Diagramme simple de la diversification alimentaire qui se fait pas à pas avec pour chaque tranche d'âges les aliments à introduire (« La diversification de l'alimentation se fait progressivement », illustrations : pyramide qui s'élargit, traces de pas).

■ Attirer l'attention sur les points importants en faisant usage de caractères gras ou italiques, d'encadrés, de couleurs.

■ Insister sur les concepts de propreté/santé/bien-être, de plaisir/détente et d'échange (il ne faut pas que l'hygiène et les repas soient des contraintes) :

□ Hygiène corporelle : « vous contribuez à votre bien-être, votre bonne santé, la qualité de vos relations avec votre entourage. » « Un bon moment à passer ensemble. » « Nous sommes bien détendus après ce moment partagé. »

□ Repas du nourrisson : « C'est un moment où bébé est bien dans les bras de ses parents. » « Après ce repas agréable dans les bras de ses parents, bébé est prêt à jouer, à découvrir… » « Le repas est un moment important pour le bien-être et le développement de l'enfant. » « En suivant ces conseils, vous donnez toutes les chances à votre enfant d'être en bonne santé. ».

Lorsque les membres du groupe de travail sont satisfaits de leur conception, le document est envoyé au centre de reprographie, où il sera un peu modifié (changement au niveau de la mise en page, des couleurs, des illustrations, mais pas du texte). Le centre de reprographie soumet sa maquette au groupe de travail qui la validera ou non. En ce qui concerne la fiche n°6, nous avons été plusieurs fois déçus par les pr opositions de l'imprimeur car il a ajouté des illustrations qui ne correspondent pas au public visé. Au final, notre modèle de fiche a quasiment été imprimé tel quel. Par contre, pour la fiche n°7, l'imprimeur a d'emblée repris la plupart de nos images.

Diffusion de l'information :

■ Éducation thérapeutique réalisée à l'hôpital ou au domicile du patient par les équipes de soins avec remise de fiches conseil. Ces fiches peuvent servir de support lors d'entretiens ou de groupes de paroles avec les patients.

■ Envoi des fiches dans les services de soins où les patients pourront se servir (points d'information).

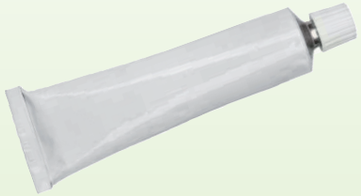
■ Site Internet du CPN[39] consultable aussi bien par les professionnels de santé que par les patients et leur famille.

Des fiches conseil ont été élaborées par d'autres groupes de travail du CPN[39] (2003-2009) :

Fiches conseil pour les patients concernant les médicaments :	*Fiches conseil pour les patients concernant l'hygiène :*
Les médicaments génériques	**Vous pouvez être acteur de votre santé**
Les médicaments : faites-en bon usage	**Le sommeil. Bien dormir, c'est bien vivre**
Médicaments et conduite automobile	**A bas les poux !**
Les anxiolytiques	

Fiche conseil n°8:fiche conseil n°8 5/02/08 10:08 Page 1

Une amélioration ne signifie pas la guérison



N'arrêtez pas votre traitement sans l'avis du médecin

Le traitement d'une mycose est long (jusqu'à 1 an)

Création SOTRES Lorraine - DUQC - Service Communication et Reprographie CPN.

LES MYCOSES CUTANÉES

La Commission du Médicament
et des Dispositifs Médicaux Stériles
Avril 2008

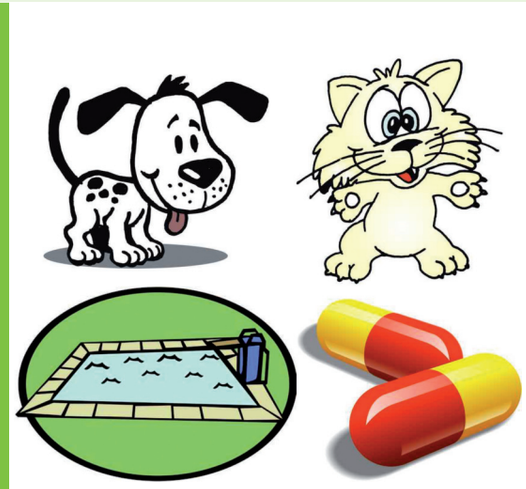
Les mycoses cutanées correspondent à des infections de la peau et des ongles par des champignons microscopiques

On peut être contaminé par :

- une autre personne
- un animal
- l'humidité : le sol

et aussi :

- lors d'une baisse des défenses immunitaires dans certaines maladies (SIDA, diabète…)
- lors de la prise de médicaments (antibiotiques, corticoïdes…)



La mycose est une maladie contagieuse
Elle évolue lentement

FICHE CONSEIL 8

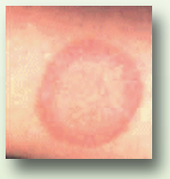
Fiche conseil n°8:fiche conseil n°8 5/02/08 10:08 Page 3

Les mycoses peuvent atteindre différentes parties du corps

les cheveux

plaques sèches avec perte des cheveux (teignes)

la peau

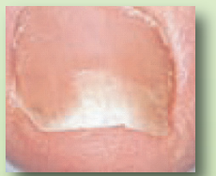


plaques rouges avec des débris de peau

les plis

plaques rouges avec des dépôts blanchâtres

les ongles



décollement de l'ongle

épaississement de l'ongle

couleur jaunâtre

entre les orteils

aspect macéré blanchâtre, fissures douloureuses avec démangeaisons

Comment garder une peau et des ongles en bonne santé ?

- Lavez-vous soigneusement chaque jour
- Essuyez-vous correctement surtout au niveau des plis et entre les orteils
- Utilisez une serviette sèche personnelle
- Changez de sous-vêtements tous les jours
- Portez des chaussettes propres
- Aérez vos chaussures

Une mycose ne guérit pas sans traitement

Quelques conseils pour utiliser les médicaments prescrits

- sur la tête : shampooing, laisser agir puis bien rincer
- sur la peau : crème, gel, solution
- au niveau des plis : bien sécher et appliquer la poudre
- dans les chaussures : aérer et mettre la poudre
- entre les orteils : bien sécher, bien écarter les orteils et mettre la poudre
- sur les ongles : bien sécher et appliquer le vernis (respecter le mode d'emploi)

Appliquez les produits sur une peau propre et sèche

En cas de mycose

- Lavez vos sous-vêtements, vos chaussettes et vos serviettes de toilette : à 60° si possible
- Evitez de fréquenter les endroits collectifs : les piscines, les saunas, les salles de sport…

Exemple CHUQ : Fiches conseil pour les patients concernant certains médicaments, concernant l'hygiène de vie

- Renseignements généraux sur la médication
- Pour prévenir la constipation
- Antidépresseur tricyclique
- Antidépresseur IMAO
- Antiparkinsoniens
- β-bloquants
- Benzodiazépine – anxiolytique
- Benzodiazépine – hypnotique
- Bupropion (WELLBUTRIN MD)
- Buspirone (BUSPAR MD)
- Carbamazépine (TEGRETOL MD)
- Citalopram (CELEXA MD)
- Clozapine (CLOZARIL MD)
- Fluoxétine (PROZAC MD)
- Fluvoxamine (LUVOX MD)
- Gabapentine (NEURONTIN MD)
- Lamotrigine (LAMICTAL MD)
- Lithium
- Mirtazapine (REMERON MD)
- Moclobémide (MANERIX MD)
- Olanzapine (ZYPREXA MD)
- Paroxétine (PAXIL MD)
- Quétiapine (SEROQUEL MD)
- Rispéridone (RISPERDAL MD)
- Sertraline (ZOLOFT MD)
- Topiramate (TOPAMAX MD)
- Valproate et dérivés (EPIVAL MD, DEPAKENE MD)
- Venlafaxine (EFFEXOR MD)
- Zopiclone (IMOVANE MD)

En matière de nutrition et d'activité physique, l'agence de santé canadienne (Santé Canada) a édité des brochures utiles aux professionnels de santé et aux patients. En voici quelques exemples :

■ le Guide alimentaire canadien,

■ le Guide d'activité physique canadien pour une vie active saine,

■ la Trousse cœur en santé (maladies du cœur et cholestérol, diabète, hypertension, inactivité physique, tabagisme, contrôle du poids).

Le pharmacien peut demander au patient de tenir un journal de bord afin d'assurer un suivi de l'alimentation et de l'activité physique et de contrôler le poids. En plus de ces documents officiels, les pharmaciens du CHUQ élaborent des fiches conseils à remettre aux patients (exemple : Fiche « Pour prévenir la constipation »).

JOURNAL D'ALIMENTS ET D'ACTIVITÉS

Date : _____ Nom : _____

Heure	Aliments	Faim 0 = faible à 5 = forte	Endroit où vous mangez et ce que vous faites pendant que vous mangez	Minutes pour manger	Humeur	Type d'activité physique	Minutes consacrées à l'activité physique

Les pharmaciens du Centre Hospitalier Universitaire de Québec
Hôtel-Dieu de Québec 691-5026
Hôpital Saint-François d'Assise 525-4329
CHUL 654-2123

Pour prévenir la constipation

En suivant certaines règles vous pouvez prévenir ou éliminer ce problème.

Dans votre alimentation, il est important de manger régulièrement des aliments riches en fibres. Vos selles seront plus volumineuses, plus molles et elles traverseront plus rapidement vos intestins.

Les principaux aliments riches en fibres alimentaires sont les fruits (raisin, poire, pomme, banane, orange), les légumes, les noix, amandes, arachides, le pain et les céréales de blé entier (pain brun, muffins au son).

Augmentez graduellement et lentement la quantité de fibres dans votre alimentation. Une augmentation trop rapide des fibres pourrait vous amener des malaises abdominaux et une sensation de ballonnement.

Il est très important de boire au moins 6 à 8 verres de liquide chaque jour.

De même, il faut faire un peu d'exercice physique (de la marche, de la bicyclette, de la natation...) à tous les jours pour un bon fonctionnement de vos intestins.

Ne prenez pas de laxatif sans consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Laxatif émollient

Ce médicament est utilisé pour traiter la constipation, en amollissant vos selles.
Le médicament peut prendre 2 à 3 jours avant de faire effet.
Ne jamais prendre d'huile minérale ou des produits qui en contiennent (ex : Agarol MD, Lansoyl MD...) en même temps que ce médicament.
Si votre médecin vous le permet, buvez beaucoup de liquides.

Laxatif stimulant

Ce médicament est utilisé pour traiter la constipation.
Ne pas prendre plus de médicament que la quantité prescrite car votre intestin peut devenir paresseux.
Ce médicament peut colorer vos urines (rouge-brun); ceci est un effet normal.

Pharmacien : _____ Date : _____

Les pharmaciens du Centre Hospitalier Universitaire de Québec
Hôtel-Dieu de Québec 691-5026
Hôpital Saint-François d'Assise 525-4329
CHUL 654-2123

ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUE

Le nom de votre médicament : _____

Ce médicament est habituellement utilisé pour traiter certaines formes de dépression. Il vous permettra de mieux dormir et de retrouver l'intérêt à la vie de chaque jour et d'être mieux dans votre peau. Quelquefois le médicament peut être donné pour une autre raison médicale. Demandez à votre médecin de vous dire pourquoi vous le prenez.

Le médicament doit être pris régulièrement pour être efficace.

L'action de ce médicament n'est pas immédiate. Il se peut que vous ressentiez son effet bénéfique seulement après quelques jours ou quelques semaines.

Ce médicament peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une diminution de la concentration. Soyez certain de connaître l'effet du médicament sur vous avant de conduire une automobile, de faire un travail qui demande de la précision ou une attention particulière.

Vous pouvez avoir la bouche sèche. Cela est normal. Sucez un bonbon sans sucre ou de la glace et brossez vos dents régulièrement. Buvez beaucoup d'eau si votre médecin vous le permet.

Ce médicament peut causer de la constipation. En suivant certaines règles, vous pouvez prévenir ou éliminer ce problème. Demandez conseil à votre pharmacien.

Si la lumière vous éblouit ou vous aveugle, porter des lunettes de soleil. Au début vous pourrez voir embrouillé, si cela persiste, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous devriez éviter de boire de l'alcool car vous serez plus sensible à ses effets.

Évitez les mouvements brusques. Si vous êtes étourdi, asseyez-vous jusqu'à ce que vous soyez bien.

Il est possible que vous notiez une augmentation de votre appétit. Afin de ne pas prendre de poids, surveiller votre alimentation.

Demandez conseil à votre pharmacien avant d'utiliser des médicaments sans ordonnance, (sirop contre la grippe, médicaments contre les allergies).

Si vous ressentez un effet désagréable que vous croyez causé par votre médicament, n'hésitez pas à communiquer avec un pharmacien ou votre médecin.

Pharmacien : _____ Date : _____

Les pharmaciens du Centre Hospitalier Universitaire de Québec
Hôtel-Dieu de Québec 691-5026
Hôpital Saint-François d'Assise 525-4329
CHUL 654-2123

QUETIAPINE (SEROQUEL[MD])

Ce médicament est utilisé pour traiter les troubles de la pensée ou pour d'autres raisons médicales. Demandez à votre médecin de vous dire pourquoi vous le prenez.

Le médicament doit être pris régulièrement pour être efficace.

L'action de ce médicament n'est pas immédiate. Il se peut que vous ressentiez son effet bénéfique seulement après quelques jours ou quelques semaines.

Ce médicament peut causer des étourdissements particulièrement dans les premiers jours de traitement. Évitez les mouvements brusques. Si vous êtes étourdi, asseyez-vous jusqu'à ce que vous soyez bien.

Ce médicament peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une diminution de la concentration. La somnolence est importante en début de traitement et lors des augmentations de doses, toutefois, cet effet diminue avec le temps. Soyez certain de connaître l'effet du médicament sur vous avant de conduire une automobile, de faire un travail qui demande de la précision ou une attention particulière.

Ce médicament peut causer une augmentation de votre poids. Surveiller votre alimentation et parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien si cela se produit.

Vous devriez éviter de consommer toutes drogues car elles provoquent ou augmentent vos symptômes.

Vous devriez éviter de boire de l'alcool car vous serez plus sensible à ses effets.

La quétiapine nécessite une prise deux fois par jour, soit une fois le matin et une fois au coucher. La dose du coucher est parfois plus grosse que celle du lever afin d'éviter la somnolence dans le jour.

Si vous ressentez un effet désagréable que vous croyez causé par votre médicament, n'hésitez pas à communiquer avec un pharmacien ou votre médecin.

Pharmacien : _____ Date : _____

3.2.3.2. ANTICIPATION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Le pharmacien réalise un examen approfondi des effets secondaires. Ce sujet doit être abordé avec délicatesse, mais sans détour. Il faut indiquer au patient le type d'effets secondaires, la probabilité que cela se produise, les mesures à prendre le cas échéant ainsi que les moyens pour les prévenir.

Exemple CHUQ : Intervention en pédopsychiatrie :

Anticipation et gestion des effets indésirables dus aux psychostimulants[77,78]

S	Les parents de J., 8 ans, mentionnent que les symptômes d'hyperactivité de leur fils se sont beaucoup améliorés depuis le début du traitement par Ritalin®. Cependant, J. éprouve de la difficulté à s'endormir le soir et son appétit a beaucoup diminué, ce qui tourmente les parents.
O	Diagnostic : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) Traitement à l'admission : Aucun Traitement instauré progressivement à l'hôpital (sur 8 semaines) : Ritalin® = Méthylphénidate à courte durée d'action, 5 mg le matin, 5 mg le midi et 5 mg en après-midi (vers 16 heures). Le pédopsychiatre estime que J. répond bien au traitement, c'est pourquoi la sortie de l'hôpital est programmée prochainement. Mais vu les effets secondaires présents, il demande à l'équipe pharmaceutique de pédopsychiatrie d'intervenir dans l'éducation thérapeutique du jeune patient et de sa famille, lors de la consultation pharmaceutique de sortie. Il se demande si le traitement de J. doit être modifié.
A	Il faut initier le traitement par méthylphénidate, à dose progressive, en milieu hospitalier pendant les 2 premiers mois afin de contrôler l'efficacité du traitement et définir la posologie efficace[77]. Le traitement sera interrompu si aucune amélioration significative n'est observée après 1 mois ou en cas d'intolérance. Les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement par Ritalin® sont : anorexie, nausées, vomissements, insomnie, arythmie cardiaque, dyskinésie, développement ou aggravation de tics moteurs et verbaux[76,77]. Le bon sens indique que, même si une amélioration de l'hygiène du sommeil et une bonne nutrition ne guériront pas le TDAH, une saine alimentation et un bon sommeil peuvent améliorer la santé générale, et donc affecter les comportements et l'attention de façon positive. Les problèmes de sommeil sont souvent rapportés par les parents des enfants souffrant du TDAH et par les patients adultes. Ces patients sont à risque plus élevé pour les désordres du sommeil. De plus, les médicaments stimulants peuvent accroître la difficulté à s'endormir. Le problème de sommeil avec le TDAH le plus commun est le Syndrome du Délai des Phases du Sommeil (DSPS), un des Désordres Circadiens du Sommeil Rythmiques dans lequel les patients se couchent tard et ont tendance à dormir plus longtemps le matin. Les patients atteints de TDAH sont aussi à risque élevé pour d'autres désordres du sommeil incluant l'apnée du sommeil. La seule préparation sans prescription à être testée dans des essais randomisés pour l'insomnie chez les enfants souffrant de TDAH est la mélatonine. Elle peut constituer une façon sécuritaire et efficace pour traiter l'insomnie initialement associée au TDAH. Nous ne disposons cependant d'aucune donnée sur la sûreté et l'efficacité de la mélatonine prise à long terme[78]. Plusieurs parents d'enfants atteints de TDAH s'inquiètent que leurs enfants sont « difficiles » par rapport à la nourriture. Les médicaments stimulants peuvent supprimer/modifier l'appétit à certains moments de la journée, avec un retour de l'appétit quand les taux de stimulants dans le sang sont en diminution. Il y a eu beaucoup de travaux de recherche sur la nutrition et le TDAH. Mais les travaux explorant la relation entre les diètes spéciales, le sucre, le colorant alimentaire rouge, les allergies et le TDAH n'ont pas confirmé que la diète soit un élément contributeur significatif à l'étiologie du TDAH[78]. Il semblerait les enfants souffrant de TDAH sont plus petits que les autres enfants du même âge. Les enfants qui reçoivent des médicaments stimulants de façon continue démontrent un ralentissement de la croissance par rapport aux enfants qui ne reçoivent aucun médicament pour une période allant jusqu'à 3 ans, mais il n'est pas évident qu'ils deviendront moins grands à l'âge adulte comparativement aux autres enfants (population générale). Les parents qui s'inquiètent que leur enfant mange peu, mange trop de «malbouffe», ou refuse de manger un certain groupe d'aliments sont rassurés lorsqu'on leur offre d'évaluer l'alimentation et qu'on leur donne des stratégies pour encourager la saine alimentation. Les acides gras essentiels polyinsaturés de la famille des oméga-3 suscitent un intérêt croissant pour leur rôle potentiel dans le traitement et la prévention de diverses conditions, dont le TDAH. Quelques études à petite échelle se sont penchées sur leur efficacité dans le traitement des symptômes du TDAH. Certaines recherches ont pu montrer qu'un apport réduit en oméga-3 entraîne des problèmes comportementaux comme la dépression, les troubles de l'humeur, des difficultés d'apprentissage ainsi qu'une diminution de dopamine[77]. En effet, les acides gras polyinsaturés jouent un rôle important au niveau cérébral : - le DHA est important dans la structure des membranes neuronales et le développement visuel et cognitif ; - l'EPA est essentiel à la régulation instantanée de la fonction cérébrale et à la transmission neuronale des signaux. Il semblerait que l'utilisation de suppléments d'acides gras essentiels EPA/DHA et en vitamine E permette une amélioration des symptômes du TDAH (inattention, hyperactivité, impulsivité). Par contre, des mégadoses de vitamines ont été utilisées sans succès chez les enfants souffrant de TDAH dans le but d'améliorer leur comportement. Les maux de tête se produisent chez plus de 3 % des patients utilisant des médicaments pour le TDAH. Ils peuvent être accompagnés par des nausées ou de l'irritation gastrique. Ils se manifestent d'habitude au cours des 2 à 3 heures après la prise du médicament et sont caractérisés par une douleur constante (plutôt qu'un mal de tête vasculaire qui cause des douleurs irrégulières)[78]. Les maux de tête vasculaires peuvent aussi être décrits, mais c'est plutôt le signe d'une exacerbation d'un trouble migraineux prémorbide.
P	▪ Bonne réponse au traitement par Ritalin®, mais effets indésirables. Face à l'efficacité du traitement, il ne faudrait pas changer de molécule tout de suite. Nous suggérons de changer de traitement seulement si les mesures hygiénodiététiques proposés lors de la consultation pharmaceutique ne donnent pas des résultats probants. Il faudra prévoir des visites de contrôle toutes les semaines au début pour voir l'évolution. Si besoin, nous discuterons des avantages et les inconvénients des diverses formulations de psychostimulants disponibles sur le marché et de la dose adéquate lors du passage d'une formulation à une autre, avec l'équipe médicale. ▪ Nous avons rédigé un plan de soins pharmaceutiques, avec les interventions à effectuer et les paramètres à suivre. ▪ Nous réaliserons une consultation pharmaceutique de sortie avec remise au patient et à sa famille d'un plan de prises de la médication personnalisé et de fiches-conseil. Nous informerons le patient et ses parents quant à l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement du TDAH et des moyens qui peuvent être mise en œuvre pour favoriser l'adhésion au traitement. Nous les conseillerons aussi sur les effets indésirables du médicament utilisé, ainsi que sur les mesures pour les minimiser. ▪ Nous proposerons d'orienter les parents vers un spécialiste du sommeil si les troubles du sommeil ne s'améliorent pas malgré les interventions précédentes, afin d'éviter de passer à côté d'une apnée du sommeil.

Plan de soins pharmaceutiques[77,78]

Problème de santé actuel	Difficultés à s'endormir, insomnie	Perte d'appétit et/ou de poids	Maux de tête
Solution(s) possible(s)	**1. Conseils hygiéno-diététiques pour optimiser l'hygiène du sommeil :** • Horaires, environnement, relaxation… • Certains aliments peuvent avoir un effet sédatif (souvent riches en tryptophane) : dinde, fèves, riz, humos, lentilles, noisettes, arachides, graines de sésame, thon, lait de soya, lait de vache, autres produits laitiers. • Éviter certains produits au moins 3 à 4 heures avant d'aller au lit : café, thé, boissons à base de caféine, tabac. • Se limiter au lit pour dormir, cela favorisera une association positive. Le lit n'est pas fait pour regarder la télévison, manger, faire des devoirs… • Comme les patients ont souvent des difficultés à se lever le matin, il est mieux de demander à l'individu la meilleure façon pour lui d'approcher le problème. Des stratégies comme donner une boisson gazeuse au patient, ou de réchauffer la pièce ont déjà été essayées. **2. Modification de schéma posologique du méthylphénidate à courte durée d'action (Ritalin®) :** • Dernière dose pas après 14 heures. • Administration du médicament le plus tôt possible le matin, éventuellement avant le lever (le médicament va réveiller le patient). • Diminution des doses du midi et de l'après-midi. **3. Utilisation de sédatifs pour favoriser l'endormissement :** • Mélatonine 30 minutes avant le coucher • Camomille, racine de valériane • Benadryl® (diphénhydramine) 50 mg **4. Prendre contact avec le pédopsychiatre si échec des autres mesures :** • Opter pour un produit à libération prolongée (qui peut avoir d'autres avantages, annexe 14). • Envisager la prescription d'anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques*. • Changer de stimulant ou opter pour l'atomoxétine.	**1. Prise des stimulants au cours d'un repas.** **2. Modifications alimentaires :** • Envisager plusieurs repas par jour (repas + collations) plutôt que le régime de 3 repas quotidiens habituels. • Favoriser les repas riches en calories surtout quand l'effet du médicament est faible (petit-déjeuner, souper). • Prendre des collations nutritives entre les repas et aux moments où l'appétit revient (quand les effets du médicament diminuent). • Puisque la bouche sèche peut être un effet secondaire du médicament, le patient peut avoir une soif significative. Il devra alors consommer des liquides (caloriques) régulièrement au courant de la journée. • En soirée lorsqu'il peut y avoir un rebond d'appétit, le souper peut être séparé en 2 ou 3 séances pour prévenir les douleurs d'estomac et la surconsommation. • Impliquer l'enfant dans le choix et la préparation des repas. • Préférer le lait entier au lait écrémé. • Laisser l'enfant manger ce qu'il veut pour déjeuner (exemple : un sandwich au beurre d'arachides/confiture). • Proposer éventuellement des suppléments d'acides gras oméga-3 (études non concluantes). **3. Suppléments alimentaires hyperprotéinés/hypercaloriques.** **4. Considérer des pauses dans l'administration des médicaments,** si les parents sont de petite taille, et que l'enfant a des difficultés d'alimentation en lien avec la médication (prendre contact avec le psychiatre). Chez l'enfant, l'arrêt du traitement pendant le week-end et les vacances (pour éviter un ralentissement staturo-pondéral) devra être discuté.	Traitements symptomatiques : analgésiques légers : acétaminophène (paracétamol) ou AINS. Les céphalées disparaissent généralement en 1 à 3 semaines après que le psychostimulant soit utilisé à dose constante.
Solution(s) retenue(s)	Solutions n°1 : Conseils hygiéno-diététiques (remettre une fiche-conseil) Un exemple de collation (aliments à effet sédatif) est un sandwich au beurre d'arachides (cacahuètes) avec graines de sésame hachées et un verre de lait, consommée 1 heure avant le coucher. Solutions n°2 Solutions n°3 seulement si inefficacité des mesures précédentes ou impossibilité de modification du schéma posologique.	Solutions n°1 et 2 Solutions n°3 et 4 si échec des mesures précédentes et si perte de poids importante.	
Interventionà effectuer	• Remettre des informations écrites aux patients (adaptées à l'âge de l'enfant/adolescent) et à leur famille[38]. • Indiquer des sources d'informations complémentaires : ouvrages, site Internet… • Offrir aux parents un tableau poids/taille pour qu'ils puissent surveiller les changements. • Parler des propriétés toxicomanogènes des psychostimulants et des solutions pour limiter les problèmes. • Aborder le sujet des interactions médicamenteuses[77] (annexe 14). • Indiquer quels sont les produits de santé naturels qui peuvent être utilisés en cas de TDAH[77] (tableau 21). • Rassurer les parents, réduire leur anxiété : l'enfant peut perdre du poids en début de traitement, mais que cela se stabilisera. • Proposer son soutien. Le patient et sa famille ne doivent pas hésiter à demander de l'aide au pharmacien et au médecin. • Proposer le soutien d'un groupe d'entraide, d'une ligne de soutien sans frais ou d'autres ressources.		
Paramètres à suivre	Des anomalies de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque et certains troubles psychiatriques (dépression, psychose, manie, comportements suicidaires) doivent être recherchés avant la mise sous traitement par méthylphénidate[77,78]. Les antécédents familiaux doivent aussi être demandés. Les patients présentant des anomalies cardiovasculaires ne doivent pas être traités sans l'avis d'un cardiologue. **Avec tous les psychostimulants, tous les 3 à 6 mois :** • surveillance cardiaque : tension artérielle, fréquence cardiaque • surveillance de la taille et du poids, en mettant l'accent sur l'appétit et le sommeil (ralentissement de croissance chez les enfants traités durant une longue période) • surveillance du développement ou de l'aggravation des tics moteurs et verbaux (solutions : changer de molécule, molécule non stimulante comme l'atomoxétine ou ajout de la clonidine ou d'un antipsychotique de deuxième génération). En plus : • pour l'atomoxétine : suivi des enzymes hépatiques • pour Concerta® : suivi des paramètres hématologiques et des enzymes hépatiques.		**Avis de Santé Canada concernat les médicaments utilisés dans le traitement du TDAH** **Les médicaments pour le TDAH ne devraient pas être utilisés chez les patients ayant :** • une maladie cardiaque symptomatique • une hypertension modérée à grave • une hypertyroïdie • une artériosclérose à un stade avancé • des anomalies cardiaques structurelles *La santé cardiovasculaire des patients recevant un traitement prolongé par les médicaments pour le TDAH doit être évaluée périodiquement, selon le jugement du médecin.* **Avant d'instaurer le traitement, il est important de savoir :** • s'il y a dans la famille du patient des cas de mort subite ou de décès reliés à des troubles cardiaques, • si le patient pratique une activité physique intense ou prend d'autres médicaments sympathomimétiques. *En présence des facteurs de risque pertinents et selon le jugement du médecin, une évaluation cardiovasculaire plus approfondie peut être envisagée avant de débuter le traitement.*

*** Anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques pouvant être prescrits par le pédopsychiatre[78] :**

** Zopiclone 7,5 mg directement avant le coucher (mais pas d'étude chez l'enfant et risque d'abus/dépendance).

** Benzodiazépines, mais risque d'abus/dépendance et de désinhibition chez les enfants et les adolescents, ils doivent donc être utilisés avec précaution : lorazépam (1-2 mg avant de se coucher), clonazépam, alprazolam.

** Antidépresseurs : les antidépresseurs tricycliques (exemple : imipramine ou amitriptyline) ont un effet antihistaminique qui induit la sédation. De petites doses de 25 à 50 mg sont habituellement suffisantes. La trazodone est utilisé plus souvent comme hypnotique pour ses propriétés sédatives plutôt que comme antidépresseur.

** Neuroleptiques : Les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, quétiapine) peuvent avoir des effets sédatifs. S'il existe aussi des symptômes de difficulté de contrôle de l'agressivité, ces médicaments peuvent être envisagés en traitement d'appoint pour procurer une amélioration du sommeil et une prise de poids. De faibles doses sont en général suffisantes. Une surveillance des changements métaboliques, de la prise de poids et de réactions extrapyramidales est nécessaire.

Le pharmacien doit s'adresser à l'enfant/adolescent en tenant compte de son âge et, au besoin, en utilisant des outils d'aide appropriés : fiches-conseil[38], choix de la forme posologique (comprimés, liquide…), de l'instrument de mesure utilisé (seringues buccales, compte-gouttes, cuillères, verres gradués) et du goût des médicaments[146]. Des documents utiles[48,76-78] au pharmacien permettent d'optimiser le choix du traitement (en fonction des effets indésirables, des comorbidités) et le suivi thérapeutique (annexe 14).

Tableau 21 - Produits de santé naturels (PSN) pouvant être utilisés en cas de TDAH[77]

Produits	Dose quotidienne recommandée	Effets indésirables	Commentaires/précautions
Camomille (sédatif/anxiolytique)	▪ Enfants : inconnue ▪ Adultes : 1-4 mL (extrait liquide) tid	- Vomissements à hautes doses	Réactions d'hypersensibilité (rares) chez les personnes allergiques à l'herbe à poux, aux asters et aux chrysanthèmes
Valériane (sédatif/anxiolytique)	▪ <15 ans : 220 mg tid ▪ Adultes : 400-900 mg hs	- Céphalées, - Mydriase dérangements GI	Éviter les teintures ayant un contenu élevé en alcool (40-60 %). Éviter les préparations contenant des valépotriates et des baldrinals puisqu'ils peuvent être mutagènes
Mélatonine (régulateur du cycle éveil/sommeil)	▪ Enfants : 0,5-3 mg hs ▪ Adultes : 2-10 mg hs	- Céphalées, - Aggravation des états dépressifs	Diminution potentielle du seuil de convulsion et suppression possible de la puberté
Spiruline (algue bleu-vert) (source de protéines, de vitamines B et de fer)	Inconnue	Généralement sécuritaire, mais des nausées, diarrhées, engourdissement et paresthésies ont été rapportés	Certaines préparations peuvent être contaminées par des métaux lourds ou des microorganismes
Huile d'onagre (source d'acides gras essentiels)	▪ Enfants : 2-4 g/jour ▪ Adultes : 4-8 g/jour	- Céphalées - Nausées - Diarrhées	
Pycnogénol (antioxydant)	▪ Enfants : 50-150 mg/jour ▪ Adultes : 100-300 mg/jour	Aucun cas rapportés	Interactions avec les anticoagulants
Oméga-3	▪ Enfants : 20-30 mg/kg/jour	- Éructations - Brûlures d'estomac - Selles molles	Les oméga-3, et plus particulièrement l'EPA, sont plus importants que les oméga-6 sur la prise en charge des difficultés d'apprentissage et d'attention
Coenzyme Q10 (antioxydant)	▪ Enfants : 2 mg/kg/jour ▪ Adulte : 50-300 mg/jour	Nausées, diarrhées, anorexie, dérangements GI, rash cutané	Utiliser avec précaution chez les patients sous agents hypolipidémiants ou hypoglycémiants

Fiche destinée au patient et à sa famille sur le méthylphénidate[38]

CAPSULE PLUS

MÉTHYLPHÉNIDATE (RITALIN MD)

Pour contrôler l'hyperactivité ou pour d'autres raisons

Quand et comment dois-je prendre mon médicament?

Il est important de prendre votre médicament à tous les jours et de préférence, à la même heure. Si vous ressentez des malaises digestifs, prenez-le avec de la nourriture afin de diminuer l'irritation à l'estomac. Si vous prenez Ritalin SR MD, il ne faut pas mâcher, diviser ou écraser le comprimé, avalez-le en entier. Vous devez respecter la posologie recommandée par votre médecin sans jamais dépasser la dose journalière prescrite.

Attention!

Vous devez prendre votre dernière dose de la journée au moins 4 à 6 heures avant l'heure normale du coucher afin d'éviter l'insomnie.

Puis-je prendre d'autres médicaments?

Demandez conseil à votre pharmacien avant d'utiliser un médicament vendu avec ou sans ordonnance ou encore des «produits naturels» : votre médicament peut interagir avec d'autres médicaments.

À quels effets indésirables dois-je m'attendre?

CE QUI EST NORMAL :

maux de cœur, malaises digestifs
Il est possible que vous éprouviez ces symptômes en début de traitement. Si la situation persiste, parlez-en à votre médecin.

bouche sèche
Buvez beaucoup d'eau si votre médecin vous le permet. Sucez un bonbon sucré sans sucre ou de la glace. Brossez régulièrement vos dents.

anxiété, nervosité, insomnie
Il est possible que vous ressentiez ces symptômes. S'ils persistent, parlez-en à votre médecin.

perte d'appétit, perte de poids
Si cela vous incommode trop, parlez-en à votre médecin.

Lilly — Département clinique de pharmacie — Robert-Giffard

CE QUI N'EST PAS NORMAL :

Consultez immédiatement votre médecin si vous éprouvez l'un ou l'autre des problèmes suivants :
- **forte fièvre subite;**
- **pouls rapide;**
- **douleurs dans la poitrine;**
- **difficulté à respirer;**
- **secousses musculaires;**
- **tics;**
- **convulsions;**
- **confusion;**
- **hallucinations.**

3.2.3.3. DÉTECTION ET DOCUMENTATION DES INTERACTIONS NON MÉDICAMENTEUSES

Certains aliments et certaines substances peuvent accentuer les effets indésirables ou diminuer l'efficacité d'un traitement médicamenteux (annexe 20 : caféine, tabac, pamplemousse, alcool, drogues illicites, plantes…). L'alcool augmente les effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC) des médicaments dépresseurs du SNC (somnolence, troubles de l'attention, réduction des réflexes et de la vigilance), peut potentialiser certains effets indésirables médicamenteux et peut interagir avec le métabolisme des médicaments (annexe 20). L'ingestion d'alcool doit donc être évité avec de nombreux psychotropes. L'alcool en prise chronique est un inducteur du CYP 3A4 (c'est aussi le cas de la vitamine C à forte dose : > 1 g/jour) et du CYP 2E1, ce qui peut augmenter l'élimination de certains médicaments. L'alcool en prise aiguë à forte dose inhibe le CYP 2E1.

Au Québec, une brochure d'information permet d'aider la population à faire des choix éclairés en matière de produits de santé naturels (PSN)[149] et une autre permet aux professionnels de santé de mieux conseiller[150]. Les PSN peuvent sembler une option intéressante pour les patients réticents à l'utilisation de médicaments psychotropes ou en complément de ces derniers, mais des interactions avec les médicaments et/ou avec l'état du patient peuvent exister (annexe 20)[149-152].

Exemple CHUQ : Fiches d'information sur les produits naturels et l'alimentation élaborées par les pharmaciens du CHUQ

- Produits naturels et médicaments
- Millepertuis (*Hypericum perforatum, Herbe de la St-Jean, St. Johns Wort*)
- Antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et alimentation
- Pamplemousse et jus de pamplemousse (*grapefruit*)
- Alcool et médicaments
- Caféine

Fiche-conseil sur le millepertuis

Le millepertuis a peu d'effets indésirables, mais c'est un inducteur enzymatique du CYP 3A4, d'où l'existence d'un risque important d'interactions surtout avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, théophylline, AVK, ciclosporine, lithium, tacrolimus, antirétroviraux…), les hormones et contraceptifs oraux. En cas d'association à un ISRS ou à d'autres molécules, le risque de syndrome sérotoninergique est potentialisé. Le millepertuis diminue modérément l'effet des benzodiazépines et de la méthadone[116].

Millepertuis (Herbe de la St-Jean, *St. Johns Wort*)

Ce produit est habituellement utilisé pout traiter des symptômes de dépression légère.
L'action de ce produit n'est pas immédiate. Il se peut que vous ressentiez son effet bénéfique seulement après quelques jours ou semaines.

Dose habituelle : 1 capsule de 300mg matin et soir
Dose maximale : 1 capsule de 300mg 3 fois par jour

Le millepertuis peut augmenter l'effet de la camomille, du kava, de la valériane et de plusieurs autres plantes.
Il peut aussi changer l'effet de plusieurs médicaments ; par exemple :

- les antidépresseurs
- les anticoagulants (comme le Coumadin®) pour éclaicir le sang
- certains médicaments pour soigner le SIDA
- certains médicaments utilisés pour empêcher le rejet d'une greffe de rein ou de du coeur
- plusieurs autres médicaments utilisés pour soigner d'autres maladies.

Ce produit peut causer des maux de tête, des nausées, de la constipation et des étourdissements.
De plus, il peut rendre votre peau plus sensible au soleil.
Vous pouvez avoir la bouche sèche, cela est normal. Sucer un bonbon sans sucre ou de la glace et brossez vos dents régulièrement. Buvez beaucoup d'eau si votre médecin vous le permet.

Consultez votre pharmacien avant d'acheter ce produit. Il pourra vous dire si ce produit peut nuire à vos autres médicaments.

Exemple CHUQ : Élaboration d'un plan d'arrêt tabagique chez un schizophrène sous clozapine

S	Monsieur F., 39 ans, marié, sans emploi, dit être motivé pour arrêter de fumer car il veut faire des économies pour rénover son appartement.
O	Diagnostic : schizophrénie (diagnostic posé à l'âge de 19 ans lors d'une hospitalisation pour psychose). Traitement à l'admission : symptômes positifs sont bien contrôlés par 550 mg de clozapine par jour, soit 200 mg le matin et 300 mg le soir (débutée il y a 2 ans), mais des troubles cognitifs persistent (troubles de la mémoire et de l'attention). Ativan® 1 mg TID (lorazépam) pour contrôler l'anxiété et l'insomnie. Monsieur F. a commencé à fumer à l'âge de 14 ans et a déjà tenté des dizaines de fois d'arrêter, mais ne tenait pas plus de 4 jours sans cigarette. Actuellement, il fume entre 20 et 40 cigarettes par jour et se lève même la nuit pour fumer.
A	La voie métabolique principale de la clozapine (CYP 1A2) peut être induite par les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac. Un fumeur nécessite en moyenne une dose de clozapine plus élevée qu'un non-fumeur. Selon la littérature médicale, un minimum de 7 cigarettes par jour est nécessaire pour entraîner une induction significative du CYP 1A2[92,93]. Toutefois, il ne semble pas exister de corrélation entre le nombre de cigarettes fumées et l'ampleur de l'induction. Il faut multiplier par 1,5 (écart donné dans la littérature de 1,2 à 2,4) la dose moyenne de clozapine à administrer chez les fumeurs[92,93]. Le fait de cesser abruptement l'usage du tabac peut entraîner une augmentation brusque de la concentration plasmatique de la clozapine, laquelle peut entraîner des conséquences potentiellement graves (sédation, convulsions tonico-cloniques, coma). Faber et coll. suggèrent de diminuer la dose de clozapine de 40 % en quatre jours chez les usagers qui arrêtent de fumer 20 cigarettes ou plus par jour*. Pour les usagers qui fument de 7 à 20 cigarettes quotidiennement, il n'existe pas de données probantes pour guider l'ajustement posologique de clozapine (certains proposent une diminution de 25 à 33 % guidée par des dosages plasmatiques). Un suivi des symptômes de toxicité et un monitorage étroit des concentrations plasmatiques de clozapine avec les ajustements de dosage requis sont recommandés en cas d'arrêt du tabac. Les fumeurs qui consomment des benzodiazépines peuvent ressentir moins d'étourdissements que les non-fumeurs (diminution des effets sédatifs des BZD, interaction mineure[116]). D'après les études de pharmacocinétique, ces résultats seraient dus à la stimulation du système nerveux central par le tabagisme. Les répercussions cliniques sont minimes : lors de l'arrêt du tabagisme, certains patients peuvent être davantage sensibles à l'effet des benzodiazépines.
P	▪ Nous allons expliquer au patient le rôle de la fumée de cigarette sur son traitement, les conséquences de l'arrêt du tabac et les mesures à mettre en place pour éviter l'apparition d'effets indésirables. ▪ En cas d'arrêt du tabac, le patient sous clozapine doit surveiller l'apparition d'effets indésirables tels que somnolence, étourdissements, vision embrouillée, hypotension, tachycardie, fièvre, confusion, convulsion. ▪ Nous suggérons au médecin la réalisation de dosages plasmatiques (TDM) de la clozapine (avant, pendant et après l'arrêt du tabac) et de diminuer la dose de 40 %. ▪ Nous fixons un rendez-vous avec Monsieur F. pour une consultation pharmaceutique, afin d'évaluer son degré de dépendance à la nicotine, de refaire le point sur les différentes stratégies de sevrage tabagique (présentation des différentes formes de substituts nicotiniques et conseils d'utilisation) et sur les autres aides. Nous initierons la thérapie de remplacement de la nicotine (TRN), selon l'ordonnance collective prévue à cet effet.

* Faber MS, Fuhr U Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther 2004;76:178-84.

Un modèle d'ordonnance collective que les pharmaciens québécois de la région de la Capitale-Nationale utilisent pour initier la thérapie de remplacement à la nicotine (TRP) est présenté en annexe 21. Un guide a été élaboré pour aider les pharmaciens à aborder, évaluer, conseiller et effectuer le suivi des patients qui fument[153]. Le pharmacien se réfère à ce dernier et donne des conseils à Monsieur F (lui remet aussi une brochure qui reprend les différents points abordés lors de l'entretien) :

- **Pensez aux raisons pour lesquelles vous fumez.**
- Je suis accro, c'est dur de se passer de cigarettes. Je fume quand je m'ennuie, je ne travaille pas. Je fume pour me détendre, quand je suis stressé. C'est un plaisir.

- Pensez à toutes les choses dont vous pourriez profiter encore plus si vous arrêtiez de fumer (santé, image de soi, argent, environnement, santé de la famille, vie sociale, réaction au stress…).
- Les cigarettes coûtent chères. Si j'arrête de fumer, je pourrai peut-être mettre de l'argent de côté pour faire des travaux chez moi. Me faire plaisir !

- **Evaluez les avantages et les inconvénients d'arrêter de fumer.**
- Je viens de les énumérer. Et aussi d'autres avantages : ne plus fumer chez moi, retrouver l'odorat, le souffle et la saveur des aliments. J'ai du mal à respirer quand je monte les escaliers et je tousse.

- **Je vous rappelle que le tabagisme peut causer de nombreux problèmes :**
    - Plus de risque de crise cardiaque ou d'AVC.
    - Cancers (poumon et autres), maladies pulmonaires.
    - Moins d'endurance physique.
    - Problèmes de santé chez les enfants et les autres membres de la famille (tabagisme passif).
    - Impuissance sexuelle.
    - Dangers pour l'environnement (pollution, incendie).

- **Préparez-vous à arrêter de fumer :**
    - Réfléchissez à vos derniers essais pour arrêter. Essayez de **comprendre ce qui s'est passé lors des tentatives antérieures de renoncement.**
    - Ca na pas duré longtemps : maximum 4 jours sans cigarette. C'est dur, il y a plein de tentations.
    - Les tentatives infractueuses, les rechutes sont des expériences d'apprentissage. Chez les patients qui ont rechuté, le taux de succès est plus élevé que chez ceux qui n'ont jamais tenté de cesser de fumer auparavant. L'arrêt du tabac est un processus par étapes qui inclut la rechute. (Le pharmacien peut poser les questions suivantes[153] : « Qu'est-ce qui vous a aidé à cesser de fumer durant votre dernière tentative ? » « Pourquoi avez-vous recommencé à fumer ? » « Que prévoyez-vous de faire différemment cette fois-ci ? »)
    - Décidez de la **date** à laquelle vous arrêterez. Tenez un **journal de bord** pour mieux connaître vos habitudes de fumeur. (Le pharmacien peut aussi proposer au patient d'utiliser un **questionnaire** : test du POURQUOI, seul ou conjointement au journal pour établir les raisons qui motivent le patient à fumer[153].)
    - J'arrête aujourd'hui.

- **Identifiez les situations où vous avez envie de fumer** (endroits, personnes, états d'esprit, activités).
- Quand je suis chez moi parce que je m'ennuie. Quand je suis avec les copains, ils fument aussi. Quand je prends de l'alcool, je fume encore plus. J'aime bien fumer quand je prends un café.

- **Voici quelques déclencheurs courants : caféine, alcool, fin des repas, peur de prendre du poids, stress, autres fumeurs. Pour résister à l'envie de fumer :**
    - **<u>Evitez les tentations</u> :**
        - Evitez les déclencheurs pendant les premières semaines. Diminuez par exemple votre consommation de caféine et d'alcool.
    - **<u>Modifiez vos habitudes</u> :** Utilisez ces astuces pour résister à l'envie de fumer :
        - Ne fumez plus chez vous, ni dans votre voiture.
        - Faites autre chose : à la place de la cigarette au réveil ou après le déjeuner, prenez une douche pour mieux vous réveiller ou faites une marche rapide après le déjeuner.
        - Attendez : habituellement, l'envie de fumer ne dure que 3 à 5 minutes.
        - Respirez profondément.
        - Buvez de l'eau.
    - **<u>Pensez à des moyens de résister</u> :**
        - Appelez un ami qui vous encouragera.
        - Chantez en écoutant de la musique.
        - Faites une promenade.
        - Mâchez de la gomme sans sucre ou sucer un bonbon sans sucre.
    - **<u>Trouvez une personne pour vous soutenir</u> :** un soutien affectif vous aidera.
        - N'hésitez pas à demander de l'aide à votre pharmacien et/ou votre médecin.
        - N'hésitez pas à demander du soutien à votre entourage (amis, famille) et/ou à un groupe d'entraide, une ligne de soutien sans frais ou d'autres ressources.
    - **<u>Autoverbalisation positive</u> :**
        - Chassez les pensées négatives telles que « C'est trop difficile » par des pensées positives « Oui, c'est difficile, mais des millions de personnes ont cessé de fumer et je peux y parvenir également. » Pensez aux effets positifs sur la santé, à l'argent économisé.

- **On va évaluer votre niveau de dépendance tabagique* (test de Fagerstrom) et sélectionner (en fonction de l'ordonnance collective) le produit de remplacement à la nicotine.**

- Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?
- 20… Parfois un peu plus… jusqu'à 30 par jour.
- Quand fumez-vous votre première cigarette (à partir du réveil) ?
- Immédiatement au réveil. Parfois, je me lève la nuit pour fumer…

- Le fait de vous poser des questions sur la dépendance à la nicotine permettra de déterminer la dose de départ de substitut nicotinique. Cependant, il ne s'agit que d'une estimation qui peut être inexacte. En effet, certains fumeurs peuvent recevoir une dose insuffisante ou excessive, même si la dose recommandée du produit de remplacement de la nicotine est administrée. Je vous propose donc un **suivi** durant les premiers jours d'arrêt du tabac pour voir si votre dose devra être ajustée (en fonction des symptômes de sevrage, de la toxicité de la nicotine ou du besoin impérieux de fumer). Les visites de suivi vous offriront à la fois un soutien, un contrôle et une aide.

- **Choix de la thérapie de remplacement de la nicotine (TRN) et explication du mode d'utilisation :**
  - Vu votre degré de dépendance à la nicotine, il serait préférable d'utiliser les timbres de nicotine dosés à 21 mg/24 heures. Mais j'ai peur que ça ne vous suffise pas. Des gommes à 2 mg au besoin pourraient être utilisées en association à ces timbres. Les timbres permettent d'avoir un taux de nicotine constant sur 24 heures et sont pratiques d'utilisation. Un nouveau timbre devra être appliqué chaque jour au réveil, sur une peau propre, sèche et sans poil (partie supérieure du bras, dos). Les gommes peuvent vous fournir un soulagement rapide en cas d'envie forte de fumer. Qu'en pensez-vous ?
  - Est-ce que ça me coûtera plus cher que les timbres seuls ?
  - Non. (Le pharmacien explique comment la TRN est prise en charge par la RAMQ).
  - OK. Je suis partant pour cette solution. Combien de gommes dois-je utiliser par jour ?
  - Ca dépend de vous périodes de manque intense. Entre 6 et 12 gommes par jour.
  - Combien de temps dure le traitement ?
  - Idéalement 12 semaines consécutives. Mais ne vous inquiétez pas, vous serez suivi durant toute cette période. N'hésitez pas à prendre contact avec moi le temps de votre hospitalisation, surtout les premiers jours. Je vais aussi vous expliquer comment utiliser les gommes. Ce ne sont pas des gommes classiques. La gomme ne doit pas être avalée. La nicotine qu'elle contient est destinée à passer dans le sang au travers de la muqueuse buccale. Il convient de mâcher très lentement la gomme en alternant mastications et pauses pendant 30 minutes de la façon suivante : pratiquer 2 à 3 mastications lentes, suivies d'une pause de 1 à 2 minutes et ainsi de suite. Ensuite, une mastication toutes les minutes permet à la gomme de continuer à relarguer de la nicotine régulièrement. Si la nicotine est avalée avec la salive ou si la mastication est trop rapide, ça n'a pas d'effet positif et peut provoquer une hypersalivation, des brûlures gastriques ou le hoquet.

- Les symptômes de sevrage peuvent durer quelques semaines, mais ils sont surtout pénibles durant les 3 ou 4 premiers jours. Il existe des méthodes d'adaptation comportementale aux symptômes de sevrage**. Voici quelques-uns des **symptômes de sevrage de la nicotine**, surtout présents en cas de sous-dosage dans votre TRP :
  - anxiété, irritabilité, agitation, nervosité,
  - difficultés de concentration, maux de tête,
  - désir intense de nicotine,
  - troubles du sommeil,
  - augmentation de l'appétit…

- Il faut distinguer les symptômes précédents de ceux qui indiquent une toxicité de la nicotine : céphalées intenses, étourdissements, suées, nausées, vomissements, vision floue.

- **Comme vous suivez un traitement par clozapine, vous devez en plus surveiller l'apparition d'effets secondaires.** Consultez immédiatement votre médecin si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces problèmes :
  - somnolence, étourdissements, vertiges, vision embrouillée, maux de tête inhabituels ;
  - **fièvre**/frissons, douleur à la gorge, bouche ou aux gencives, symptômes qui ressemblent à la grippe (fatigue, faiblesse, malaises ou autres **signes d'infection**) ;
  - **effets cardiovasculaires :** coeur qui bat vite ou de façon irrégulière, douleur à la poitrine, essoufflement ;
  - **convulsions** (épilepsie), muscles qui se contractent, perte de contrôle de la vessie ;
  - saignement inhabituel ou bleus qui apparaissent facilement ;
  - augmentation importante de la transpiration, soif intense, urine excessive ;
  - rougeurs ou démangeaisons de la peau, teinte jaune des yeux ou de la peau.

- Pour mettre toutes les chances de votre côté, pensez de façon positive. Récompensez-vous. Le stress est un important facteur qui pousse à recommencer à fumer. Il y a quelques astuces pour gérer le stress : activité physique, relaxation, diminution de la consommation de caféine…

- Il est important de vous nourrir sainement si vous désirez arrêter de fumer sans prendre du poids. Les aliments auront meilleur goût quand vous ne fumerez plus.

*** Tableau 22 - Stratégies d'adaptation aux symptômes de sevrage tabagique*[153]

Symptômes	Stratégie d'adaptation
Tension et irritabilité	Faites une pause. Respirez profondément. Rappelez aux gens que vous cessez de fumer. Prenez un bain.
Difficultés de concentration	Faites une pause. Allez vous promener. Diviser votre travail en petites tâches.
Insomnie	Evitez les boissons contenant de la caféine. Détendez-vous à l'heure du coucher.
Céphalées	Faites des exercices de relaxation. Prenez davantage de repos. Faites davantage d'exercice physique. Buvez plus d'eau, si le médecin vous le permet. Prenez des analgésiques légers.
Constipation	Mangez davantage de fruits, de fibres et de légumes. Buvez plus de liquides, si le médecin vous le permet. Faites de l'exercice physique.
Modification de l'appétit	Surveillez la quantité de nourriture que vous consommez étant donné qu'elle peut avoir un meilleur goût. Cherchez à obtenir un soutien. Mangez sainement (collation sans sucre, fruits, régime équilibré). Faites de l'exercice physique.

*** Degré de dépendance à la nicotine[153] :**

■ La TRN devrait être recommandée à tous les patients qui fument 15 cigarettes ou plus par jour, à moins qu'une affection médicale grave ne l'interdise.

■ Les personnes qui fument plus de 20 cigarettes par jour et qui fument leur première cigarette dans la demi-heure qui suit le réveil sont probablement extrêmement dépendantes à la nicotine. Ces patients devraient recevoir la dose la plus élevée possible d'un produit de remplacement de la nicotine (ex : timbre transdermique à 21 mg ou gomme à 4 mg).

■ Les personnes qui fument de 16 à 19 cigarettes par jour peuvent être modérément dépendantes.

■ Les personnes qui fument moins de 15 cigarettes par jour peuvent être moins dépendants à la nicotine. Une dose de départ plus faible en nicotine devra être envisagée.

3.2.3.4. GROUPES DE PAROLE (ET D'ÉCOUTE)

Exemple CPN : Groupes de parole animés par une psychologue (fin 2006-début 2007)

Professionnels de santé animant le groupe de parole :

- une psychologue,
- un ou deux infirmiers,
- une étudiante en pharmacie (moi-même).

Fonctionnement général :

- Un groupe de parole regroupe idéalement entre 4 et 12 patients.
- Les séances durent entre 60 et 90 minutes (pas plus de 2 heures).
- La méthode est adaptable à toutes les pathologies chroniques. Le personnel qui anime ce type d'ateliers doit être motivé et formé aux techniques pédagogiques.

Rôle de la psychologue :

- Favoriser les échanges entre les participants.
- Faire comprendre les rôles de chacun dans cette approche.
- Laisser chacun se présenter.
- Répartir équitablement le temps de parole.
- Enrichir et recentrer la discussion en donnant des repères sur des éléments susceptibles de faire progresser le groupe.
- Privilégier l'écoute : avoir une attitude empathique, savoir utiliser un langage simple et adapté pour se faire comprendre, reformuler les propos et les questions au besoin.
- Faire la synthèse de la séance.

Objectifs du groupe de parole :

- Permettre à chacun de s'exprimer librement, de parler de son vécu.
- Offrir un espace d'écoute et de soutien, un moment de convivialité, autour d'un thé ou d'un café.
- Favoriser un travail d'acceptation de soi, de ses limites, de son impuissance.
- Constater que d'autres vivent les mêmes difficultés rassure et permet de rompre l'isolement.
- Exprimer à haute voix ses difficultés permet de les clarifier et de trouver en soi les ressources pour les surmonter.
- Entendre les réactions des autres sur ce que l'on vit peut offrir une aide.
- Etre entendu et compris favorise l'acceptation de soi.

Les règles du groupe :

- Secret professionnel pour les thérapeutes.
- Confidentialité pour les participants (ne pas divulguer le contenu des échanges).
- Respect du temps de parole de chacun.
- Respect physique et psychique (ne pas se frapper, ne pas s'insulter…).
- Respect des horaires, de la ponctualité et, si possible, de l'assiduité.
- Interdiction d'aborder certains thèmes sensibles, comme la politique, la religion et le racisme.

La constitution du groupe repose sur certaines règles. Le non-respect des règles entraîne une expulsion de la personne. Une consultation préalable est nécessaire afin de préciser les objectifs et de constituer un groupe homogène en excluant des personnalités trop psychorigides ou antisociales qui pourraient exercer une action négative sur la dynamique du groupe. Les patients sont orientés en fonction de leur pathologie par différents professionnels de santé. Lorsqu'un patient participe à un groupe thérapeutique, il faut ajouter une note dans son dossier. Dans le cas où la participation des patients n'est pas dictée par les professionnels de santé (accès libre à condition de respecter les règles), une fiche d'information sur l'atelier du médicament est affichée dans les unités.

Déroulement d'une séance :

- Les patients et les animateurs sont disposés en cercle (les places ne sont pas imposées), afin de faciliter les échanges.
- 45 minutes à 1 heure de discussion en groupe, autour d'un thé ou d'un café :
  - en début de séance, la psychologue rappelle les règles des groupes de parole,
  - puis chaque participant (patients et professionnels de santé) se présente : « Je m'appelle… (prénom). Je suis ici en tant que patient ou professionnel de santé (psychologue, infirmier ou étudiant)… » ;
  - les patients choisissent de parler de leur(s) pathologie(s) ou non et de la raison de leur hospitalisation ;
  - les animateurs font le choix de parler ou non de leur propre vécu, la psychologue ne dévoile rien sur elle ;
  - un thème est ensuite choisi par les patients ; si les patients ne sont pas inspirés ou s'ils ne sont pas d'accord entre eux, les professionnels de santé les aident dans le choix du thème de la séance.
- Pause de 15 minutes pendant laquelle les professionnels de santé font la synthèse de la séance.
- Conclusion de la seéance en 10-15 minutes : résumé de la séance par la psychologue, synthèse, prise de congé, informations concernant la prochaine séance (date, heure, lieu…).
- Après la séance : rédaction d'une note par la psychologue dans le dossier informatique du patient.

Thèmes abordés :

Les thèmes sont imposés par les professionnels de santé ou sont choisis par les patients. Même si, lors de chaque séance, la formation s'articule autour d'un thème principal, une grande liberté est conservée, afin de pouvoir répondre aux préoccupations des patients. Les interventions du thérapeute se basent sur des faits vécus par les participants et non sur des exemples théoriques ce qui augmente l'impact auprès des autres membres du groupe. J'ai assisté à deux groupes de parole qui avaient pour thèmes :

1. Avenir, désirs et projets : Peu de particpiants (5 patients), mais beaucoup d'interactions. Trois patients plutôt réservés et deux qui se confient davantage (font part de leurs émotions, parlent librement de leurs problèmes).
2. Vacances, projets pour les prochaines vacances, récits des dernières vacances : Nombre de patients plus important (une dizaine), mais groupe moins « dynamique ».

Les réunions en petits groupes sont en général plus efficaces que celles en grands groupes et ont l'avantage de permettre une meilleure interaction et un renforcement des messages.

3.2.3.5. ATELIER DU MÉDICAMENT

Outre l'information remise de façon individuelle, des rencontres collectives avec des patients peuvent être organisées. Des programmes d'éducation thérapeutique comportant des ateliers thérapeutiques (ateliers du médicament) peuvent être mis en place. Différents sujets sont abordés en fonction des attentes des patients et de leurs questions. Le pharmacien doit prodiguer des conseils aux patients quant à l'utilisation des médicaments, tests diagnostiques, méthodes de surveillance, appareils et instruments médicaux. Pour chaque conseil effectué, le pharmacien dispense au patient les informations verbales et écrites pertinentes à la situation rencontrée, en tenant compte du degré d'information que le patient peut recevoir. Il sélectionne les renseignements importants à communiquer et donne des explications claires. Ceci permet notamment une meilleure compréhension du traitement, une utilisation plus sécuritaire et plus efficace des médicaments.

Exemple CPN : Ateliers du médicament

En 2009, au CPN, un groupe de travail a réfléchi sur la mise en place de l'éducation thérapeutique ayant pour projet les « ateliers du médicament ». Ce projet a démarré dans un service.

Certains pharmaciens ont développé des « ateliers du médicament », groupes de parole et d'écoute centrés sur les médicaments psychotropes. Un « atelier du médicament » est un groupe de parole spécifique dont le fonctionnement général est similaire à un autre groupe de parole. Il s'agit d'une activité thérapeutique où le pharmacien, objectif, du fait de son recul et de sa neutralité, peut établir un dialogue différent mais complémentaire de ceux qui existent avec l'équipe soignante. Ces ateliers se révèlent très utiles pendant l'hospitalisation mais aussi à la sortie du patient et à sa resocialisation. Ils constituent des projections nouvelles et nécessaires vers l'*extra muros* (centre médico-psychologique CMP, hôpital de jour, Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel CATTP) où le pharmacien hospitalier devra de plus en plus s'impliquer. Les personnes souffrant de troubles psychiatriques tirent aussi avantage à échanger leurs stratégies de gestion de la maladie, leurs difficultés, peurs, inquiétudes...

C'est à la suite d'une visite dans trois hôpitaux de la ville de Montréal au Québec en 1993 où Marie-Lise Biscay, pharmacien à Pau, et Claudine Fabre, pharmacien à Toulouse ont assisté à différents programmes d'information ou d'éducation thérapeutique qu'elles ont décidé de créer le concept d' « Atelier du médicament ». À l'occasion des premières Journées de psychiatrie, organisées en mai 2001 par le laboratoire Lilly et l'ANHPP (Association Nationale des Hospitaliers Pharmaciens et Psychiatres) que le projet « Atelier du médicament » est remarqué. L'Institut Lilly propose, depuis 2002, d'organiser et d'adapter les outils de formation de l' « Atelier du médicament » pour développer ce projet à l'échelle nationale[154]. Cette stratégie s'inscrit dans une alliance thérapeutique entre quatre acteurs clés : le psychiatre, le pharmacien hospitalier, l'infirmier et le patient.

Fonctionnement :

- 8 à 10 patients, atteints de pathologies diverses (psychoses, schizophrénie, troubles de l'humeur...) ; leur participation étant décidée par le médecin psychiatre, en concertation avec l'équipe soignante ;
- 1 ou de 2 infirmiers hospitaliers qui connaissent et suivent ces patients ;
- 1 pharmacien hospitalier, animateur et coordinateur de l'Atelier ;
- nombre de séances variable, dépend du nombre et du type d'objectifs ;
- durée de chaque séance : en principe de 45 minutes à 1 heure ;
- programme décrit dans un manuel, pour permettre une standardisation, une reproduction de la méthode avec des animateurs en des lieux différents ;
- évaluation des résultats nécessaire pour mesurer l'impact de l'enseignement dispensé : évaluation de la compréhension et de la satisfaction des patients (avant et après le programme de formation ou à chaque séance : questionnaires, fiches d'évaluation…).

Le pharmacien renseigne le patient sur :

- le nom, la forme et la posologie du ou des médicaments, l'indication et la durée du traitement ;
- le mode d'action et délai d'apparition des effets thérapeutiques ;
- les directives particulières d'administration, de préparation et de conservation (conditions et durée) du médicament, l'horaire d'administration adapté aux activités quotidiennes du patient ;
- les contre-indications, précautions d'emploi, interactions (avec les médicaments ou les aliments) ;
- les effets indésirables potentiels et les mesures à prendre pour les enrayer, minimiser, prévenir ;
- les directives en cas d'oubli de prise ou de surdosage ;
- la fréquence et les techniques de surveillance du traitement (glycémie, pression artérielle, examens de laboratoires…) ;
- l'appareil/instrument médical servi : nom, caractéristiques, directives d'utilisation et d'entretien…

Exemple d'atelier thérapeutique en France :

Programme psycho-éducatif ARSIMED (Aider à Reconnaître les SIgnes de la maladie et des MEDicaments), élaboré par le réseau PIC (Pharmaciens, Information, Communication, réseau de pharmaciens et d'autres professionnels hospitaliers au service du soin médicamenteux en psychiatrie et santé mentale), basé sur :

- des outils cognitivo-comportementaux (RP Libermann) : développer les habiletés sociales, résolutions de problèmes, jeux de rôle, exercices ;
- quatre modules : maladie psychiatrique, traitement, gestion des difficultés de la vie quotidienne, psychoéducation du patient et des proches (annexe 22) ;
- une approche pluridisciplinaire utilisant la complémentarité des acteurs de soins

But, objectifs :

- Informer et éduquer les patients, leur apprendre à parler de leur **maladie** et de leurs **traitements** : connaître les effets positifs des traitements (impact sur les symptômes), parler du vécu et de la gestion des effets indésirables, prendre conscience de la nécessité du traitement, de son efficacité et de l'intérêt d'une bonne observance, savoir reconnaître les médicaments psychotropes dans l'ordonnance, la classe pharmacologique, les posologies, les horaires de prise, la fréquence d'administration…
- Leur montrer comment surveiller les symptômes.
- Les initier au bon usage des médicaments et leur apporter une information sur ces derniers.
- Leur donner l'occasion de discuter de leurs interrogations, de leurs problèmes et de leurs inquiétudes avec les autres ; leur offrir un espace de parole où ils peuvent s'exprimer librement en posant leurs questions et/ou en parlant de leurs expériences des traitements médicamenteux.

Les ateliers du médicament doivent permettre aux patients d'acquérir des connaissances, des compétences, des attitudes, afin de les responsabiliser et de les rendre acteurs de leur traitement, donner une image plus juste et objective des traitements, dédramatiser l'utilisation des médicaments, renforcer la confiance et l'adhésion des patients au traitement.

Améliorations observées lors de certains ateliers thérapeutiques[144] :

- Améliorations sensibles :
    - Connaissance du traitement et capacité d'en parler : les patients s'intéressent davantage à leur traitement et sont plus curieux de connaître les raisons d'un changement de posologie ou de molécule.
    - Adhésion au traitement et observance thérapeutique : les patients sont conscients de la nécessité du traitement psychotrope (sauf en cas de déni de la maladie), les recommandations du médecin sont suivies avec plus d'attention et suscitent plus de questions.
- Améliorations peu sensibles :
    - Connaissance de la pathologie.
    - Hygiène de vie, réhabilitation sociale.
    - Attitudes en cas de problème, automédication.

3.2.3.6. PROGRAMME NUTRITION ET BIEN-ÊTRE : PROGRAMME « ÉQUILIBRE » (Lilly)[141,155,156]

Plusieurs milliers de patients ont poursuivi la firme pharmaceutique Eli Lilly aux États-Unis pour défaut d'information sur les effets indésirables métaboliques de l'olanzapine (Zyprexa®). Entre 2005 et 2007, des procès ont donc été intentés à Lilly. La firme a évité un procès public en offrant des compensations financières[157]. Depuis 2005, Lilly, avec l'aide d'une équipe de psychiatres et de nutritionnistes/diététiciens, met en place le programme « Équilibre » et forme le personnel soignant et médical à l'éducation hygiéno-diététique et à la maîtrise du poids des patients psychiatriques (dans les services de psychiatrie des hôpitaux et des centres d'accueil de jour), afin d'éduquer ces derniers sur les thèmes de la nutrition et du bien-être. Ce programme permet de prévenir et gérer les variations pondérales qui peuvent être liées à la prise de médicaments psychotropes et propose des astuces pour manger et bouger sainement. Les équipes soignantes ayant reçu une formation par les diététiciens du programme animent six ateliers pédagogiques et ludiques, à raison d'un atelier d'une 1h30 par semaine, par groupe de 6 à 8 patients. Deux ateliers supplémentaires permettent de faire le point et de mettre en pratique les connaissances acquises 1 mois et 2 mois après le sixième atelier. Plusieurs sites Internet mettent à disposition des patients et des professionnels de santé des informations sur la nutrition, avec des fiches conseil et des brochures[141,155,156].

- **Atelier 1** : **"Les 7 groupes d'aliments"** *pour savoir ce que l'on mange*

  * Les produits laitiers
  * Les féculents
  * Les fruits et légumes
  * Les viandes, poisson et œuf
  * Les corps gras
  * Les produits sucrés
  * Les boissons.

- **Atelier 2** : **"Le sucre et le gras dans votre alimentation"** *pour faire les bons choix*
- **Atelier 3** : **"Les repas"** *pour savoir composer ses principaux repas et les respecter*
- **Atelier 4** : **"Les collations"** *pour prévoir ces moments-là et bannir le grignotage*
- **Atelier 5** : **"La maîtrise du budget"** *pour conjuguer équilibres nutritionnel et budgétaire*
- **Atelier 6** : **"Le bien-être"** *parce que prendre soin de soi est une saine occupation*
- **Atelier 7** (1 mois après) : **"Les conseils de cuisine"** *pour apprendre à mieux cuisiner*
- **Atelier 8** (2 mois après) : **"Les recettes des patients"** *pour leur donner la parole*

Quelques astuces pour manger sainement :

Retenez qu'il n'existe pas de « bons » ou de « mauvais » aliments : il n'existe que des mauvaises habitudes alimentaires. Tentez d'avoir une alimentation équilibrée et saine.

- Je mange régulièrement : au petit-déjeuner, à midi et le soir.
- Je bois au moins 1,5 litre d'eau par jour (soit 6 grands verres ou 3 petites bouteilles).
- Je préfère le pain complet : il contient plus de fibres que le pain blanc.
- Je mange des fruits et des légumes tous les jours (5 par jour).
- Je mange de plus petites portions de viande.
- J'évite les en-cas sucrés (biscuits, viennoiseries, chocolat...) et les boissons sucrées.
- J'évite de manger trop gras ou trop salé.
- Je fais une liste des courses, et je la respecte.
- J'évite l'alcool.
- Je fais mes courses après avoir mangé.
- Je fais une liste de ce dont j'ai besoin en fonction des repas que j'ai prévus pour la semaine.

Quelques astuces pour bouger sainement :

Faire régulièrement de l'exercice permet de brûler des calories : votre masse graisseuse diminue tandis que la masse musculaire s'accroît. En plus, c'est bon pour la santé, vous vous sentirez mieux dans votre peau et plus en forme. Bref, vous aurez davantage confiance en vous.

- Je vais marcher : c'est vraiment l'exercice idéal, et simple à mettre en oeuvre.
- Quand je prends le bus ou le tram, je m'arrête un arrêt plus tôt et je fais le reste du chemin à pied.
- Je prends les escaliers plutôt que l'ascenseur quand je monte à l'étage !
- Je prends les escaliers plutôt que l'ascenseur quand je redescends !
- En soirée, je m'organise une activité plutôt que de grignoter devant la télévision.
- Je cherche à faire de l'exercice accompagné : c'est plus motivant de bouger à deux.
- Je fais 30 minutes d'exercice par jour.

L'idéal : 30 minutes d'excercice par jour (marche rapide, vélo ou natation, laver sa voiture, jardiner…).
Pas besoin d'être ou de vouloir devenir un athlète. Même les plus petits efforts contribueront à votre bien-être !

3.2.3.7. PROGRAMME QUÉBÉCOIS « MIEUX-ÊTRE, WELLNESS »

Le programme « Mieux-Être, Wellness » vise à accroître la santé physique et mentale, la qualité de vie et l'adhésion au traitement des personnes de la région de Québec qui présentent une problématique de santé mentale. Il vise à favoriser l'adoption de saines habitudes de vie en raison des risques accrus de maladies métaboliques et de leurs complications rencontrés chez ces personnes. Il résulte d'un partenariat avec le Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), le Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale, l'Institut universitaire en santé mentale Robert-Giffard et de nombreux partenaires des secteurs privé, public et communautaire. La priorité est accordée aux patients recevant un antipsychotique atypique, un stabilisateur de l'humeur et/ou un antidépresseur et qui présentent certains facteurs de risque personnels ou familiaux : gain pondéral significatif sous médication psychotrope, embonpoint ou obésité, pré-diabète ou diabète, hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire, dyslipidémie. L'équipe pharmaceutique participe à ce programme d'éducation thérapeutique des patients, qui mise sur les compétences d'une équipe dynamique et dont le mot d'ordre est l'interdisciplinarité.

Le programme « Mieux-Être, Wellness » comprend :

- des séances de conditionnement physique en groupe, un club de marche,
- des ateliers culinaires, des rencontres nutritionnelles (film documentaire « Malbouffe à l'Américaine », guide alimentaire canadien, aliments santé, bons et mauvais gras, étiquetage nutritionnel, portions…),
- des rencontres psychoéducatives (santé métabolique, diabète, obésité, cholestérol, médicaments psychotropes, effets indésirables, fidélité au traitement, gestion du stress, gestion du budget, rechute, loisirs, santé sexuelle, tabac, drogues, alcool, café),
- des ateliers d'initiation à des techniques de relaxation, des ateliers de motivation,
- un suivi métabolique (poids, circonférence de la taille, tension artérielle, glycémie à jeun, profil lipidique).

CONCLUSION

Le pharmacien est polyvalent. Il assure différentes fonctions au sein de l'établissement de santé : gestion du personnel de la pharmacie, des ressources matérielles et logistiques, des produits de santé, de la préparation et de la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux, Pharmacie Clinique et soins pharmaceutiques, information, communication et formation, assurance qualité, hygiène et vigilances sanitaires, essais cliniques et recherche. Le pharmacien doit donc faire preuve de compétences scientifiques, méthodologiques, pédagogiques, relationnelles, psychologiques, et avoir des notions de gestion, d'épidémiologie et d'économie.

Les activités de Pharmacie Clinique sont nombreuses et diversifiées et concernent toutes les étapes du circuit du médicament (prescription, validation pharmaceutique, dispensation, administration, suivi et réévaluation) : rédaction de protocoles et de recommandations, participation à des réunions, des comités et aux tournées médicales, gestion et prévention des risques, des erreurs médicamenteuses, des effets indésirables, des allergies et des interactions, participation aux vigilances sanitaires, choix des médicaments et adaptations posologiques, pharmacoéconomie, formation et information des professionnels de santé, éducation thérapeutique des patients, évaluation et amélioration de l'adhérence au traitement… Lorsque ces activités sont directement centrées sur le patient, on parle de soins pharmaceutiques. Le pharmacien clinicien collabore avec les autres professionnels de santé à la définition, à la validation, à l'application puis à la surveillance des stratégies thérapeutiques, à partir de documents officiels et des caractéristiques du patient, dans un souci d'optimisation individuelle de

la pharmacothérapie. Il sélectionne et élabore, si besoin, des outils adaptés et utiles aux professionnels de santé et aux patients, afin de détecter, d'évaluer, de documenter, de résoudre, de diffuser ou d'anticiper des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP), de simplifier le travail, de gagner du temps et de codifier les pratiques. Il optimise, par ses interventions (avant, pendant et après la prescription et l'administration) et son suivi étroit, la thérapie médicamenteuse, l'efficacité, la sécurité, la qualité et la continuité des soins prodigués au patient, ainsi que la satisfaction du patient et de l'ensemble des intervenants. Il intervient aussi dans la réduction des coûts. Compte-tenu du développement de nouvelles molécules, de la complexité de la pharmacothérapie et de l'abondance de la documentation scientifique, le pharmacien doit s'imposer en tant que spécialiste du médicament. Il doit posséder les connaissances et avoir recours aux ressources appropriées afin d'identifier les PRP, d'en juger la pertinence clinique et de procéder à une intervention adéquate auprès du prescripteur, des autres professionnels de santé et auprès du patient. En psychiatrie par exemple, la connaissance des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments psychotropes et de leurs effets indésirables est indispensable pour assurer un suivi optimal et pour prévenir le risque de complications et de mauvaise observance. Les interventions cliniques en psychiatrie des pharmaciens français et québécois sont assez proches, malgré quelques différences : recommandations de pratique clinique davantage hiérarchisées au Canada, molécules mises sur le marché et indications officielles pas toujours identiques, généralisation des soins pharmaceutiques et présence pharmaceutique dans les serivces de soins supérieure au Canada.

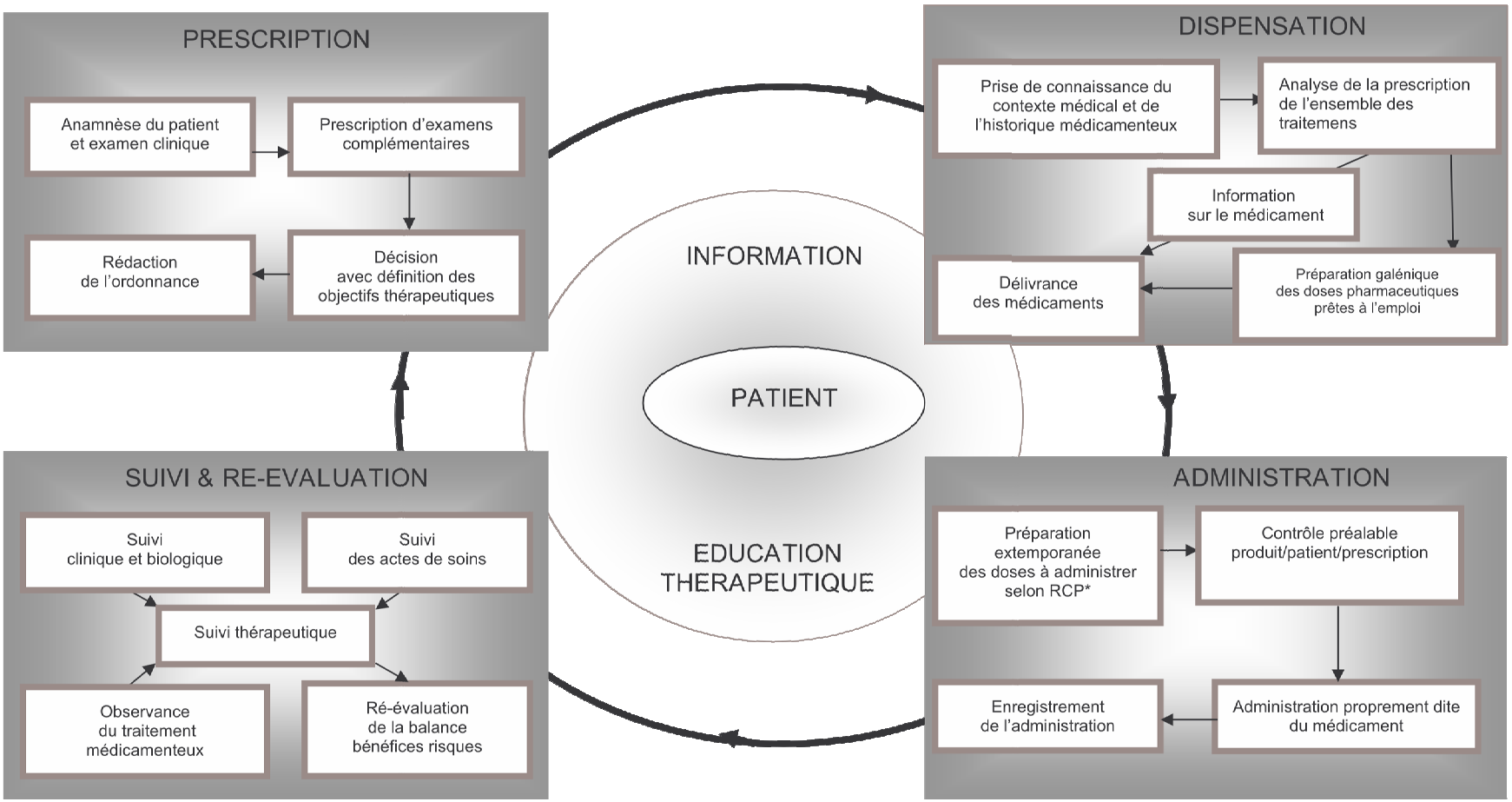
En Amérique du Nord, l'intérêt clinique et économique des activités de Pharmacie Clinique apparaît réel, tant pour les patients que pour la société : diminution des échecs thérapeutiques, des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses, de la durée d'hospitalisation, de la morbidité, de la mortalité et des coûts. En France, il faut noter un certain nombre de freins au développement des soins pharmaceutiques, dont surtout une méconnaissance de cette discipline, des problèmes d'ordre législatif, des réticences de la part du corps médical et un nombre de pharmaciens cliniciens trop faible. « Pour passer le cap, et que la pharmacie hospitalière devienne performante dans le domaine des activités cliniques, trois mots-clés : former (les juniors et les seniors), formaliser les activités de pharmacie clinique, évaluer (sur le plan médico-économique). »[158] En se basant sur le modèle québécois, qui a connu le même type de difficultés à ses débuts, le pharmacien hospitalier français pourra davantage s'impliquer directement au niveau des unités de soins et du patient. Nous espérons que la réorganisation du système de santé français tiendra compte de ce modèle et de l'étendue des compétences des pharmaciens. Une reconnaissance du rôle du pharmacien, tant à l'hôpital qu'en ville, est indispensable pour faire évoluer les mentalités. Enfin, le modèle de soins pharmaceutiques québécois n'est plus si paradisiaque à cause de la pénurie de pharmaciens hospitaliers qui ne cesse d'augmenter : formation des pharmaciens hospitaliers plus longue, salaires moins attractifs qu'en pharmacie privée. Selon un communiqué de l'Association des Pharmaciens des Établissements de Santé du Québec (APES, Montréal : 10 juin 2009), cette « pénurie contraint les départements de pharmacie à délaisser de plus en plus des activités cliniques pourtant importantes au sein des différentes unités de soins, afin de se concentrer sur la validation des ordonnances et la distribution des médicaments. […] Même au chapitre de la distribution des médicaments, le manque de pharmaciens a entraîné une diminution des services dans 1 département de pharmacie sur 4 (25 %). Par exemple, la validation des ordonnances peut-être retardée […] ainsi que la distribution des médicaments sur les unités de soins. »

Annexe 1 : Circuit du médicament[3]

Prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient hospitalisé ou résident

Activités au sein des processus du soin médicamenteux

(alias "circuit du médicament")



* RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Annexe 2 : Dispensation pharmaceutique (France)[3]

Activité	Préparation galénique des doses pharmaceutiques du médicament		
	Préparation hospitalière	Préparation magistrale	Conditionnement unitaire
Opérations	• Rédaction d'une fiche de fabrication • Collecte* des produits pharmaceutiques • Fabrication de la série : ○ pesée, mesure ○ opérations pharmaceutiques ○ conditionnement ○ étiquetage • Contrôles de la préparation hospitalière • Enregistrement à l'ordonnancier • Mise en stock des unités fabriquées	• Rédaction d'une fiche de fabrication • Collecte des produits pharmaceutiques • Fabrication de la préparation magistrale : ○ pesée, mesure ○ opérations pharmaceutiques ○ conditionnement ○ étiquetage • Contrôles de la préparation magistrale • Enregistrement à l'ordonnancier • Transfert de la préparation pour délivrance	• Rédaction d'une fiche de fabrication • Collecte des spécialités pharmaceutiques • Conditionnement du médicament en dose unitaire : □ déconditionnement de la spécialité □ division, pesée, mesure, si besoin □ reconditionnement □ étiquetage • Contrôles du conditionnement unitaire • Enregistrement pour traçabilité • Mise en stock des doses unitaires

*Le terme de collecte peut être préféré au terme de cueillette (utilisé en horticulture, en agriculture, ou en logistique)

Processus / Activité	Dispensation pharmaceutique			
	Analyse d'ordonnance	Préparation galénique des doses pharmaceutiques	Information sur le médicament	Délivrance du médicament
Occurrence de l'activité	Systématique	Si besoin	Si besoin	Systématique
Opérations constitutives de l'activité	• Prise de connaissance de l'ordonnance • Recherche d'informations sur le contexte médical • Constitution de l'historique médicamenteux • Intervention pharmaceutique* • Validation de l'ordonnance • Transmission de l'ordonnance pour délivrance • Archivage des interventions pharmaceutiques dans le dossier médical personnel	3 cas de figure 1. Préparation hospitalière soumise à autorisation 2. Préparation magistrale 3. Conditionnement unitaire	2 cas de figure 1. Information et conseil pharmaceutiques au patient 2. Information des professionnels de santé à partir d'opinions pharmaceutiques	3 cas de figure 1. Délivrance nominative • journalière avec répartition des doses par moment de prise • sans répartition des doses 2. Délivrance globalisée en renouvellement des dotations pour besoins urgents

Activité	Occurrence	Qualification des activités	
		Nominative pour 1 patient	Globalisée pour plusieurs patients
Analyse d'ordonnance	systématique	oui	non
Préparation galénique du médicament	si besoin	oui • préparation magistrale • conditionnement unitaire	oui • préparation hospitalière • conditionnement unitaire
Information sur le médicament	si besoin	oui	oui
Délivrance du médicament	systématique	oui • avec répartition des doses par moment de prise (ex : patient hospitalisé et résident) • sans répartition des doses (ex : patient ambulatoire)	oui (ex : renouvellement d'un chariot d'urgence ou d'une dotation pour besoins urgents)

En conclusion, la dispensation ne peut être qualifiée ni de "nominative", ni de "globalisée".
Ce sont ses 4 activités qui sont qualifiables, par exemple : dispensation à délivrance nominative.
Lorsque, par contraction, on parle de dispensation individuelle ou nominative, il faut comprendre que toutes les activités constitutives de ce mode de dispensation sont nominatives.
Par conséquent, après analyse de la prescription, la préparation magistrale ou hospitalière éventuelle est présentée en dose unitaire,
l'information éventuelle concerne un patient et la délivrance est nominative avec répartition des doses par moment de prise pour un ou plusieurs jours.
C'est la signification admise des l'acronymes DJIN (Dispensation Journalière Individuelle Nominative) ou DIN (Dispensation Individuelle Nominative).

[3] le terme "éventuel" employé dans le Code de la santé publique (article R. 4235-48) ne signifie pas "facultatif"

Processus / Activité	Délivrance du médicament		
	Délivrance nominative journalière avec répartition des doses par moment de prise	Délivrance nominative sans répartition des doses	Délivrance globalisée en renouvellement des dotations pour besoin urgent
Cible	Patient hospitalisé ou résident	Patient ambulatoire	Patients hospitalisés ou résidents
Opérations	• Prise de connaissance de l'ordonnance validée • Collecte* des médicaments à partir de l'ordonnance • Etiquetage du dispositif de délivrance** au nom du patient • Répartition des doses par moment de prise dans le dispositif de délivrance • Contrôle des opérations manuelles et automatiques sur la concordance "médicament préparé – ordonnance du patient – dispositif de délivrance étiqueté au nom du patient" • Rangement des dispositifs de délivrance dans le dispositif de transport*** • Fermeture à clé du dispositif de transport • Remise des traitements au personnel soignant ou au patient	• Prise de connaissance de l'ordonnance validée • Collecte des médicaments à partir de l'ordonnance • Emballage des médicaments avec étiquetage au nom du patient s'ils ne lui sont pas remis en main propre • Contrôle des opérations manuelles et automatiques sur la concordance "médicament préparé – ordonnance du patient – emballage étiqueté au nom du patient" • Remise des médicaments au personnel soignant, au patient ou à son entourage	• Prise de connaissance des ordonnances • Contrôle des ordonnances validées a posteriori de l'administration au regard de l'état des prélèvements dans la dotation et des relevés d'administration • Elaboration d'un état global des besoins en médicaments calculé pour une période déterminée, à partir des informations précédentes • Collecte des médicaments à l'aide de cet état des besoins • Rangement dans le dispositif de transport des médicaments • Contrôle des médicaments collectés en regard de l'état des besoins • Fermeture à clé du système de dispositif de transport • Livraison des médicaments au personnel soignant pour rangement dans la dotation des besoins urgents
Remarque	La préparation des contenants de médicaments est journalière. Elle peut être journalière et pour plusieurs jours, 7 jours par exemple. La délivrance est alors qualifiée d'hebdomadaire mais reste néanmoins une délivrance journalière. Elle peut être effectuée à partir des stocks de la PUI, d'une antenne de pharmacie, des dotations de médicaments des services de soins	L'ensemble du traitement est préparé et emballé pour un patient donné. Il peut s'agir, dans le cas de la rétrocession au patient ambulatoire ou de la délivrances en officine de ville, d'une délivrance nominative pour un mois.	Cette organisation contraint les infirmières à préparer les contenants de médicaments dans les services de soins par leurs propres moyens, le plus souvent sans contrôle par un tiers.

* Le terme de collecte peut être préféré au terme de cueillette (utilisé en horticulture, en agriculture ou en logistique)
** Le dispositif de délivrance est par exemple un pilulier adapté pour les formes orales sèches. Lorsqu'il s'agit d'une semaine de traitement, on parle de semainier constitué de 7 piluliers. D'autres dispositifs de délivrance existent. Le terme de pluvier doit être proscrit (matériel scolaire).
*** Le dispositif de transport est par exemple un chariot, une caisse, une armoire sécurisée, une tortue, une valise sur rail, etc…

Annexe 3 : Classification canadienne des Problèmes Reliés à la Pharmacothérapie (PRP), selon l'Ordre des Pharmaciens du Québec[2,7]

CLASSIFICATION DES CATÉGORIES DE PRP

Description des catégories de PRP			Exemples
1	**Médicament non nécessaire** car sans indication pour le patient	INDICATION du médicament	Patient prenant trois laxatifs différents pour traiter sa constipation
2	**Médicament additionnel nécessaire** pour traiter ou prévenir une condition médicale du patient		Patient à haut risque de contracter une pneumonie et requiert l'administration du vaccin anti pneumocoque Patiente enceinte nécessite la prise d'acide folique pour la prévention des malformations du tube neural chez le bébé Patient ayant souffert d'un infarctus du myocarde et ne recevant pas de thérapie à l'aspirine
3	**Médicament non efficace** pour atteindre le but recherché	EFFICACITÉ du médicament	Patient reçoit du dimenhydrinate pour traiter les vomissements secondaires à une chimiothérapie à base de cisplatine
4	**Dose du médicament trop basse (faible DF)** pour atteindre le but recherché		Patient diabétique recevant 5 mg de glyburide par jour ne présente pas un contrôle adéquat de sa glycémie
5	**Médicament causant une réaction indésirable** chez le patient	SÉCURITÉ du médicament	Patient avec allergie documentée à la pénicilline se présentant avec une ordonnance d'amoxicilline Patient ayant développé un *rash* sur le thorax et les bras suite à un traitement au cotrimoxazole utilisé pour guérir une infection urinaire
6	**Dose du médicament trop élevée** causant de la toxicité chez le patient		Patient prend 1000mg d'acétaminophène q4h depuis 3 jours
7	Le patient **est incapable ou refuse** de prendre son médicament de façon appropriée	OBSERVANCE du patient à sa thérapie (Voir « Notions diverses sur l'inobservance »)	Patient ne comprend pas le besoin de terminer au complet son traitement aux antibiotiques

COMMENTAIRE POUR « DESCRIPTION DES CATÉGORIES DE PRP » :

Cipolle, Strand et Morley, 2004, tableau 7 1 p.175. L'interaction médicamenteuse (anciennement décrite par Strand et coll. comme un PRP en soi), est maintenant décrite comme incluse dans les PRP 4, 5, et 6 puisqu'une interaction médicamenteuse peut être impliquée dans toutes ces situations.

COMMENTAIRE POUR « EXEMPLES » :

Références : Cipolle, Strand et Morley, 2004, Chap. 7; NAPRA, 2003

Cipolle, Strand et Morley définissent le PRP comme « un événement indésirable expérimenté par le patient qui implique, ou qu'on suppose impliquer la médication, et qui interfère avec l'atteinte des objectifs thérapeutiques »

Ils suggèrent un ordre chronologique dans l'identification des PRP afin de s'assurer que l'évaluation sera complète et que les décisions qui en découleront seront logiques : d'abord, s'assurer de l'indication du médicament, ensuite de son efficacité, puis vérifier les problèmes de sécurité et enfin, de l'observance du patient à sa thérapie.

Annexe 4 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (SFPC, France)[8]

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	**Non conformité aux référentiels, contre-indication**	- Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique. - Non conformité du choix du médicament aux différents consensus/recommandations. - Contre-indication à l'usage de ce médicament (interactions médicament-pathologie).
1.2	**Indication non traitée**	- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide. - Absence de prescription d'un médicament après transfert. - Absence de prescription de prophylaxie ou de prémédication utile. - Absence de prescription d'un médicament synergique ou correcteur indispensable.
1.3	**Sous-dosage**	- Posologie infra-thérapeutique : dose trop faible. - Durée de traitement anormalement raccourcie.
1.4	**Surdosage**	- Posologie supra-thérapeutique : dose trop élevée ou accumulation du médicament. - Prescription du même principe actif plusieurs fois sur l'ordonnance
1.5	**Médicament non indiqué**	- Prescription d'un médicament sans indication justifiée. - Prescription d'un médicament sur une durée trop longue sans risque de surdosage. - Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique.
1.6	**Interaction** (interaction médicament-médicament, médicament-médicament de vente libre)	- Association à prendre en compte. - Précaution d'emploi. - Association déconseillée. - Association contre-indiquée.
1.7	**Effet indésirable**	Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie. Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.8	**Voie et/ou administration inappropriée**	- Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente. - Méthode d'administration non adéquate : reconstitution, dilution, manipulation, durée. - Mauvais choix de galénique. - Libellé incomplet (absence de dosage…). - Plan de prise non optimal : répartition horaire et moment. - Interaction médicament-aliment.
1.9	**Traitement non reçu**	- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles. - Problème d'observance.
1.10	**Monitorage à suivre**	Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique, cinétique, clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, dosage médicament…).

Annexe 5 : Description des interventions pharmaceutiques (SFPC, France)[8]

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	**Ajout** (prescription nouvelle)	***Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.***
2.2	**Arrêt**	***Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans substitution.***
2.3	**Substitution/échange**	***Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :*** - **Substitution** générique : application de décisions liées à un marché, générique vrai : même principe actif, même forme, même dosage, même bioéquivalence). **- Substitution thérapeutique** : formulaire local, remplacement d'un médicament par un autre de composition différente mais considéré comme ayant des propriétés thérapeutiques et une activité pharmacologique similaires, en accord avec des protocoles écrits pré-établis : • équivalence exacte : même molécule, même dosage, • même spécialité mais dosage différent, • produit similaire : principe actif différent mais même indication. - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
2.4	**Choix de la voix d'administration**	***- Relais voie injectable / voie orale :*** • Alternative thérapeutique *d'un produit différent* à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. • Alternative voie injectable vers voie orale *du même produit* avec efficacité conservée. ***- Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.***
2.5	**Suivi thérapeutique**	- ***Suivi :*** INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique… - ***Demande / arrêt du dosage d'un médicament.*** - ***Demande / arrêt prélèvement biologique.***
2.6	**Optimisation des modalités d'administration**	***- Plan de prise :*** • Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. • Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout…). - ***Précisions des modalités d'administration ou du libellé*** (dosage…) (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion…).
2.7	**Adaptation posologique**	***- Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite*** en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. - ***Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses*** *avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.* - ***Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.***

Informations confidentielles pour votre dossier

Ordre des pharmaciens du Québec

L'étude pharmacologique de votre dossier constitue l'une des tâches principales de votre pharmacien. Pour ce faire, il se doit de connaître plusieurs informations à votre sujet. C'est pourquoi il est important pour vous de compléter ce bref questionnaire.

Les renseignements fournis seront conservés dans votre dossier-patient ; ils serviront à l'étude pharmacologique qui sera effectuée lors de l'exécution d'un service professionnel par votre pharmacien. Ces renseignements ne seront accessibles qu'au pharmacien et à son personnel technique, dans l'exercice de leurs fonctions.

En signant le présent formulaire, vous acceptez que tout renseignement de nature pharmaceutique ou médicale soit également échangé entre votre pharmacien et votre médecin ou un autre pharmacien, lorsqu'un tel échange d'information est nécessaire pour l'exécution du service professionnel que vous demandez.

Il est très important que vous écriviez les renseignements lisiblement et en caractères d'imprimerie.

1.0 Renseignements généraux

1.1 NOM _____ 1.2 PRÉNOM _____

1.3 NOM MARITAL _____

1.4 SEXE H ☐ F ☐ 1.5 DATE DE NAISSANCE ___ / ___ / ___

1.6 ADRESSE _____

1.7 VILLE _____ 1.8 CODE POSTAL _____

1.9 TÉLÉPHONE ( ) _____

1.10 N° ASSURANCE-MALADIE _____ 1.11 DATE D'EXPIRATION ___ / ___ / ___

1.12 POIDS _____ KG _____ LBS 1.13 TAILLE _____ CM _____ PO

1.14 OCCUPATION _____

1.15 Connaissez-vous le programme code médicament pour les médicaments de vente libre? oui ☐ non ☐

Sinon, demandez à votre pharmacien de vous expliquer le programme et de vous remettre votre carte personnalisée.

1.16 Vous est-il difficile d'utiliser des contenants à fermoir de sécurité? oui ☐ non ☐

1.17 Souhaitez-vous être informé de la possibilité d'utiliser des médicaments génériques pour vos ordonnances? oui ☐ non ☐

2.0 Assurance médicament (si oui, compléter)

2.1 NOM DE LA COMPAGNIE _____

2.2 #POLICE _____ #CONTRAT _____ #GROUPE _____ #PLAN _____

2.3 IND. ☐ FAM. ☐ DATE D'EXPIRATION ___ / ___ / ___

(VERSO)

3.0 Conditions particulières

Ces questions visent à connaître certaines de vos habitudes de vie. Cette partie est importante car l'alcool et le tabac, par exemple, peuvent avoir des effets sur votre état de santé et sur les résultats de votre traitement. Répondez par *oui* ou *non*.

VEUILLEZ COCHER LA CASE APPROPRIÉE ✓

	OUI	NON
3.1 Êtes-vous enceinte? Si oui, date prévue de l'accouchement _____		
3.2 Allaitez-vous présentement?		
3.3 Conduisez-vous un véhicule?		
3.4 Portez-vous des lentilles cornéennes?		
3.5 Fumez-vous? Si oui, combien de cigarettes par jour? _____		
3.6 Consommez-vous du thé/café? Si oui, combien de tasses par jour? _____		
3.7 Consommez-vous de l'alcool? Si oui, combien de consommations par jour? (bière, vin, etc.) _____		
3.8 Modification récente de votre poids? Si oui, veuillez préciser _____		
3.9 Avez-vous une stomie?		
3.10 Handicaps? Si oui, veuillez préciser _____		
3.11 Opérations chirurgicales? Si oui, veuillez préciser _____		
3.12 Diète spéciale? Si oui, veuillez préciser _____		

4.0 Maladies chroniques

VEUILLEZ COCHER LA CASE APPROPRIÉE ✓

	OUI	NON
4.1 Allergie		
4.2 Arthrite		
4.3 Asthme, Bronchite		
4.4 Diabète		
4.5 Épilepsie		
4.6 Fièvre des foins		
4.7 Haute pression		
4.8 Maladies cardiaques		
4.9 Maladies de la thyroïde		
4.10 Maladies du foie		
4.11 Maladies du rein		
4.12 Ulcères d'estomac		
4.13 Toute autre maladie : _____		

5.0 Médication

5.1 Prenez-vous des médicaments sur ordonnance régulièrement? oui ☐ non ☐

Si oui, veuillez préciser :

Médicaments	Dose	Fréquence/Jour

5.2 Prenez-vous des médicaments de vente libre, c'est-à-dire non prescrits par votre médecin (y compris les produits naturels et médicaments homéopathiques)? oui ☐ non ☐

Si oui, veuillez préciser :

Médicaments	Fréquence/Jour

Je, soussigné(e), déclare avoir complété ce questionnaire au meilleur de ma connaissance. Au besoin, j'aviserai mon pharmacien de tout changement relatif à ma condition.

Signature _____ Date _____

Réservé au pharmacien

Signature _____ Date _____

Tous droits réservés : Ordre des pharmaciens du Québec

Permis # _____ 94/04

Annexe 6 : Formulaire d'histoire pharmacothérapeutique (Québec)[2]

Annexe 7 : Plan de soins pharmaceutiques (Québec)[15,17]

Plan de soins pharmaceutiques		
Patient		**Autres informations**
Sexe	□ M □ F	
Age	ans	
Poids	kg	

Affections	**Objectifs**	**Médication / Mesures non pharmacologiques**	**Suivi**

Problèmes reliés à la pharmacothérapie			
Priorité	**Problème**	**Priorité**	**Problème**

Problème de santé actuel ou potentiel	**Problème prioritaire**	**Autre problème**	**Autre problème**	**Autre problème**
Résultat thérapeutique recherché				
Solution(s) possible(s)				
Solution(s) retenue(s)				
Intervention(s) à effectuer				
Paramètre(s) à suivre				
Résultat(s) obtenu(s)				

Annexe 8 : Feuille de suivi du patient (Québec)[15]

Pharmactuel Vol. 39 No 5 Octobre - Novembre - Décembre 2006

Hotel-Dieu d'Arthabaska — **Département de pharmacie** — **Soins pharmaceutiques**

Admission actuelle			
Date			
Raison			
Age		P.M.	
Taille		Cl.cr	
Poids		S.C.	

Condition clinique			
	Angine		Obésité
	MCAS		Hypothyroidie
	MVAS		MPOC
	HTA		IR
	IC		
	Diabète		
	TGI		

Histoire médicamenteuse

Autres renseignements cliniques			
	Angine/MCAS		Obésité
	Insuff. cardiaque		Grossesse/Allait.
	HTA		Immunocompromis
	Diabète		Néoplasie
	Atteinte rénale		Abus alcool/drogues
	Atteinte hépatique		Epilepsie
	Atteinte pulmonaire		Autres
	Atteinte gastro-int.		Autres

Allergies

Notes

Laboratoires										
Test\Date										
G.B.										
Hb										
Plaq										
Créat										
Urée										
Na+										
K+										
Phenytoine										
Digoxine										
Albumine										
TSH										
T4										

No: _____ Nom: _____ Lit: _____

Laboratoires																	
Test\Date																	

Notes

No: _____ Nom: _____ Lit: _____

Annexe 9 : Optimisation de la prise en charge de la personne âgée[16]

Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie

1. Quelles sont les raisons de la consultation ou de l'hospitalisation ? Est-ce que chaque problème de santé a son traitement approprié et est-ce que chacun des médicaments prescrits est indiqué ?
- Problèmes de santé non traités ?
- Indication spécifiée pour chaque médicament ? Indication encore actuelle ? Indication bien fondée ?
- Médicament efficace pour le patient ?
- Duplication de thérapie ?

2. Quels sont les ajustements récents apportés à la pharmacothérapie ?
- Chronologiquement en relation avec les nouveaux problèmes de santé ?
- Suivi adéquat à la suite des ajustements ?

3. Quelles sont les barrières à l'adhésion au traitement ?
- Gestion autonome de la médication ?
- Connaissance de sa pharmacothérapie ?
- Régime pharmacologique complexe ?
- Limitations cognitives ou fonctionnelles (baisse de la vision et/ou de l'audition, difficultés de compréhension/communication, mémoire déficiente, perte d'autonomie, tremblements, troubles de la préhension/dextérité, dysphagie) ?
- Voie d'administration ou formes galéniques appropriées ?

4. Les symptômes ou syndromes gériatriques présentés sont-ils le résultat d'un effet indésirable d'un médicament ou d'une interaction médicamenteuse ?
- Syndromes gériatriques présents (hypotension orthostatique, troubles de la posture et de l'équilibre, chutes et fractures, delirium et troubles cognitifs, troubles hydroélectrolytiques, insuffisance cardiaque, incontinence urinaire, fatigue ou faiblesse, anorexie et perte de poids, syndrome d'immobilisation) ?
- Effet d'un médicament ou effet additif de plusieurs médicaments ?
- Interactions de type médicament-médicament ? Interactions de type médicament-maladie ?

5. Est-ce qu'il y a présence de cascades médicamenteuses ?
- Médicament introduit pour traiter un symptôme interprété comme une nouvelle maladie alors qu'il s'agit d'un effet indésirable d'un autre médicament ?

6. Est-ce qu'il y a présence de médicaments potentiellement inappropriés ?
- Médicament dont l'efficacité clinique n'est pas bien établie ou autre option connue pour être plus efficace ou plus sûre ?
- Médicament dont les risques l'emportent sur les bienfaits ?
- Médicaments prescrits pour une durée trop longue ou trop courte ?
- Multiples médicaments à propriétés anticholinergiques ?
- Multiples médicaments agissant sur le système nerveux central ?

7. À quelles modifications de l'activité des médicaments doit-on s'attendre ?
- Modification des paramètres pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisme, élimination, demi-vie ?
- Modifications des réponses pharmacodynamiques?

8. Est-ce que chacun des médicaments est prescrit à une posologie appropriée au patient âgé ?
- Poids actuel du patient ?
- Clairance de la créatinine estimée en fonction du poids et de la créatinine sérique ?
- État nutritionnel du patient ?

9. Les concentrations plasmatiques obtenues des médicaments à faible index thérapeutique se situent-elles dans le bas de l'intervalle thérapeutique ? Suivi bien planifié ?

10. Quelles sont les interventions à effectuer en priorité ?
- Déterminer les problèmes prioritaires
- Mettre en oeuvre le plan de soins pharmaceutiques

Modification des paramètres pharmacocinétiques chez la personne âgée

	Modifications	Signification clinique
Absorption	↑ pH gastrique	Modification du degré d'ionisation des acides faibles (↓ possible de l'absorption) et des bases faibles (↑possible de l'absorption). Impact clinique peu significatif
	↓ motilité gastro-intestinale	Ralentissement de la vidange gastrique Augmentation du temps de transit intestinal des médicaments
	↓ concentration des protéines responsables du transport actif	↓ absorption des médicaments absorbés par transport actif (p. ex. calcium, fer, vitamine B12)
Distribution	↑ masse adipeuse	↑ volume de distribution des médicaments liposolubles par ex. les antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines
	↓ eau corporelle totale	↓ volume de distribution des médicaments hydrosolubles par ex. la digoxine, le lithium, l'acétaminophène
	↓ albumine sérique	↑ fraction libre du médicament (ex. phénytoïne, anti-inflammatoires nonstéroïdiens, warfarine)
Métabolisme	↓ flux sanguin hépatique	↓ clairance hépatique des médicaments avec un coefficient d'extraction élevé
	↓ masse hépatique	↓ nombre d'hépatocytes fonctionnels
	↓ activité enzymatique	↓ des réactions de phase I, incluant possiblement les réactions d'oxydation modulées par les enzymes du cytochrome P450
Élimination	↓ filtration glomérulaire	↓ élimination des médicaments ou des métabolites actifs
	↓ sécrétion tubulaire	Accumulation des médicaments sécrétés par voie tubulaire (ex. cimétidine, triméthoprime)

Médicaments inappropriés en gériatrie

Classe	Médicaments à éviter (exemples)	Justification
Analgésiques narcotiques	Mépéridine, pentazocine	Davantage d'effets centraux : delirium, hallucinations, risque de convulsions avec mépéridine
Anticholinergiques	Antihistaminiques, antiparkinsoniens, antispasmodiques	Delirium, rétention urinaire, constipation et autres effets anticholinergiques
Antidépresseurs tricycliques (amines tertiaires)	Amitriptyline, imipramine, doxépine, trimipramine	Effets anticholinergiques et sédatifs, hypotension orthostatique
Antiémétiques	Métoclopramide	Effets anticholinergiques et extrapyramidaux
Anti-inflammatoires non stéroïdiens à long terme	Indométhacine, naproxène, piroxicam	Hémorragie digestive, insuffisance rénale, hypertension, insuffisance cardiaque. Effets centraux avec indométhacine
Antihypertenseurs	Clonidine, méthyldopa, propranolol, réserpine	Effets centraux, dont dépression, hypotension orthostatique
Benzodiazépines avec longue demi-vie	Flurazépam, diazépam, chlordiazépoxide, bromazépam	Delirium, troubles de l'équilibre, chutes et fractures
Hypoglycémiants oraux	Chlorpropamide	Hypoglycémie prolongée en raison d'une longue demi-vie
Relaxants musculaires	Cyclobenzaprine, orphénadrine, méthocarbamol	Agents peu efficaces, effets sédatifs et anticholinergiques importants

Principes d'introduction et de cessation d'un médicament en gériatrie

Principes d'introduction d'un médicament en gériatrie

- **Préciser l'indication :**
  - Établir les objectifs de traitement en considérant l'autonomie fonctionnelle, la qualité de vie, l'état cognitif, les préférences du patient et le pronostic vital
- **Considérer les différents moyens d'intervention :**
  - Mesures non pharmacologiques et pharmacologiques
  - Essais thérapeutiques antérieurs, réactions indésirables, non-observance
- **Évaluer les bienfaits et les risques potentiels du traitement :**
  - Efficacité : peut-on s'appuyer sur des données probantes ?
  - Innocuité : est-ce que les risques surpassent les bienfaits (présence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses, interventions non justifiées en relation avec le niveau de soins) ?
- **Tenir compte de considérations pratiques :**
  - Préférences du patient, limitations cognitives et fonctionnelles
  - Fréquence, voie et mode d'administration du médicament
- **Déterminer la posologie du médicament :**
  - Ajuster la posologie en tenant compte des caractéristiques du patient (faible poids, dénutrition, insuffisance rénale ou hépatique) : la déshydratation expose au risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hypotension, majoré par les IEC, les AINS, les diurétiques
  - Pour la majorité des problèmes de santé chroniques (situations non urgentes) : débuter au ¼ ou à la ½ de la dose adulte habituelle, augmenter graduellement la posologie
  - Éviter les doses supra ou sous-thérapeutiques
- **Évaluer les résultats obtenus dans les délais appropriés au problème de santé traité :**
  - Mesurer l'efficacité en fonction du but initial du traitement
  - Mesurer les paramètres d'innocuité
  - Évaluer l'observance au traitement
  - S'assurer d'une continuité de soins
- **Si possible, apporter une seule modification à la fois à la pharmacothérapie**

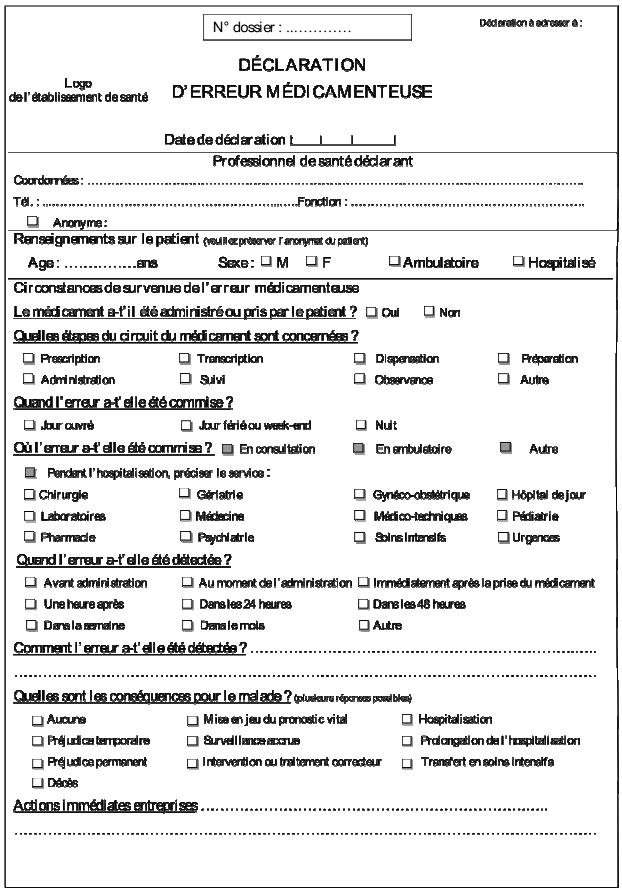
Principes de cessation d'un médicament en gériatrie

- **Établir et inscrire au dossier l'indication de retirer un médicament :**
  - Absence de données probantes sur l'efficacité du médicament, absence d'indication thérapeutique claire
  - Duplication thérapeutique
  - Effets indésirables surpassant les bienfaits
  - Médicament inapproprié au patient
  - Résultats thérapeutiques non atteints
  - Présence d'une cascade médicamenteuse
  - Inobservance
  - Modification significative de l'état du patient nécessitant une réévaluation des objectifs thérapeutiques
- **À moins d'une urgence, procéder à une diminution graduelle du médicament lorsque son retrait peut provoquer des symptômes de sevrage ou une décompensation du problème de santé traité**

(ex. : anticholinergiques, anticonvulsivants, antidépresseurs, antihypertenseurs, antiparkinsoniens, antipsychotiques, benzodiazépines, bêta-bloqueurs, narcotiques)

- **Évaluer la consommation réelle du patient avant d'établir un plan de sevrage**
  - Tenir compte de la dose du médicament et de la durée du traitement dans l'établissement du plan de sevrage
  - Tenir compte de la demi-vie d'élimination et du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre entre chaque diminution de dose
  - Si possible, effectuer un seul changement à la fois
- **Expliquer au patient ou à sa famille la raison de la cessation de la thérapie**
- **Surveiller les symptômes de retrait ou la réapparition du problème de santé**

Annexe 10 : Formulaire de déclaration d'erreur médicamenteuse (France)[25]



N° dossier : ……

Déclaration à adresser à :

DÉCLARATION

Logo de l'établissement de santé

D'ERREUR MÉDICAMENTEUSE

Date de déclaration : |__|__|__|__|__|__|

Professionnel de santé déclarant

Coordonnées : ……

Tél. : ……Fonction : ……

☐ Anonyme :

Renseignements sur le patient (veuillez préserver l'anonymat du patient)

Age : ……ans Sexe : ☐ M ☐ F ☐ Ambulatoire ☐ Hospitalisé

Circonstances de survenue de l'erreur médicamenteuse

Le médicament a-t'il été administré ou pris par le patient ? ☐ Oui ☐ Non

Quelles étapes du circuit du médicament sont concernées ?

☐ Prescription ☐ Transcription ☐ Dispensation ☐ Préparation
☐ Administration ☐ Suivi ☐ Observance ☐ Autre

Quand l'erreur a-t'elle été commise ?

☐ Jour ouvré ☐ Jour férié ou week-end ☐ Nuit

Où l'erreur a-t'elle été commise ? ☐ En consultation ☐ En ambulatoire ☐ Autre

☐ Pendant l'hospitalisation, préciser le service :

☐ Chirurgie ☐ Gériatrie ☐ Gynéco-obstétrique ☐ Hôpital de jour
☐ Laboratoires ☐ Médecine ☐ Médico-techniques ☐ Pédiatrie
☐ Pharmacie ☐ Psychiatrie ☐ Soins intensifs ☐ Urgences

Quand l'erreur a-t'elle été détectée ?

☐ Avant administration ☐ Au moment de l'administration ☐ Immédiatement après la prise du médicament
☐ Une heure après ☐ Dans les 24 heures ☐ Dans les 48 heures
☐ Dans la semaine ☐ Dans le mois ☐ Autre

Comment l'erreur a-t'elle été détectée ? ……

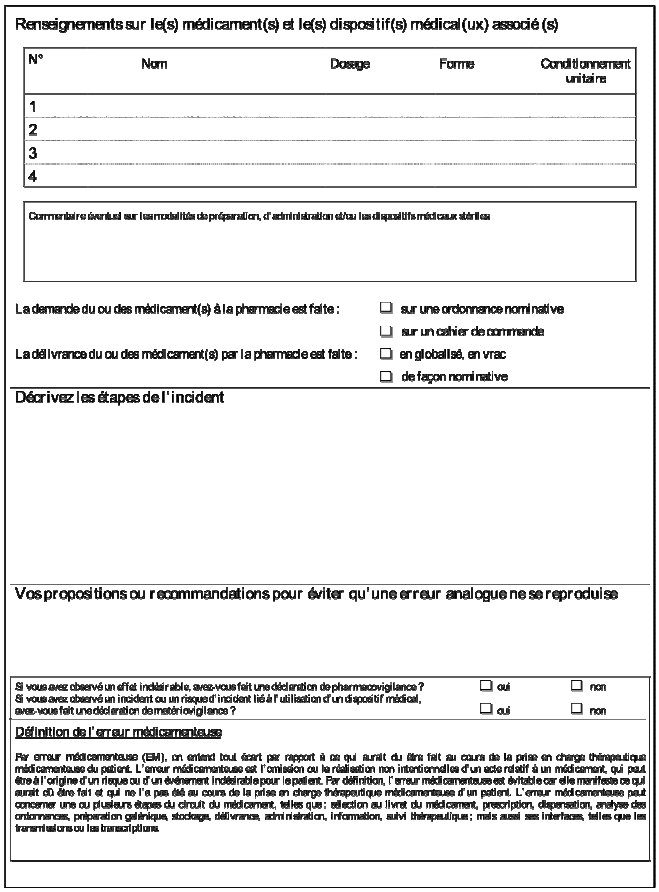
……

Quelles sont les conséquences pour le malade ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Aucune ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Hospitalisation
☐ Préjudice temporaire ☐ Surveillance accrue ☐ Prolongation de l'hospitalisation
☐ Préjudice permanent ☐ Intervention ou traitement correcteur ☐ Transfert en soins intensifs
☐ Décès

Actions immédiates entreprises ……

……



Renseignements sur le(s) médicament(s) et le(s) dispositif(s) médical(ux) associé (s)

N°	Nom	Dosage	Forme	Conditionnement unitaire
1				
2				
3				
4				

Commentaire éventuel sur les modalités de préparation, d'administration et/ou les dispositifs médicaux stériles :

La demande du ou des médicament(s) à la pharmacie est faite : ☐ sur une ordonnance nominative ☐ sur un cahier de commande

La délivrance du ou des médicament(s) par la pharmacie est faite : ☐ en globalisé, en vrac ☐ de façon nominative

Décrivez les étapes de l'incident

Vos propositions ou recommandations pour éviter qu'une erreur analogue ne se reproduise

Si vous avez observé un effet indésirable, avez-vous fait une déclaration de pharmacovigilance ? ☐ oui ☐ non

Si vous avez observé un incident ou un risque d'incident lié à l'utilisation d'un dispositif médical, avez-vous fait une déclaration de matériovigilance ? ☐ oui ☐ non

Définition de l'erreur médicamenteuse

Par erreur médicamenteuse (EM), on entend tout écart par rapport à ce qui aurait du être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions.

Annexe 11 : Caractérisation de l'erreur médicamenteuse[3]

Causes d'erreurs médicamenteuses (REEM - NCC-MERP)

problèmes de communication	- défaut de communication verbale	
	- défaut de communication écrite	Ecriture illisible ; Usage d'abréviations ; Erreur d'unité de mesure ; Zéro placé à la fin et mal interprété ; Zéro placé au début et mal interprété ; Erreur de virgule ; Erreur ou absence de lecture ; Autre ;
	- erreur d'interprétation de l'ordonnance	Prescripteurs multiples ; Prescription ambiguë ; Prescription confuse et/ou contradictoire ; Prescription complexe ; Expression incorrecte de la posologie ; Expression incorrecte de la forme pharmaceutique ; Expression incorrecte de la voie d'administration ; Imprécision sur l'arrêt du médicament ; Autre ;
confusions de dénominations	- confusion entre noms de marque (dénominations spéciales)	Confusion entre leurs suffixes ; Confusion entre leurs préfixes ; Homophonie avec un autre nom de marque ; Homophonie avec une autre dénomination commune ; Homonymie avec un autre nom de marque ; Homonymie avec une autre dénomination commune ; Dénomination sujette à confusion ; Confusion avec des noms usuels de médications familiales (en vente libre ou OTC over the counter) ; Autre ;
	- confusion entre noms génériques	Homophonie avec une autre dénomination commune ; Homophonie avec un autre nom de marque ; Homonymie avec une autre dénomination commune ; Homonymie avec un autre nom de marque ; Autre ;
problèmes d'étiquetage et/ou d'information	- présentation du conditionnement primaire du produit (fabricant, distributeur, façonnier)	Similitude avec celui d'une autre firme ; Similitude au sein de la gamme de produits de la même firme ; Etiquetage inexact ou incomplet ; A l'origine de confusion ou d'erreur de lecture ; Symbole, logo, code couleur déroutants ; Autre ;
	- présentation du boîtage ou conditionnement secondaire (fabricant, distributeur, façonnier)	Similitude avec celui d'une autre firme ; Similitude au sein de la gamme de produits de la même firme ; Etiquetage inexact ou incomplet ; A l'origine de confusion ou d'erreur de lecture ; Symboles ou logos déroutants ; Autre ;
	- étiquetage et présentation du produit délivré (pharmacien dispensateur)	Mode d'emploi erroné ; Mode d'emploi incomplet (y compris l'absence de contre-étiquette) ; Erreur sur le nom du médicament erroné ; Erreur de dosage ou de concentration ; Erreur sur le nom du patient ; Autre ;
	- notice du produit	Contenu inexact ou erroné ; Contenu incomplet ou insuffisant ; Rédaction source de confusion ; Autre ;
	- sources d'information électroniques (banques de données, fichiers produits..)	Données inexactes ; Données confuses ou incohérentes ; Omission de données ; Données obsolètes ou dépassées ; Documentation non disponible ; Autre ;
	- documentations et publications imprimées (dictionnaires, ouvrages, revues…)	Données inexactes ; Données confuses ou incohérentes ; Omission de données ; Données obsolètes ou dépassées ; Données non disponibles ; Autre ;
	- documents publicitaires (erreur associée à la publicité d'un produit)	
facteurs humains	- défaut de connaissances	Méconnaissance du médicament ; Méconnaissance des propriétés galéniques ; Méconnaissance concernant la voie d'administration ; Méconnaissance des doses et débits d'administration ; Méconnaissance des indications ; Substitution erronée du médicament ; Méconnaissance du patient et de ses caractéristiques physiopathologiques ; Autre
	- pratiques défectueuses	
	- erreur de calcul	Erreur de calcul de la dose ; Erreur de calcul du débit de perfusion ; Autre ;
	- erreur informatique	Sélection incorrecte dans une liste par l'opérateur ; Données incorrectes dans la base de données ; Insuffisances dans la recherche d'allergies ; Insuffisances dans le recherche d'interactions ; Autre ;
	- erreur de distribution ou de rangement	Stockage primaire (stock central) ; Stockage secondaire (poste de collecte, dotation) ; Répartition dans les chariots de dispensation ; Autre ;
	- erreur dans la préparation extemporanée des doses à administrer	Défaillance dans l'activation d'un système de reconstitution ou de transfert ; Soluté de dilution erroné ; Quantité erronée de soluté de dilution ; Quantité erronée de principe actif à diluer ; Ajout d'un médicament erroné ; Autre ;
	- erreur de transcription	Au cours de la duplication de l'original par photocopie ; A la suite du recopiage de l'original par carbone ou papier autocopiant ; Lors de la saisie de l'original dans un système informatique ; Après communication de l'original par télécopie ; Erreur de recopiage de la fiche de soins infirmiers ; Autre ;
	- stress, charge de travail trop élevée	
	- surmenage, fatigue, manque de sommeil	
	- comportement conflictuel ou intimidation	
problèmes de conditionnement ou de conception	- conditionnement inadapté ou mal conçu	
	- confusion entre formes pharmaceutiques	Due à une similitude de couleur, de forme et/ou de taille avec un autre produit ; Due à une similarité de couleur, forme et/ou taille avec le même produit, mais à un autre dosage ; Autre ;
	- dispositifs médicaux associés à la préparation ou à l'administration de médicaments	Mauvais fonctionnement du dispositif concerné ; Utilisation d'un dispositif médical inapproprié ; Utilisation d'un adaptateur inapproprié (parentéral/oral, par exemple) ; Défaillance d'un système automatisé de distribution ; Défaillance d'un automate ; Défaillance d'un système de préparation automatique ; Problème lié à un dispositif doseur par voie orale (seringues, gobelets, cuillères mesures, etc…) ; Défaillance d'un système de perfusion (PCA, pompe à perfusion) ; Autre ;

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

cerfa N° 10011*01

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT

MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité

Nom *(3 premières lettres)*

Prénom *(première lettre)*

Sexe ☐F ☐M

Département de résidence

Date de naissance

ou

Age

Poids

Taille

S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :

☐ par le nouveau-né

☐ lors de l'allaitement

☐ par la mère durant sa grossesse.

☐ Trimestre de grossesse : *inscrire 1, 2, ou 3*

Cachet du Praticien déclarant

ou

du Médecin désigné par le patient

Antécédents / Facteurs favorisants :

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ *Indiquer son N°*

Nom du prescripteur

Numéro de lot du produit

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ *préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot*

Effet

Département de survenue

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet : *utiliser le cadre AU VERSO*

Gravité

☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

☐ Incapacité ou invalidité permanente

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Décès

Evolution

☐ Guérison sans séquelle

☐ Décès dû à l'effet

☐ Décès sans rapport avec l'effet

☐ Sujet non encore rétabli

☐ Guérison avec séquelles

☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer

☐ Inconnue

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1.Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2.Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3.Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4.Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5.Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6.Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Annexe 13 : Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'une réaction indésirable[26]

Question	Oui	Non	Ne sait pas	Score
Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction ?	+1	0	0	
L'événement indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté ?	+2	-1	0	
L'état du patient s'est il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique ?	+1	0	0	
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été réadministré ?	+2	-1	0	
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0	
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique ?	+1	0	0	
La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée ?	+1	0	0	
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition ?	+1	0	0	
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives ?	+1	0	0	
Score total (Les catégories de score total se définissent comme suit : Réaction : certaine > 9 ; probable 5-8 ; possible 1-4 ; improbable 0)				

Annexe 14 : Aides-mémoire concernant la prise en charge thérapeutique des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH)[48,76-78]

Traitements pharmacologiques de première ligne du TDAH chez l'enfant (dès 6 ans) et l'adolescent (Canada)[77]

Classes de médicaments	Délai d'action	Durée d'action	Profil de libération	Posologie	Effets indésirables
Psychostimulants à base de méthylphénidate					
■ **Ritalin®** (comprimés de 5, 10, 20 mg) Formulation à courte durée d'action	30-60 min	2 à 4 h		5 mg bid (matin et midi) ; augmenter de 5 mg/dose/jr tous les 7 jrs et envisager une 3ème dose à 16 h si besoin	■ Anorexie ■ Arythmie cardiaque ■ Insomnie ■ Nervosité ■ Nausées ■ Vomissements ■ Dyskinésie
■ **Ritalin SR®** (comprimés de 20 mg) Formulation à durée d'action intermédiaire	1-2 h	6 à 8 h	100 % retardée	20 mg am, dose max de 60 mg/jour	
■ **Concerta®** (comprimés de 18, 27, 36, 54 mg) Formulation à longue durée d'action (système de libération osmotique)	1 h	8 à 12 h	22 % immédiate + 78 % retardée	18 mg die am ; augmenter de 18 mg/jr tous les 5-7 jrs avec dose max de 54 mg/jr	■ Tics ■ Insomnie ■ Anorexie ■ Céphalées
■ **Biphentin® ***☼ (capsules de 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80 mg) Formulation à longue durée d'action	1 h	12 h	40 % immédiate + 60 % retardée	10 mg am ; augmenter de 10 mg/jr tous les 7 jrs avec dose max de 60 mg/jr (1 mg/kg/jr)	■ Insomnie ■ Céphalées ■ Douleurs abdominales ■ Anorexie
Psychostimulants à base d'amphétamines					
Dextroamphétamine ■ **Dexedrine®** ☼ (comprimés de 5 mg) Formulation à courte durée d'action		4 à 6 h		5 mg die à bid ; augmenter de 5 mg/jr tous les 7 jrs au besoin, dose max de 40 mg/jr	■ Tachycardie ■ Augmentation de la tension artérielle ■ Anorexie ■ Étourdissements ■ Mauvais goût dans la bouche
■ **Dexedrine Spansule®**☼ (capsules de 10 et 15 mg) Formulation à action intermédiaire		6 à 8 h	Immédiate + retardée de proportion inconnue	10 mg am ; augmenter à 10 mg matin et midi au besoin, dose max de 40 mg/jr	
Mélange de sels d'amphétamine ■ **Adderall XR® ***☼ (capsules de 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg) Formulation à longue durée d'action		10 à 12 h	50 % immédiate + 50 % retardée	5-10 mg am ; augmenter de 5-10 mg/jr tous les 7 jrs, avec dose max de 30 mg/jr	■ Insomnie ■ Anorexie ■ Nervosité ■ Vomissements
Classe de non-psychostimulants					
■ **Atomoxétine (Strattera®)**☼ Capsules de 10, 18, 25, 40, 60 mg Avantages : très faible potentiel d'abus et n'est pas associée à l'apparition de tics		Jusqu'à 24 h	Effet continu	0,5 mg/kg/jr x 10 jrs ; ajuster la dose aux 10-14 jrs à 0,8 mg/kg/jr, ensuite à 1,2 mg/kg/jr, avec une dose max de 1,4 mg/kg/jr ou 100 mg/jr	■ Céphalées ■ Somnolence ■ Anorexie ■ Vomissements ■ Étourdissements ■ Douleurs abdominales hautes

* Capsules contenant des granules à libération immédiate et des granules à libération retardée. Les capsules peuvent être ouvertes et leur contenu peut être saupoudré sur les aliments mous (compote de pomme), facilitant la prise pour les enfants ayant des difficultés à avaler les comprimés. Toutefois, les capsules ne doivent jamais être écrasées ou mâchées. Ce mode de libération particulier assure des concentrations plasmatiques régulières, limitant les fluctuations entre les pics et les creux associées aux autres médicaments classiques à libération immédiate. De plus, il assure une meilleure observance au traitement en limitant le nombre de prises, et permettrait aussi la maîtrise des symptômes durant une partie de la soirée.

☼ Molécules non commercialisées en France

Principales interactions médicamenteuses avec les psychostimulants[77]

Médicament(s)	Effet(s)	Recommandations
IMAO	▪ ↑ de l'effet de psychostimulants ▪ Risque de crise hypertensive	▪ À éviter, si possible ▪ Un délai obligatoire de 14 jours doit être respecté à l'arrêt ou au début d'un IMAO
Clonidine	▪ Effet additif observé, surtout sur l'hyperactivité et l'agression	▪ une réduction de 40 % de la dose de méthylphénidate ▪ un suivi de la tension artérielle et de l'électrocardiogramme
ATC	▪ ↑ des concentrations des ATC ▪ ↑ des effets cardiaques ▪ ↑ effet stimulant	▪ Réduire la dose des ATC ▪ Initiation des ATC à la plus faible dose et augmentation graduelle de la dose ▪ Suivi étroit des paramètres cardiaques et des effets indésirables
ISRS	▪ ↑ de risque de syndrome sérotoninergique	▪ Suivi des signes et symptômes de syndrome sérotoninergique (p. ex., agitation, fièvre, confusion)
Antihistaminiques (p. ex., diphenhydramine)	▪ ↓ de l'effet des stimulants (effet antagoniste)	▪ Suivi des signes d'hyperactivité
Décongestionnants oraux	▪ ↑ effet des stimulants ▪ Risque d'hypertension	▪ Suivi de la tension artérielle ▪ Les utiliser en vaporisateur nasal (max de 3 jours)
Anticonvulsivants	▪ ↑ concentrations sériques des anticonvulsivants	▪ Envisager de réduire la dose des anticonvulsivants si nécessaire
PSN (p. ex., éphédra et millepertuis)	▪ ↑ effet des stimulants ▪ Risque d'hypertension ▪ ↑ des arythmies ▪ Stimulation de SNC	▪ Suivi de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ▪ Suivi des symptômes de stimulation de SNC (p. ex., hyperactivité, nervosité)

Traitements pharmacologiques de 2ème ligne du TDAH (Canada)[77]

Classe de médicament	Posologie (dose max.)	Commentaires
Antidépresseurs tricycliques (ATC)		
▸ Désipramine	2-5 mg/kg/jour	▪ Délai d'action jusqu'à deux semaines
▸ Imipramine	2-5 mg/kg/jour	▪ Tolérance à l'effet après 1 mois
▸ Nortriptyline	1-3 mg/kg/jour	▪ Arrêt progressif sur 2 à 4 semaines ▪ Suivi étroit requis des effets indésirables (constipation, bouche sèche, gain de poids, toxicité cardiaque) ▪ Suivi thérapeutique : électrocardiogramme et mesures périodiques des taux sanguins
▸ Bupropion (Wellbutrin SR^MD)	3-6 mg/kg/jour	▪ CI : tics et convulsions ▪ peut également aggraver les tics et leur fréquence chez les enfants souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette
▸ Clonidine (Catapres^MD)	5 à 8 µg/kg/jour divisées en 3 à 4 prises	▪ Suivi étroit des paramètres cardiaques et de tension artérielle nécessaire ▪ Arrêt graduel nécessaire ▪ Peu d'effet sur l'attention

Annexe 15 : Profils de tolérance des médicaments psychotropes selon leurs actions au niveau des neurotransmetteurs

Affinités comparatives des antipsychotiques aux différents récepteurs et leurs effets pharmacologiques et indésirables y étant associés[56,125]

Récepteur	Clozapine	Rispéridone	Olanzapine	Quétiapine	Ziprasidone	Effets pharmacologiques	Effets indésirables
D_2	++	+++++	+++	++	++++	Effet antipsychotique (Sx positifs)	Effets extrapyramidaux, hyperprolactinémie
H_1	++++	+++	++++	++++	+++		Sédation, gain de poids, hyperglycémie, dyslipidémie
M_1	+++	+/-	++++	+	+		Bouche sèche, constipation, vision brouillée, rétention urinaire, somnolence, troubles cognitifs
α_1	+++	++++	+++	++++	+++		Hypotension orthostatique, étourdissements, tachycardie réflexe, somnolence, hypersalivation
α_2	+++	++++	++	+++	+/-		Dysfonction sexuelle
5-HT_{1A}	++	++	+	++	++++	Effet anxiolytique, antidépresseur et antipsychotique	Hypotension, somnolence, gain de poids
5-HT_2	++++	+++++	++++	+++	+++++	Effet antipsychotique (Sx négatifs)	

Légende : D_2 = Récepteur dopaminergique de type 2, H_1 = récepteur histaminique de type 1, M_1 = récepteur muscarinique de type 1, α_1 = récepteur alpha-adrénergique de type 1, α_2 = récepteur alpha-adrénergique de type 2, 5-HT_{1A} = récepteur sérotoninergique de type 1A, 5-HT_2 = récepteur sérotoninergique de type 2, Sx = symptômes.

Comparaison des antipsychotiques de 2e génération (AP2G) par rapport aux effets indésirables associés à la classe[56]

Effets indésirables	Comparaison des molécules
Effets extrapyramidaux	Risp > Olan = **Zip** > Quét = Cloz
Hyperprolactinémie	Risp > Olan = Quét = Cloz = **Zip**
Effets anticholinergiques	Cloz > Olan > Quét > Risp = **Zip**
Hypotension orthostatique	Cloz > Risp = Quét > Olan = **Zip**
Sédation	Cloz > Olan = Quét > Risp = **Zip**
Gain de poids	Cloz = Olan > Quét = Risp > **Zip**
Dyslipidémies	Cloz = Olan > Quét > Risp > **Zip**
Hyperglycémie	Cloz = Olan > Quét = Risp > **Zip**
Allongement du QT	**Zip** > Quét = Risp = Olan

Variation moyenne des paramètres métaboliques rapportés pour chaque AP2G selon l'étude CATIE[105]

Effets indésirables métaboliques	Rispéridone	Olanzapine	Quétiapine	Ziprasidone
Variation moyenne du gain de poids (kg)	0,4	4,3	0,5	-0,7
Variation moyenne de la glycémie (mmol/L)	0,4	0,8	0,4	0,1
Variation moyenne de Hba1c (%)	0,08	0,41	0,05	-0,10
Variation moyenne du taux de cholestérol (mmol/L)	- 0,05	0,25	0,14	- 0,24
Variation moyenne des triglycérides (mmol/L)	- 0,03	0,48	0,22	-0,20

Choix des molécules psychotropes en fonction de leur profil pharmacologique et des comorbidités du patient[45]

Likelihood of causing or exacerbating problem: +++ = preferred; unlikely to cause problems ++ = usually not a problem but possible + = more likely – = often

	Antipsychotics				Anxiolytics		Anticonvulsants		Antidepressants		
Complicating Problem	RSP	OLZ	HP	LP	BSP	BNZ	DVP	CBZ	SSRIs	TCAs	TRZ
Falling due to gait problem other than parkinsonism	++	++	+	–	++	–	++	+	+++	–	+
Very poor memory	++	++	++	–	++	–	++	++	+++	–	++
Nausea or poor appetite	++	++	++	++	++	++	++	+	+	++	++
Lethargy	++	+	+	–	++	–	+	+	++	+	–
Constipation	++	++	++	–	++	++	++	++	+++	–	++
Concern over weight gain	++	+	++	–	++	++	++	++	++	–	++
Prostatic hypertrophy	++	++	++	–	++	++	++	++	+++	–	++
Potential drug abuse or dependence	+++	+++	++	++	++	–	++	++	++	++	++
Congestive heart failure	++*	++*	++	–	++	++	++	++	++	–†	++
Orthostatic hypotension	++*	++*	++	–	++	+	++	++	++	–	–
Cardiac conduction disease	++*	++*	++	–	++	++	++	+	+++	–	+
Angina	++*	++*	++	–	++	++	++	++	++	–†	++
Liver disease—elevated liver function tests	++	++	++	+	++	+	–	–	++	+	++
Renal insufficiency	++	++	++	+	++	++	++	++	++	+	++
Seizure disorder	++	++	++	–	++	++	+++	+++	++	+	++
Chronic obstructive pulmonary disease	++	++	++	+	++	–	++	++	++	++	++
Insomnia‡	+++	+++	++	+++	+	+++	+++	+++	–	+++	+++

RSP: risperidone
OLZ: olanzapine
HP: conventional high potency
LP: conventional low potency
BSP: buspirone
BNZ: benzodiazepines
DVP: divalproex
CBZ: carbamazepine
SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors
TCAs: tricyclic antidepressants
TRZ: trazodone
*Atypical antipsychotics asked about as a class in these conditions
†Nortriptyline low second line in this condition
‡Editors' recommendations
[30]Questions 30–33

Annexe 16 : Tableau de correspondances des benzodiazépines

(adapté de C. Heather Ashton. Benzodiazepines : how they work and how to withdraw. FRCP. Revised August 2002)

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom commercial	Demie-vie du médicament [demie-vie du métabolite actif]	Indications de l'AMM (a)	Equivalence approximative (b)
Alprazolam	XANAX®	6 à 12h	Anxiolytique	0,5 mg
Bromazépam	LEXOMIL®	10 à 20h	«	5-6 mg
Chlordiazépoxide	LIBRIUM®	5 à 30 h [36 à 200h]	«	25 mg
Chlobazam	URBANYL®	12 à 60 h	Anxiolytique et anticonvulsivant	20 mg
Clonazépam	RIVOTRIL®	18 à 50 h	«	0,5 mg
Clorazépate	TRANXENE®	[36 à 200h]	Anxiolytique	15 mg
Diazépam	VALIUM®	20 à 100h [36 à 200 h]	Anxiolytique	10 mg
Estazolam	NUCTALON®	10 à 24 h	Hypnotique	1-2 mg
Flunitrazépam	ROHYPNOL®	18 à 26h [36 à 200 h]	«	1 mg
Loprazolam	HAVLANE®	6 à 12 h	«	1-2 mg
Lorazépam	TEMESTA®	10 à 20 h	Anxiolytique	1 mg
Lormétazepam	NOCTAMIDE®	10 à 12 h	Hypnotique	1-2 mg
Nitrazépam	MOGADON®	15 à 38 h	«	10 mg
Nordazépam	NORDAZ®	36 à 200 h	Anxiolytique	10 mg
Oxazépam	SERESTA®	4 à 15 h	«	20 mg
Prazépam	LYSANXIA®	[36 à 200 h]	«	10-20 mg
Témazépam	NORMISON®	8 à 22 h	Hypnotique	20 mg
Triazolam	HALCION®	2 h	«	0,5 mg
Zolpidem	STILNOX®	2 h	«	20 mg
Zopiclone	IMOVANE®	5 à 6 h	«	15 mg

(a) Bien que toutes les benzodiazépines aient des effets similaires, elles ont habituellement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans une indication spécifique
(b) Ces équivalences sont un peu différentes de celles que certains auteurs ont utilisées. Elles sont basées sur une expérience clinique de changement des benzodiazépines par du diazépam.

Annexe 17 : Fiche de suivi pharmaceutique lors d'un traitement par méthadone (Québec)[108,109]

COMMUNICATION ENTRE PHARMACIENS

Sommaire pharmaceutique confidentiel

Origine / Destinataire
- ☐ Pharmacien communautaire ☐
- ☐ Pharmacien d'établissement ☐

Situation : ☐ hospitalisation ☐ fin d'hospitalisation ☐ consultation externe ☐ autre

Nom/prénom :
N.A.M. :
Diagnostics :
Allergies :

Médication active

Nom/posologie/indication
1
2
3
4
5

Médication cessée

Problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP)

PRP : ☐ Action prise / suggérée : ☐ Suivi suggéré :
PRP : ☐ Action prise / suggérée : ☐ Suivi suggéré :
PRP : ☐ Action prise / suggérée : ☐ Suivi suggéré :

Commentaires :

Nom du pharmacien : Permis :
Signature : Date :
Tél. : Téléc. :

But : ce formulaire est conçu pour faciliter la transmission d'informations essentielles entre pharmaciens d'établissements de santé et pharmaciens communautaires.

DOSSIER PHARMACEUTIQUE

Évolution hebdomadaire de l'état du patient sous traitement à la méthadone

Nom : Dossier :
Semaine du Jour Mois Année au Jour Mois Année Dose mg
Médication actuelle et posologie : (annexer copie du dossier-patient)
Commentaires :
Objectif(s) de la semaine :

Échelle hebdomadaire de confort

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
Très confortable							
Confortable							
Gênant							
Pénible							
Sévère							
Insupportable							

Fiche quotidienne du jour 1 au jour 7

Jour : Heure :
Apparence : Sobriété :
Prélèvement d'urines :
Commentaires :
Suivi :
Signature du pharmacien :

Objectifs atteints :

Bilan de la semaine

Changement significatif dans : ☐ l'hygiène corporelle; ☐ la tenue vestimentaire; ☐ le comportement.

Observations cliniques

Appétit :
Constipation :
Diaphorèse :

Test d'urines

Envoyé le : Jour Mois Année Test de chaleur :

Résultats :

☐ Narcotiques ☐ Benzodiazépines ☐ PCP

Commentaires :

Signature du pharmacien :

*Source : J. Malis et L. Petit, pharmaciennes

GRILLE D'ÉVALUATION REDOSAGE MÉTHADONE

DOSSIER : No|__|__|__|__|__| USAGER : Nom
Date :|__|__|__|__| |__|__| |__|__| Hre :_____ Prénom
année mois jour

CONTEXTE DE REDOSAGE : _____

PROFIL ACTUEL DU CLIENT

Dosage de confort habituel : _____mg
Date du dernier déplstage urinaire : ____/____/____
Hre habituelle de la prise de méthadone : Régulier ☐ **hrs :**____ **Irrégulier :** ☐

PROFIL DE LA CONSOMMATION DEPUIS LES 7 DERNIERS JOURS

☐ consommation effet euphorisant: oui ☐ non ☐ ☐ Ø consommation

Produit	Voie	Quantité par jour	Fréquence	Durée	Dernière consommation

Vérifier les visites à la pharmacie dans les sept derniers jours : _____

Identification des signes et symptômes de sevrage subjectifs

SEVRAGE		INTOXICATION
Signes	**Symptômes**	**Fine Point (Myosis)**
Mydriase (dilatation)	**Anxiété**	**Somnolence (Nodding)**
Pilo-érection	**Diarrhée**	**Trouble d'élocution**
Transpiration	**Insomnie**	Diminution de la T/A
Larmoiement	**Craving (besoins impérieux)**	Diminution de la respiration
Fièvre	**Douleurs musculo-squelettiques**	EFFETS SECONDAIRES
Élévation de la T/A	**Crampes abdominales**	**Bouffées congestives**
Rhinorrhée	**Sensation chaud et de froid**	**Apathie**
Bâillement	**Fatigue**	**Sudation**
Spasmes musculaires	**Irritabilité**	**Dysfonction sexuel**
	Nausée	**Diminution de la libido**
	Vomissement	Constipation

Vérification des sites d'injections : _____

Dosage : ☐ Confortable : (couvert 24 hrs) ☐ Ø Confortable : Temps appar. signes et symptômes : _____
Vérification de la technique d'injection : _____ **Enseignement**_____

Identification de symptômes d 'intoxication 2–4 heures post- ingestion méthadone

Non : ☐ Oui : ☐ Si oui, lesquels : _____

Signes vitaux : T/A :____/____ Pls: _____ Resp : _____/min T°____ Pds :_____

GRILLE À COMPLÉTER PAR LE PATIENT

Avec quelle intensité avez-vous souffert de chacun des symptômes suivant dans les dernières 24 heures ? Cochez la case appropriée :

Symptômes	Intensité			
	Pas du tout	Légèrement	Modéré	sévère
Se sentir mal				
Crampes d'estomac				
Contraction / spasmes des muscles				
Sensation de froid				
Battement de cœur				
Tensions / raideurs musculaires				
Avoir mal partout				
Bâillements				
Yeux qui coulent				
Insomnie / problèmes pour dormir				

Référence au psycho-social : oui non

Plan : _____

Signature : _____

Annexe 18 : Exemples de questionnaires de mesure de l'observance

Mesure de l'observance médicamenteuse (Girerd 2001)

Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?	OUI	NON
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ?	OUI	NON
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	OUI	NON
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?	OUI	NON
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien	OUI	NON
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	OUI	NON
Profil d'observance : Si aucun OUI : Bonne observance Si 1 ou 2 OUI : Minime problème d'observance Si 3 OUI ou plus : Mauvaise observance		

Questionnaires des représentations des médicaments[135]

Les réponses proposées sont identiques pour chaque questionnaire : Tout à fait d'accord, Plutôt d'accord, Plutôt pas d'accord, Pas du tout d'accord

Liste des items du QRGM (Questionnaire des Représentations Générales des Médicaments) :

1. Les médicaments sont indispensables pour les maladies graves, mais dans les autres cas ils sont superflus
2. Les médicaments n'apportent rien de bon
3. Les médicaments aident à mieux vivre
4. Il est nécessaire d'être informé sur les médicaments que l'on prend
5. Les médicaments sont bénéfiques
6. Les médicaments sont nécessaires quand on est malade
7. Les médicaments sont à la fois bénéfiques et nuisibles
8. Il ne faut pas hésiter à prendre des médicaments
9. Les médicaments ne sont pas des produits naturels pour la plupart d'entre eux, ce sont des produits chimiques
10. Les médicaments doivent être employés à bon escient, sur prescription médicale
11. Les médicaments sont efficaces
12. Les médicaments inspirent confiance
13. Il ne faut pas abuser des médicaments
14. On peut arrêter de prendre son traitement dès que l'on se sent mieux
15. Les médicaments procurent un bien-être
16. L'idée de prendre des médicaments est désagréable parce que cela signifie que l'on est malade
17. Quand on prend des médicaments trop longtemps ils deviennent moins efficaces
18. Les médicaments sont chers
19. Les médicaments peuvent être dangereux
20. Il faut éviter de prendre des médicaments tant que ce n'est pas absolument nécessaire
21. Les médicaments représentent un progrès pour la société
22. Le conditionnement des médicaments est mal étudié et provoque un gaspillage
23. Actuellement les gens consomment trop de médicaments
24. C'est une contrainte de prendre un médicament
25. On devient facilement dépendant des médicaments
26. Les médicaments ont trop d'effets indésirables ou désagréables

Liste des items du QRSM ((Questionnaire des Représentations Spécifiques des Médicaments), exemple du lithium :

1. J'ai confiance dans le lithium
2. J'ai peur de devenir dépendant(e) au lithium et de ne plus pouvoir m'en passer
3. J'aimerais bien pouvoir me passer de prendre du lithium
4. Le lithium est efficace
5. Prendre du lithium m'inspire un sentiment de honte
6. Je suis obligé(e) de prendre du lithium et je pense que je n'ai pas le choix
7. Quand j'ai des problèmes j'ai tendance à avoir recours au lithium ; c'est comme un refuge
8. Il est nécessaire que je prenne du lithium actuellement
9. Quand on prend du lithium trop longtemps on s'y habitue et il devient moins efficace
10. C'est une contrainte de prendre du lithium
11. Le lithium m'aide mais ne guérit pas ma maladie
12. J'ai peur que le lithium n'intoxique mon organisme
13. Je n'aime pas l'idée de prendre du lithium parce que ça signifie que je suis malade
14. Il ne faut pas abuser du lithium
15. Dès que je me sens mieux, j'ai tendance à arrêter le lithium sans prendre l'avis de mon médecin
16. Le lithium n'est pas assez efficace
17. Le lithium est à la fois bénéfique et nuisible
18. Le lithium a trop d'effets indésirables ou désagréables
19. Le lithium me procure un bien-être
20. Le lithium m'aide à mieux vivre
21. Prendre du lithium me paraît actuellement superflu
22. Je n'ai pas une opinion favorable du lithium

Annexe 19 : Mémo « L'entretien motivationnel » (HAS)[49]

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL

L'entretien motivationnel est une façon d'être avec nos patients, particulièrement utile en médecine générale lorsqu'on veut aborder un changement de comportement influençant la santé (tabac, alcool, exercice physique, alimentation, prise de médicaments…). Il se base sur l'hypothèse que la plupart des patients qui arrivent en consultation ne sont pas nécessairement prêts à changer.

De plus, il est bien établi que les facteurs de risque sont souvent multiples chez la même personne, et il est difficile quelquefois de choisir ou faire porter les efforts sur un facteur en particulier, du point de vue du médecin comme du point de vue du patient (1).

L'entretien motivationnel est un outil d'accompagnement de nos malades chroniques dans le changement, pour :

- soutenir un désir de changement ;
- comprendre et gérer les processus de changement, l'ambivalence (indécisions qui accompagnent les doutes sur le caractère souhaitable ou faisable d'un changement), la résistance ;
- reconnaître, susciter, soutenir les désirs de changement ;
- augmenter la motivation au changement ;
- augmenter ses capacités d'écoute active, d'empathie.
- influencer favorablement le résultat de conseils ou de prescriptions.

Basée sur l'écoute active et une attitude empathique, l'approche motivationnelle propose des principes facilement applicables dans le cadre d'une consultation de médecine générale. Elle tient compte des perceptions du risque par le patient. Elle assure aux discussions une atmosphère positive et détendue, et montre des résultats très encourageants.

L'entretien motivationnel est donc à la fois un esprit et une pratique de l'entretien, qui augmente, de façon bien démontrée, l'efficacité des pratiques de conseil, quelle que soit la nature du changement à opérer : modification d'une consommation, d'une prise de risque, observance thérapeutique, etc.

L'entretien motivationnel s'est d'abord développé au cours des années 80 aux États-Unis et au Royaume-Uni. Il a été créé par deux psychologues, William Miller, qui exerce et enseigne à l'université du Nouveau-Mexique, et Stephen Rollnick, qui travaille dans le département de psychologie médicale de l'université de Cardiff (pays de Galles). Leur ouvrage paru en 1991 (et renouvelé dans une deuxième édition en 2002) a suscité un grand intérêt parmi les praticiens et les chercheurs. Ces applications ont tout d'abord concerné les addictions, et en particulier le traitement des dépendances à l'alcool, au tabac ou aux drogues illicites, puis se sont étendues à toutes les situations d'« accompagnement au changement ».
L'ouvrage de référence de Miller et Rollnick est désormais disponible en français.

1 Lécallier D et Michaud P. Entretien motivationnel : comment parler d'alcool ? Revue du praticien Médecine Générale ; Tome 20 :744-45
2. Miller W et Rollnick S. L'entretien motivationnel. Paris Dunod-Inter-éditions 2006.
3 Laperche J : Promotion de la santé : quel rôle pour le médecin généraliste ? La santé de l'homme 392. Novembre - Décembre 2007. Pages 46-8

Document élaboré avec la collaboration du Pr Mireille Becchio, spécialiste de médecine générale

Annexe 20 : Interactions non médicamenteuses avec les psychotropes[92,93,116,149-152]

Interactions non médicamenteuses avec les psychotropes[92,93,116]

Psychotropes concernés par l'interaction	Substance concernée	Effets et mécanismes	Impor-tance clinique	Recommandations
Chlorpromazine Halopéridol Clozapine Olanzapine	**Caféine (café, thé, maté, guarana, cacao, chocolat, kola…)**	Compétition par voie commune (CYP 1A2) entraînant une augmentation des concentrations sériques de l'une et/ou de l'autre substance. Un patient que le médicament psychotrope rend somnolent peut être enclin à augmenter sa consommation de caféine pour contrecarrer cet effet indésirable. Dans ce cas, il peut se produire une augmentation des concentrations plasmatiques du psychotrope. Une personne qui cesse sa consommation de caféine peut voir ses concentrations plasmatiques de médicament diminuer. Les solutions buvables d'halopéridol et de chlorpromazine mélangées à une boisson riche en caféine (thé, café…) entraînent la formation de précipités insolubles. Des taux élevés de bases xanthiques (caféine, théophylline) peuvent entraîner une augmentation de l'élimination du lithium et une diminution modérée de l'effet du lithium. La caféine diminue l'efficacité des barbituriques et des benzodiazépines[116].	++	Surveiller l'état clinique. Eviter de varier brusquement la consommation de caféine.
	Tabagisme	Inducteur du CYP 1A2. Diminution de la concentration sérique du psychotrope. La fumée de cigarette et de marijuana contient de nombreuses substances dont les hydrocarbures polycycliques aromatiques (puissants inducteurs enzymatiques en particulier du CYP 1A2). La nicotine est un inducteur enzymatique beaucoup plus faible. **Quand arrêt du tabac :** augmentation de la concentration plasmatique du psychotrope, risque d'effets indésirables.	+++	Surveiller l'état clinique. Aviser le patient de communiquer avec son médecin s'il arrête de fumer. Le patient doit être informer de ne pas modifier ses habitudes de consommation sans en parler à son médecin. **Quand arrêt du tabac :** il faut diminuer la dose du médicament concerné.
Lithium	**Tabagisme**	Interaction indirecte. L'arrêt du tabac peut entraîner une augmentation du taux des bases xanthiques (théopylline, caféine) par réduction du métabolisme de celles-ci. Des taux élevés de bases xanthiques peuvent entraîner une augmentation de l'élimination du lithium.	+/-	Surveiller l'état clinique.
Certains antidépresseurs (substrats du CYP 1A2 : amitriptyline, clomipramine, imipramine, mirtazapine, nortriptyline, sertraline, duloxétine ; inhibiteurs du CYP 1A2 : fluvoxamine, paroxétine)		Certains antidépresseurs sont présents à de moindres taux chez les fumeurs (les fumeurs peuvent nécessiter des doses efficaces plus élevées que les non-fumeurs).	+/-	Lors de l'arrêt du tabagisme, il faut surveiller l'apparition d'effets secondaires à l'antidépresseur et réduire la dose si nécessaire. Le bupropion peut être une aide au sevrage tabagique.
Chlorpromazine Halopéridol Clozapine Olanzapine Aripiprazole Pimozide Quétiapine Ziprasidone Amitriptyline Clomipramine Imipramine Nortriptyline Sertraline Carbamazépine	**Pamplemousse et son jus (≥ 250 mL)**	Inhibiteur des CYP 1A2 et 3A4. Augmentation possible de la concentration sérique du psychotrope et, par conséquent, augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables. Le cannabis est aussi un inhibiteur du CYP 3A4. L'AFSSAPS conseille d'éviter de prendre un jus de pamplemousse dans les 2 heures qui précèdent la prise de certains médicaments et de limiter la consommation à moins de 250 mL par jour. Selon Santé Canada, un verre de jus de pamplemousse peut entraîner une hausse de la concentration de médicament dans le sang et les effets peuvent persister durant 3 jours, voire plus. En revanche, les jus de pomme ou d'orange (excepté le jus d'orange de Séville) ne provoquent pas d'interactions connues.	++	Eviter la consommation de jus de pamplemousse.
Benzodiazépines Buspirone		Le pamplemousse augmente modérément l'effet de benzodiazépines et de la buspirone qui sont des substrats du CYP 3A4.	+/-	Surveiller l'état clinique.

+++/++ = importance clinique très importante ou importante, +/- = peu de répercussions cliniques

Interactions entre l'alcool et les psychotropes[116]

Substance	Conséquences possibles
Autres dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC)
Acide valproïque	Potentialisation des effets dépresseurs de l'alcool sur le SNC
Antidépresseurs	Potentialisation des effets dépresseurs sur le SNC Diminution des effets des antidépresseurs Majoration du risque de convulsions (surtout avec le bupropion)
Antihistaminiques sédatifs	Augmentation des effets dépresseurs sur le SNC
Barbituriques	Interactions majeures Effets aigus : augmentation des effets dépresseurs sur le SNC pouvant aller jusqu'à la mort Effets chroniques : tolérance croisée
Benzodiazépines	
Carbamazépine	Diminution de la tolérance à l'alcool
Gabapentine, Lamotrigine, Topiramate	Augmentation des effets dépresseurs sur le SNC
Lithium	
Méthylphénidate	Augmentation des effets indésirables du méthylphénidate sur le SNC
Olanzapine	Augmentation des effets dépresseurs sur le SNC Risque accru d'hypotension orthostatique
Phénothiazines	Augmentation des effets dépresseurs sur le SNC Précipitation des réactions extrapyramidales
Quétiapine	Potentialisation des effets dépresseurs sur le SNC

	Indications	Dose	Interactions	Effets indésirables	Commentaires
Anxiolytiques-somnifères*	*Anxiété*[§] *Insomnie*	Infusion	Anticoagulant (passiflore)	Somnolence Allergie (camomille allemande et lavande)	Houblon : prudence en cas de cancer hormonodépendant
Gingembre	Nausées	250 mg – 700 mg 3 f.p.j.	Anticoagulant Anti-inflammatoire	Troubles digestifs	Prudence en présence de calculs biliaires
Gingko biloba	*Concentration*	60 mg – 120 mg 2 f.p.j.	Anticoagulant Anti-inflammatoire Antidépresseur Anticonvulsivant Antidiabétique Diurétique	Troubles digestifs Céphalées	
Ginseng	*Concentration* *Énergie*	200 mg 1 f.p.j – 3 f.p.j.	Anticoagulant Antidiabétique Antihypertenseur	Stimulant	Choisir le ginseng asiatique ou américain
Mélatonine	*Insomnie*	3 mg – 5 mg	Fluvoxamine	Nausées Céphalées	
Millepertuis	*Anxiété* Dépression	300 mg – 600 mg 3 f.p.j.	Anticoagulant Antidépresseur Antimigraineux Contraceptif Digoxine Antihypertenseur Théophylline Fer	Troubles digestifs Céphalées Photosensibilité	Y penser pour remplacer l'antidépresseur si le patient désire cesser son traitement prématurément
Oméga-3	*Dépression*	1 g – 2 g d'AEP[‡] 1 f.p.j.	Anticoagulant	Troubles digestifs Céphalées	Éviter l'huile de foie de morue ou de flétan
SAMe	*Anxiété* Dépression	400 mg, 3 f.p.j.	Lévodopa Antidépresseur	Troubles digestifs	Faire preuve de prudence en cas de Parkinson Coût élevé (plus de 150 $ par mois)
Sauge	*Hypersudation*	160 mg 3 f.p.j.	Anticonvulsivant		Éviter l'huile essentielle (risque d'épilepsie)
Valériane	*Anxiété* Insomnie	400 mg, 3 f.p.j. 400 mg – 600 mg, au coucher	Fer	Somnolence Troubles digestifs	Pourrait aider au sevrage progressif des benzodiazépines Choisir les comprimés plutôt que la tisane

* Camomille allemande, houblon, lavande, mélisse, passiflore ; † *Mots en italique* : à essayer dans un deuxième temps, en considérant les preuves scientifiques et cliniques ainsi que les bienfaits escomptés par rapport aux désavantages (coût élevé ou effets indésirables possibles) ; ‡ AEP : acide eicosapentanoïque

	Hygiène de vie	Thérapie	Produits naturels
Anxiété	Exercices physiques	Psychothérapie Bibliothérapie Respiration et relaxation *Massothérapie*[†] *Musicothérapie*	*Valériane* *Autres anxiolytiques*[§] *Millepertuis* *Aromathérapie*
Appétit (+ OU –)	Alimentation Exercices physiques		Gingembre (contre les nausées)
Asthénie	Alimentation Exercices physiques Stimulants naturels*	Respiration et relaxation	*Ginseng*
Concentration	Exercices physiques Alimentation Stimulants naturels	Respiration et relaxation	*Ginseng* *Ginkgo biloba*
Dysphorie	Exercices physiques *Luminothérapie*	Psychothérapie Bibliothérapie *Musicothérapie*	Millepertuis SAMe *Oméga-3*
Insomnie	Exercices physiques	Hygiène du sommeil Respiration et relaxation	Valériane *Mélatonine* *Autres somnifères*[‡]
Problèmes sexuels	*Exercices physiques*	Psychothérapie Bibliothérapie	

* Stimulants naturels : thé, chocolat noir ou café ; † *Mots en italique* : à essayer dans un deuxième temps, en considérant les preuves scientifiques et cliniques, les bienfaits escomptés par rapport aux désavantages (temps, coût élevé ou effets indésirables possibles) ; ‡ Autres anxiolytiques-somnifères : camomille allemande, houblon, lavande, mélisse, passiflore

LÉGENDE DES COULEURS

- interaction potentielle qui implique un médicament à fenêtre thérapeutique étroite (un suivi plus serré est donc suggéré) ou dont les conséquences peuvent être plus graves que pour d'autres produits ; l'interaction suspectée repose sur une documentation scientifique relativement importante.
- interaction suspectée qui peut être théorique et pour laquelle il existe peu de données probantes ; l'effet possible de l'interaction sur la santé du patient n'est pas nécessairement majeur, mais doit tout de même faire l'objet d'une surveillance.

MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	PRODUITS DE SANTÉ NATURELS NOM COMMUN (anglais; *latin*)	INTERACTIONS DÉMONTRÉES OU SUSPECTÉES
Alcool, benzodiazépines, antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques, opiacés, pentobarbital, autres médicaments pouvant causer de la somnolence	**Ginseng** (*Panax ginseng*) **Houblon** (common hop; *Humulus lupulus*) **Kava** (kava-kava; *Piper methysticum*) **Millepertuis** (St. John's wort; *Hypericum perforatum*) **Passiflore** (passion flower; *Passiflora incarnata*) **Valériane** (valerian; *Valeriana officinalis*)	Potentialisation de l'effet sédatif
Anticonvulsivants et phénothiazines	**Bourrache** (borage; *Borago officinalis*) **Ginkgo biloba** (toxine) (*Ginkgo biloba*) **Huile d'onagre** (evening primrose oil; *Oenothera biennis*) **Sauge** (sage; *Salvia officinalis*)	Incidence accrue de crises d'épilepsie, particulièrement si le produit est associé à un médicament qui diminue le seuil de convulsion, tel un antidépresseur tricyclique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (phénelzine)	**Éphédra** (Ephedra; *Sinica sf*) **Ginseng** (*Panax ginseng*) **Ma Huang** (diverses espèces du genre *Ephedra*) **Millepertuis** (St. John's wort; *Hypericum perforatum*) **Réglisse** (licorice; *Glycyrrhiza glabra*) **Yohimbine** (yohimbine; *Pausinystalia yohimbe*)	Symptômes du système nerveux central; augmentation de la toxicité (céphalées, tremblements, manie)
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	**Millepertuis** (St. John's wort; *Hypericum perforatum*)	Effets antidépresseurs additifs et risque accru d'un syndrome sérotoninergique
Contraceptifs oraux, benzodiazépines, statines, bloqueurs des canaux calciques et autres substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (voir tableau III)	**Millepertuis** (St. John's wort; *Hypericum perforatum*)	Réduction possible de l'effet du médicament secondaire à une diminution de la concentration plasmatique, par suite d'une induction possible de l'isoenzyme
Bloqueurs de canaux calciques (Cardizem®, Adalat®), cyclosporine, inhibiteurs de la protéase (Norvir® et Viracept®) et autres substrats du CIP3A4 (voir tableau III)	**Jus de pamplemousse** (*grapefruit juice*) **Jus d'orange de Séville** (*Seville orange juice*) **Camomille** (chamomille; *Matricaria recutita*) **Échinacée** (*Echinacea*) **Griffe de chat** (Cat's claw; *Uncaria tomentosa*) **Hydraste** (golden seal; *Hydrastis canadeans*)	Augmentation possible de l'effet du médicament secondaire à un accroissement de la concentration plasmatique, par suite d'une inhibition possible de l'isoenzyme
Substrats du CYP2C9 (voir tableau IV)	**Millepertuis** (St. John's wort; *Hypericum perforatum*)	Réduction possible de l'effet du médicament secondaire à une diminution de la concentration plasmatique, par suite d'une induction possible de l'isoenzyme
Phénytoïne (Dilantin®), anti-hyperglycémiants (Orinase®, Diabeta®) AINS, anti-dépresseurs (Luvox®, Prozac®) et autres substrats du CYP2C9 (voir tableau IV)	**Ginkgo biloba** (*Ginkgo biloba*)	Augmentation possible de l'effet du médicament secondaire à un accroissement de la concentration plasmatique, par suite d'une inhibition possible de l'isoenzyme
Fluvoxamine (Luvox®), caféine, antidépresseurs (Tofranil®, Olanzapine®), acétaminophène et autres substrats du CYP1A2 (voir tableau V)	**Ipriflavone**	Augmentation possible de l'effet du médicament secondaire à un accroissement de la concentration plasmatique, par suite d'une induction possible de l'isoenzyme
	Hydrocarbures polycycliques présents dans la fumée et la cuisson au barbecue **Millepertuis** (St. John's wort; *Hypericum perforatum*)	Diminution des concentrations plasmatiques des médicaments secondaire à une induction possible du CYP1A2

PRODUITS DE SANTÉ NATURELS	MÉDICAMENTS OU CLASSES DE MÉDICAMENTS	INTERACTIONS DÉMONTRÉES OU SUSPECTÉES
Ail *(Allium sativum)*	**Anti-hyperglycémiants**	Effet additif sur l'abaissement de la glycémie
	Anticoagulants	Augmentation du RIN et risque de saignement
	Anti-plaquettaires et AINS	Augmentation du risque de saignement
Ginkgo biloba	**Anticoagulants et Aspirine®**	Augmentation du RIN et du risque de saignement
	Trazodone, benzodiazépines et autres sédatifs	Augmentation possible de l'effet GABAergique et sédation plus importante
Ginseng *(Panax ginseng)*	**IMAO** (phénelzine)	Symptômes de manie (irritabilité, hallucinations), insomnie, céphalées, tremblements
	Anticoagulants	Diminution du RIN
	Anti-hyperglycémiants	Hypoglycémie possible
Kava *(Piper methysticum)*	**Benzodiazépines**	Léthargie et désorientation possiblement dues à une stimulation des récepteurs GABA
	Anti-parkinsonniens	Augmentation des périodes « off »
Millepertuis *(Hypericum perforatum)*	**Substrats des isoenzymes CYP3A4** (tableau III)	Induction enzymatique et diminution de la concentration et de l'activité des médicaments
	Cyclosporine et inhibiteurs de la protéase	Diminution des taux plasmatiques de cyclosporine par induction de la glycoprotéine-P et/ou du CYP3A
	Contraceptifs oraux	Saignements irréguliers et possibilité de grossesse (induction enzymatique). Envisager autre méthode de contraception
	Alprazolam	Diminution de la concentration plasmatique et diminution de l'effet de l'alprazolam
	ISRS, néfazodone et autres anti-dépresseurs	Augmentation de l'inhibition du recaptage de la sérotonine (nausées, vomissements, anxiété, confusion, céphalées, etc.)
	Théophylline et autres substrats du CYP1A2 (tableau V)	Diminution des taux de théophylline par induction enzymatique possible
	Anticoagulants	Diminution du RIN à la suite d'une induction enzymatique possible
	Digoxine	Diminution des concentrations plasmatiques par induction de la glycoprotéine-P intestinale
Échinacée *(Echinacea)*	**Immunosuppresseurs**	Altération théorique de l'effet immunosuppresseur
Éphédra *(Sinica)*	**Anti-hypertenseurs**	Augmentation de la tension artérielle
	Anti-angineux	Possibilité de survenue de troubles cardiovasculaires
	Anti-arythmiques, anesthésiques	Arythmies
	IMAO	Symptômes de manie; hyperthermie et hypertension potentiellement létales
Valériane *(Valeriana officinalis)*	**Anesthésiques, sédatifs**	Augmentation de l'effet sédatif possible
Coenzyme Q_{10}	**Warfarine**	Antagonisme de l'effet anticoagulant; diminution du RIN
Glucosamine	**Anti-hyperglycémiants**	Diminution possible de la tolérance au glucose
Ipriflavone (phytoestrogène)	**Tamoxifène**	Antagonistes fonctionnels
Mélatonine	**Fluvoxamine**	Sédation excessive. Attention à l'ajout d'autres sédatifs
	Nifédipine et autres agents cardiovasculaires	Incidence probable de la mélatonine sur le système cardiovasculaire pouvant modifier l'effet prévu de la pharmacothérapie
Pamplemousse et son jus	**Substrats du CYP3A4** (près de 50 % des médicaments utilisés) **et glyco-protéine-P intestinale** (tableau III)	Inhibiteur puissant qui a pour effet d'augmenter la biodisponibilité et la concentration des médicaments (et par conséquent leurs effets pharmacologiques et leur toxicité)
	Bloqueurs des canaux calciques	Hypotension, bradycardie
	Cyclosporine et tacrolimus	Toxicité et immunosuppression excessive avec risque accru d'infection
	Inhibiteurs de la protéase (anti-sida)	Toxicité accrue
	Œstrogènes	Effets indésirables possibles, saignements irréguliers
	Alprazolam, bromazépam, clonazépam	Sédation excessive, confusion
	Anticoagulants	Risque accru de saignements
	Digoxine	Augmentation de la biodisponibilité et des concentrations plasmatiques par inhibition de la PgP (par conséquent augmentation de l'effet du médicament)
Minéraux (calcium, fer, etc.)	**Quinolones, tétracycline, lévothyroxine, phénytoïne, levodopa, mycophénolate, mofétil**	Diminution de l'absorption des médicaments

Annexe 21 : Exemple d'ordonnance collective (Québec)

Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale
Québec

ORDONNANCE COLLECTIVE	OC – 001CN **Initier la thérapie de remplacement à la nicotine (TRN)**	
Référence à un protocole : Oui Non	**Date d'entrée en vigueur :** **1er décembre 2009**	**Date de révision prévue :** **1er décembre 2011**

Professionnels habilités à exécuter l'ordonnance :
Pharmaciens communautaires de la région de la Capitale-Nationale, en application des activités réservées consistant à initier et surveiller la thérapie médicamenteuse.

Groupe de personnes visées :
Toute personne adulte désirant cesser l'usage de la cigarette.

Médecin signataire de l'ordonnance collective :
L'ordonnance devra être individualisée au nom du Dr François Desbiens, directeur, Direction de santé publique (DSP), Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale.

En cas de problème, contacter la docteure Joanne Provencher à la DSP au (418) 668-7000 poste 472#

Intention thérapeutique :
- Cessation de l'usage de la cigarette;
- Comme adjuvant à une thérapie psycho-comportementale chez les fumeurs motivés à cesser de fumer.

Conditions d'initiation :
- Le pharmacien évalue le statut tabagique de la personne et sélectionne la thérapie de remplacement de la nicotine selon les besoins du fumeur en fonction de l'ordonnance collective. Il réfère le patient qui le désire au Centre d'abandon du tabagisme (CAT) de son territoire pour un suivi psycho-comportemental.

Contre-indications (adapté du Protocole de l'Institut de cardiologie de Montréal de juin 2007) **:**
- Personnes âgées de moins de 18 ans;
- Allergie aux diachyons (pour les timbres);
- Maladie bucco-dentaire sévère (pour les gommes);
- Angine instable (angine *de novo* ou *crescendo* ou au repos);
- Arythmie sévère (tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire avec réponse rapide) ;
- Accident vasculaire cérébral au cours des deux semaines précédentes;
- Maladie cutanée généralisée (pour les timbres);
- Infarctus du myocarde au cours des deux semaines précédentes;
- Grossesse ou allaitement.

GÉNÉRALITÉS :
Le choix d'une thérapie de remplacement à la nicotine peut être guidé en partant du principe que l'apport de 1mg de nicotine permet de remplacer 1 cigarette par jour.
Le nombre de mg par jour peut être complété par l'usage de gommes de 2 ou de 4 mg.

Le formulaire de liaison en provenance d'un CAT n'est plus obligatoire pour appliquer l'ordonnance collective pour la TRN.

OPTIONS

Option 1 : **Timbres de nicotine**

Fumeurs de < de 10 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Timbres de nicotine	7 mg ou 14 mg/24 heures	4 à 8 semaines
	7 mg/24 heures	4 semaines
		TOTAL 8 à 12 semaines

Fumeurs entre 10 et 20 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Timbres de nicotine	14 mg ou 21 mg/24 heures	4 à 8 semaines
	7 mg/24 heures	4 semaines
		TOTAL 12 semaines

Fumeurs de ≥ 21 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Timbres de nicotine	21 à 42 mg/24 heures	4 à 6 semaines
	14 à 21 mg/24 heures	4 semaines
	7 mg/24 heures	2 à 4 semaines
		TOTAL 12 semaines

Mode d'emploi :
- Le timbre doit être appliqué au réveil, sur une zone sans poil entre le cou et la taille.
- Les personnes qui ont de la difficulté à dormir peuvent enlever le timbre avant le coucher et en mettre un nouveau au réveil.
- En cas d'éruption cutanée au site d'application, s'assurer que la personne change de site d'application chaque jour et de marque de timbre; si l'éruption persiste après 48 heures, consulter un médecin.

Option 2 : **Gommes de nicotine**

Fumeurs de < 20 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Gomme de nicotine 2 mg	1 gomme q 1 à 2 heures prn	4 à 6 semaines puis
	Maximum 30 gommes/jour	diminution graduelle aux 1 à 2 sem.
		Maximum remboursé : 840 gommes

Fumeurs de ≥ 20 cigarettes par jour ou qui fument la première cigarette moins de 30 minutes suivant le réveil

	Traitement	Durée de traitement
Gomme de nicotine 4 mg	1 gomme q 1 à 2 heures prn	4 à 6 semaines puis
	Maximum 20 gommes/jour	diminution graduelle aux 1 à 2 sem.
		Maximum remboursé : 840 gommes

Mode d'emploi :
- Mastiquer la gomme 2 à 3 fois au plus pour initier la libération de la nicotine; placer la gomme entre la joue et la gencive pendant environ une minute; mâcher de nouveau la gomme de 2 à 3 fois; replacer la gomme entre la joue et la gencive de l'autre côté; répéter ce même processus pendant environ 30 minutes. Il faut éviter de boire et de manger 15 minutes avant et pendant la prise de la gomme afin de ne pas nuire à la libération de la nicotine. Vérifier la sensibilité au menthol si l'usage de gomme est envisagé.

Option 3 : **Association timbre et gomme de nicotine**
Fumeurs incapables de cesser avec un seul produit.

Utilisation simultanée	Traitement	Durée de traitement
Timbre de nicotine	21 mg/24 heures	6 semaines
+	14mg/24 heures	4 semaines
	7 mg/24 heures	2 à 4 semaines
Gomme de nicotine 2 mg	1 gomme prn	Maximum remboursé 840 gommes
		TOTAL 12 semaines

Utilisation consécutive	Traitement	Durée de traitement
Timbre de nicotine	21 mg/24 heures	4 semaines
suivi de	14mg/24 heures	3 semaines
	7 mg/24 heures	2 semaines
Gomme de nicotine 2 mg	1 gomme au besoin	3 semaines (maximum 210 gommes)
		TOTAL 12 semaines

Il n'existe pas de règle claire sur le nombre quotidien maximum de gommes à utiliser avec un timbre. La gomme ne devrait, dans ce contexte, qu'être utilisée comme traitement d'appoint lors de période de manque plus intense ou pour permettre de se rapprocher du nombre de mg que le fumeur obtenait en fumant soit environ 1mg de nicotine par cigarette.

Si utilisées comme thérapie d'appoint lors de l'utilisation des timbres à la nicotine, les gommes seront remboursées par la RAMQ pour une période maximale de 12 semaines consécutives de traitement **à compter de la date de début de la TRN qu'elle ait débuté avec les timbres ou les gommes ou les deux.**

Exemples : Association timbre et gomme de nicotine
Fumeurs incapables de cesser avec un seul produit.

Fumeurs de < de 10 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Timbres de nicotine	7 mg/24 heures	12 semaines
+	1 gomme au besoin	
Gomme de nicotine 2 mg		**TOTAL 12 semaines**

Fumeurs entre 10 et 17 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Timbre de nicotine	14 mg/24 heures	4 à 6 semaines
+	7 mg/24 heures	4 à 6 semaines
Gomme de nicotine 2 mg	1 gomme au besoin	
		TOTAL 12 semaines

Fumeurs entre 18 et 25 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
Timbre de nicotine	21 mg/24 heures	4 à 6 semaines
+	14mg/24 heures	4 semaines
	7mg/24 heures	2 semaines
Gomme de nicotine 2 mg	1 gomme au besoin	Maximum remboursé 840 gommes
		TOTAL 12 semaines

Fumeurs de >25 cigarettes par jour

	Traitement	Durée de traitement
	Ajuster* le nombre de mg selon	
	le nombre de cigarettes	12 semaines
	par jour à ± 3 mg	**TOTAL 12 semaines**

*Exemple chez un fumeur de 40 cigarettes par jour :
Timbre de nicotine 21 mg/24 heures ± 10 gommes de 2 mg pour initier la TRN ou
Timbre de nicotine 2 X 21 mg/24 heures et réduire progressivement l'apport de nicotine sur une période de 12 semaines.
La période de cessation peut être plus longue que 12 semaines, mais la RAMQ ne rembourse que 12 semaines consécutives annuellement.

Option 4 : **Inhalateur de nicotine (NON REMBOURSÉ PAR LA RAMQ)**
Cette option perpétue l'habitude du mouvement main-bouche répété.

	Traitement	Durée de traitement
Inhalateur de nicotine	6 à 12 cartouches/jour	12 semaines
10 mg/cartouche	selon besoin	
4 mg libérés	réduction graduelle	6 à 12 semaines
	Cesser lorsque réduit	
	à 1 à 2 par jour	**TOTAL 24 semaines**

Mode d'emploi :
- Une cartouche libère de la nicotine pendant environ 20 minutes. L'effet optimal est obtenu par des inhalations fréquentes et continues pendant 20 minutes. On peut aussi utiliser l'inhalateur pendant 5 ou 10 minutes à la fois jusqu'à concurrence de 20 minutes. Une fois ouverte, la cartouche est utilisable pendant 24 heures. La monographie du produit comprend une mise en garde pour les patients MPOC ou asthmatiques.

Option 5 : **Pastilles de nicotine (NON REMBOURSÉES PAR LA RAMQ)**

	Traitement	Durée de traitement
Pastille de nicotine	1 pastille aux 1,5 à 2h	6 semaines
4 mg/pastille ou	(minimum 8 pastilles/jour)	
2 mg/pastille ou	1 pastille aux 2 à 4h	3 semaines
1mg/pastille	1 pastille aux 4 à 8h	3 semaines

Mode d'emploi pour Nicorette mc:
- Utiliser 4 mg si première cigarette fumée dans les 30 minutes suivant le réveil et 2 mg si plus de 30 minutes suivant le réveil avant la première cigarette. Laisser fondre dans la joue en alternant de côté durant 20-30 minutes, maximum de 15 pastilles par jour. Éviter boissons acides (café, thé, boissons gazeuses ou alcoolisées, jus d'agrumes) car peuvent en diminuer l'efficacité en diminuant l'absorption. Arrêter de fumer avant l'utilisation. La durée de traitement peut s'étendre sur plusieurs jours à plusieurs mois. Prévoir une diminution graduelle aux 1 à 2 semaines.

Mode d'emploi pour Thrive mc
- Moins de 20 cigarettes par jour, pastilles à 1 mg (max. 25 pastilles/jour), plus de 20 cigarettes par jour, pastilles de 2 mg (max. 15 pastilles/jour). Mettre une pastille dans la bouche et sucer lentement jusqu'à ressentir un goût prononcé, puis garder la pastille entre la joue et la gencive. Attendre une minute ou jusqu'à ce que le goût ait disparu et répéter en suçant jusqu'à ce qu'un goût prononcé se fasse à nouveau sentir. Une pastille doit durer environ 30 minutes avant de fondre complètement.

Éviter boissons acides (café, thé, boissons gazeuses ou alcoolisées, jus d'agrumes) car peuvent diminuer l'efficacité en diminuant l'absorption. Arrêter de fumer avant l'utilisation. La durée de traitement peut s'étendre sur plusieurs jours à plusieurs mois. Prévoir une diminution graduelle aux 1 à 2 semaines.

Intervention du pharmacien communautaire :
- Analyse la pharmacothérapie de la personne;
- Sélectionne, en fonction de l'ordonnance collective, le produit de remplacement à la nicotine;
- Individualise l'ordonnance;
- Donne l'information appropriée au médicament sélectionné;
- Remplit et transmet par télécopieur le formulaire de référence au CAT si la personne est d'accord.

Documents complémentaires :
- Lettre aux pharmaciens communautaires;
- Formulaire de référence au CAT;
- Dépliant CAT de la région de la Capitale-Nationale

François Desbiens

Dr François Desbiens
No permis : 81-1645
Directeur, Direction de santé publique
Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale
2008-12-01

Annexe 22 : Le programme ARSIMED

(Aider à Reconnaître les SIgnes de la maladie et des MEDicaments)

Emmanuel Augeraud, psychiatre, Marie-Lise BISCAY, pharmacien (Pau)

1er module : **Je reconnais ma maladie**

But : Connaître sa maladie pour mieux la gérer par la suite

4 habiletés :

1. La maladie et ses symptômes : il s'agit d'apprendre
À savoir qu'on est atteint d'une maladie
À connaître les symptômes de sa maladie
2. Causes déclencheurs et évolution : il s'agit d'apprendre
Connaître les facteurs de maintien ou précipitants de sa maladie
Différencier causes et déclencheurs
Introduire caractère chronique de la maladie
3. Obtenir des informations concernant sa maladie : il s'agit d'apprendre :
Comment la maladie agit sur moi
Pourquoi il est nécessaire de connaître sa maladie
Quels sont les bénéfices à connaître sa maladie
4. Eviter drogues et alcool : il s'agit d'apprendre :
Les inconvénients des drogues et alcool
Comment résister à en prendre et refuser drogues et alcool
Comment en parler avec les professionnels de santé

2ème module : **Je prends un traitement psy**

But : Connaître son traitement et savoir le gérer

5 habiletés :

1. Obtenir des informations concernant son traitement
Comment les médicaments fonctionnent
Pourquoi il est nécessaire de prendre son traitement au long cours
Quels sont les bénéfices de prendre un traitement
2. Savoir prendre et évaluer l'efficacité de son traitement
Prendre son traitement correctement
Évaluer quotidiennement l'efficacité de son traitement
3. Identifier les effets indésirables de son traitement
Quels sont les principaux effets indésirables du traitement
Comment gérer ces effets indésirables lorsqu'ils apparaissent
4. Négocier un problème de traitement
Apprendre à demander assistance auprès des soignants
5. Prendre un traitement à action prolongée
Apprendre ce qu'est un traitement à action prolongée
Les avantages et les inconvénients de ce traitement
Les différences entre ce type de traitement et le traitement oral

3ème module : **Je gère ma vie**

But : Apprendre à gérer les difficultés de la vie quotidienne

Résolution de problèmes et jeux de rôles

4ème module : **Aider celui qu'on aime**

But : Psychoéducation des proches à la maladie et au traitement
et accompagnement du malade dans l'acceptation de son traitement

3 habiletés :

1. Psychoéducation à la maladie et au traitement
Apprendre à connaître la schizophrénie et ses symptômes en en soulignant le caractère biologique
Apprendre à connaître les traitements médicamenteux ou non de la maladie
2. Comment communiquer avec son proche
Apprendre à communiquer avec son proche pour l'aider à accepter son traitement
3. Résoudre les problèmes de la vie quotidienne
Apprendre à résoudre les problèmes lorsque le proche ne prend pas le traitement

BIBLIOGRAPHIE

1. CALOP Jean, et BRION Françoise. Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire. Sous l'égide de l'Association des enseignants français de pharmacie clinique. Lab Bristol Myers Squibb : 2003. - 158 p.

2. Ordre des Pharmaciens du Québec (OPQ). Guides des services et soins pharmaceutiques, [en ligne]. http://guide.opq.org/ (dernière consultation le 5 juin 2009).

3. SCHMITT Étienne, ANTIER Daniel, BERNHEIM Chantal, DUFAY Édith, HUSSON Marie Caroline, et TISSOT Edgar. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. - 1ère ed. - Montry : Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), 2006. - 72 p.

4. Collège des Économistes de la Santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Paris : Collège des Économistes de la Santé, 2003. - 89 p.

5. HOLLOWA Kathleen, GREEN Terry, et coll. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques - Guide pratique. Genève : OMS, 2004. - 160 p.

6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Bonnes Pratiques de Préparation 2007, [en ligne]. http://www.afssaps.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4 (dernière consultation le 5 juin 2009).

7. CIPOLLE Robert, STRAND Linda, et MORLEY Peter. Pharmaceutical Care Process : the Clinician's Guide. – 2e ed. - New York NY : McGraw-Hill, 2004. - 394 p.

8. Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Groupe de travail. Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique 2004, [en ligne]. http://sfpc.adiph.asso.fr/admin/interventions_preview.php (dernière consultation le 5 juin 2009).

9. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. AM J Health-Syst Pharm 1996 ; 53 : 1713-6.

10. CALOP Jean, LIMAT Samuel, et FERNANDEZ Christine. Pharmacie clinique et thérapeutique. - 3e ed.- Masson : 2008. - 1308 p.

11. HALL K., LEFEBVRE P., BABICH M., HARDING J., MacGREGOR P., BUSSIÈRES J-F., et coll. Rapport sur les pharmacies hospitalières canadiennes 2007-2008, [en ligne]. www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2008_report/2007-2008F%20full.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

12. BOUCHER France. Enquête sur la délégation des tâches en pharmacie d'établissement. Pharmactuel 2007 ; 40, 4 : 195-203.

13. DELORME Lyne. L'implication du pharmacien à l'urgence : du projet à la réalité. Pharmactuel 2004 ; 37, 5 : 261-5.

14. Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA). Développement de la pharmacie clinique en milieu hospitalier : opportunités et difficultés. Synthèse de la réflexion régionale du 12 juin 2007, [en ligne]. http://www.ccecqa.asso.fr/downloads/Atelier-12Juin2007-PharmacieClinique-Synthese.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

15. LABONTÉ Diane. Le recensement des interventions pharmaceutiques au quotidien. Pharmactuel 2006 ; 39, 5 : 273-8.

16. BERGERON Josée, MALLET Louise, et PAPILLON-FERLAND Louise. Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient. Pharmactuel 2008 ; 41 (suppl 1) : 11-25.

17. SPINEWINE Anne, et MALLET Louise. Les soins pharmaceutiques en gériatrie : application de la démarche chez des personnes hospitalisées au Canada. Journal de Pharmacie de Belgique 2003 ; 58 : 21-27.

18. SPINEWINE Anne. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients au service des patients : réalisations à l'étranger et possibilitiés en Belgique. Louvain med 2003 ; 122 : 127-139.

19. FERREIRA Ema, et LEBEL Denis. L'impact de la participation du pharmacien dans les tournées médicales aux soins intensifs. Pharmactuel 2000 ; 33, 5 :131-3.

20. Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux. Guide de gestion de l'urgence. Québec : La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux, 2006. - 251 p.

21. CONORT O., BEDOUCH P., JUSTE M., AUGEREAU L., CHARPIAT B., ROUBILLE R., et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2004 ; 23 : 141-7.

22. HEPLER C.D., et STRAND L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990 ; 47 : 533-43.

23. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Centre Universitaire de santé McGill (CUSM), Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS), Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ). Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments (PGTM), [en ligne]. www.pgtm.qc.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

24. LEBEL Denis. Ce que le pharmacien devrait savoir des nouveaux formulaires de déclaration des incidents et accidents (AH-223). Pharmactuel 2008 ; 41, 3 : 169-172.

25. Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). La revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés REMED. Une méthode d'amélioration de la qualité. Montry : Société Française de Pharmacie Clinique, 2008. - 80 p.

26. NARANJO C.A., BUSTO U., SELLERS E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981 ; 30 : 239-45.

27. ABOU-ATMÉ Bachir, LUPIEN Jérémie, BUSSIÈRES Jean-François, et THIRION Daniel J.G. Applicabilité du système de classification anatomique, thérapeutique et chimique et dose définie journalière aux établissements de santé québécois pour mesurer l'utilisation des médicaments. Pharmactuel 2006 ; 39, 1.

28. Dictionnaire Vidal. Paris : Editions du Vidal, 2008.

29. VITAL DURAND Denis, LE JEUNNE Claire Le Jeunne, ASLANGUL Elisabeth, et BERTIN Philippe. Dorosz. Guide pratique des médicaments 2009. - 28e ed. - Maloine, 2008.

30. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Base de données sur les médicaments Thériaque, [en ligne]. www.theriaque.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

31. SWEETMAN S.C. Martindale : The Complete Drug Reference. - 36th ed. – London : Pharmaceutical Press, 2009.

32. TRISSEL L.A. Handbook on injectable drugs. - 14th ed. - Bethesda : American Society of Health System Pharmacists, 2006. - 1645 p.

33. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques CPS. - 42e éd. - Toronto : Association pharmaceutique canadienne, 2007.

34. Santé Canada. Base de données sur les produits sur les produits pharmaceutiques (BDPP), [en ligne]. www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/ (dernière consultation le 5 juin 2009).

35. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Base de données bibliographiques Pubmed, [en ligne]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/ (dernière consultation le 5 juin 2009).

36. The Cochrane Collaboration. Base de données CCTR contenant des références d'études contrôlées ou randomisées (Cochrane Central Register of Controlled Trials), [en ligne]. www.cochrane.org/reviews/clibintro.htm (dernière consultation le 5 juin 2009).

37. Département de pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Compagnie AstraZeneca. Centre d'Information sur le Médicament (CIM), [en ligne]. www.ciminfo.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

38. Centre Hospitalier Robert-Gifard (Institut universitaire en santé mentale de Québec). Publications du département clinique de pharmacie, [en ligne]. www.institutsmq.qc.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

39. Centre Psychothérapique de Nancy (CPN), [en ligne]. www.cpn-laxou.com (dernière consultation le 5 juin 2009).

40. American Psychiatric Association. DSM-IV : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. - 4th ed. Text Rev. - Washington, DC : American Psychiatric Association, 2000.

41. World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders : diagnostic criteria for research. Geneva : World Health Organization, 1992. CIM-10/ICD-10, troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche. Traduction française par PULL et coll. Paris : Masson, 1994.

42. DVORAK Peter, HIDGEN Patrice, et DUQUET Chantal. Que faire avec les formulations orales ne pouvant être coupées ou écrasées ? Québec Pharmacie 2008 ; 55, 3 : 23-30.

43. DAVIDOFF F., HAYNES R.B., SACKETT D.L., et SMITH R. Evidence-based medicine. Brit Med J 1995 ; 310 : 1085-6.

44. American Psychiatric Association (APA), [en ligne]. www.psych.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

45. Expert Consensus Guidelines, [en ligne]. www.psychguides.com (dernière consultation le 5 juin 2009).

46. Association des Psychiatres du Canada (APC, Canadian Psychiatric association CPA), [en ligne]. www.cpa-apc.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

47. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), [en ligne]. www.canmat.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

48. RxFiles. Drug Comparison Charts, [en ligne]. www.rxfiles.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

49. Haute Autorité de Santé (HAS), [en ligne]. www.has-sante.fr (dernière consultation le 5 juin 2009).

50. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), [en ligne]. www.afssaps.fr (dernière consultation le 5 juin 2009).

51. Conférence de Consensus 23-24 janvier 2003. Schizophrénies débutantes - Diagnostic et modalités thérapeutiques. Paris : John Libbey Eurotext & Fédération Française de Psychiatrie (FFP), 2003. - 440 p.

52. Conférence de Consensus 1994. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Paris : Frison-Roche, 1994. - 440 p.

53. Texas Department of State Health Services. Texas Implementation of Medication Algorithms (TIMA), [en ligne]. http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMA.shtm (dernière consultation le 5 juin 2009)

54. VANELLE J.M. Les conférences de consensus en France dans le domaine de la schizophrénie. Annales Médico-Psychologiques 2005 ; 163 : 758-763.

55. TAKEMOTO Carol K., HODDING Jane H., et KRAUS Donna M. Pediatric Dosage Handbook. - 15th ed. - Hudson : Lexi-Comp, 2008. - 2181 p.

56. BEZCHLIBNYK-BUTLER K.Z., JEFFRIES J.J., et VIRANI A.S. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. - 17th rev. ed. - Ashland, OH : Hogrefe & Huber Publishers, 2007. - 165 p.

57. BEZCHLIBNYK-BUTLER K.Z., et VIRANI A.S. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents. - 3rd ed. - Cambridge, MA : Hogrefe & Huber Publishers, 2004. - 306 p.

58. BRIGGS G.G., FREEMAN R.K., et YAFFE S.I. Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. - 8th ed. - Philadelphia, PA : Lippincott William & Wilkins, 2008.

59. ALLEN Michael H. Managing the Agited Psychotic Patient : A Reappraisal of the Evidence. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 (suppl 14) : 11-20.

60. ALLEN M.H., CURRIER G.W., CARPENTER D., ROSS R.W., et DOCHERTY J.P. Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005 ; J Psychiatr Pract 2005 ; 11 (suppl 1) : 5-108.

61. SANFAÇON Sophie. L'utilisation au besoin des antipsychotiques atypiques dans le traitement de l'agitation aiguë. Pharmactuel 2003 ; 36, 5 : 256-266.

62. PARÉ Catherine, et FORTIER Julie. Le traitement du syndrome de sevrage de l'alcool. Pharmactuel 2007 ; 40, 1 : 25-32.

63. LAVOIE Marie-Ève, DUGAS Michel, et DUQUET Chantal. Approche pratique et pharmacothérapeutique des troubles du comportement associés à la démence. Québec Pharmacie 2003 ; 50, 7 : 535-547.

64. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. 2th ed. Am J Psychiatry 2004 ; 161 (suppl 2) : 184 p.

65. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines. Treatment of Schizophrenia. Can J of Psychiatry 2005 ; 50 (suppl 1) : 56 p.

66. LÉGARÉ Nancy. Mise à jour sur le traitement de la schizophrénie. Québec Pharmacie 2003 ; 50, 2 : 107-118.

67. Association des psychiatres du Canada, et Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Lignes directrices cliniques de traitement des troubles dépressifs. La Revue canadienne de psychiatrie 2001 ; 46 (Suppl 1) : 5S-90S.

68. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000 ; 157 (4 suppl) : 78 p.

69. CRISMON M.L., TRIVEDI M., PIGOTT T.A., et coll. The Texas Medication Algorithm Project : report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry 1999 ; 60 : 142-56.

70. Association des psychiatres du Canada. La prescription d'antidépresseurs dans la dépression en 2005 : nouvelles recommandations à la lumière des préoccupations soulevées dans les derniers mois. La Revue canadienne de psychiatrie 2005 ; 49 : 6 p.

71. LAVOIE Marie-Ève. Le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents : controverses et pratiques. Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique 2006, [en ligne]. www.monportailpharmacie.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

72. LÉGARÉ Nancy, et SARRAZIN Julie. Traitement pharmacologique du trouble bipolaire : Pleins feux sur l'utilisation des antipsychotiques atypiques. Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique 2008, [en ligne]. www.monportailpharmacie.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

73. YATHAM L.N., KENNEDY S.H., O'DONOVAN C., et coll. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder : update 2007. Bipolar Disord 2006 ; 8 : 721-739.

74. BERNIER Jean-Pierre, et SIMARD Isabelle. Mise à jour dans le traitement des troubles anxieux. Pharmactuel 2007 ; 40, 4 : 204-217.

75. Association des psychiatres du Canada. Guide de pratique clinique : traitement des troubles anxieux. Can J Psychiatry 2006 ; 51 (suppl 2) : 1S-96S.

76. CRONIER Dominique, et BOUDREAULT Maurice. Syndrome de Gilles de la Tourette et trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Cahier de formation continue de l'actualité pharmaceutique 2009, [en ligne]. www.monportailpharmacie.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

77. ABDEL SHAHID Noura, et ST-PIERRE Stéphanie. Mise à jour du traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant. Québec Pharmacie 2008 ; 55, 7 : 31-48.

78. Canadian ADHD/ADD Resource Alliance (CADDRA). Guidelines Steering Committee. Guidelines for the diagnosis and management of ADHD. - 1st edition. - Toronto : Canadian ADD Resource Alliance 2005, [en ligne]. www.caddra.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

79. BEDOUCH P., CHARPIAT B., ROUBILLE R., JUSTE M., ROSE F.X., ESCOFIER L., CONORT O., et ALLENET B. Site internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives. Journal de Pharmacie Clinique 2007 ; 26, 1 : 40-4.

80. Centre anti-poison (CAP) de Lille. Aide à l'identification des comprimés, [en ligne]. www.chru-lille.fr/cap/lille.htm (dernière consultation le 5 juin 2009).

81. Centre Hospitalier Robert-Gifard (Institut universitaire en santé mentale de Québec). Publications du département clinique de pharmacie. Guide visuel d'identification des médicaments 2005, [en ligne]. www.institutsmq.qc.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

82. RANTUCCI Mélanie. Le counselling au sein d'une société multiculturelle. Centre de formation continue sur l'observance thérapeutique Novopharm 2004, [en ligne]. www.tevanovopharm.com/content.aspx (dernière consultation le 5 juin 2009).

83. Arizona CERT (Center for Education and Research on Therapeutics). Interactions médicamenteuses, médicaments prolongeant l'intervalle QT, éducation thérapeutique, [en ligne]. www.azcert.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

84. GLASSMAN A.H., et BIGGER J.T. Antipsychotic drugs : prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am J Psychiatry 2001 ; 158, 11 : 1774-82. (Commentaires : Am J Psychiatry 2002 ; 159, 6 :1062-4.)

85. HREICHE Raymond, et TURGEON Jacques. Interactions médicamenteuses et risques de torsades de pointes. Pharmactuel 2005 ; 38, 3 : 134-139.

86. RUDOLPH J.L., SALOW M.J., ANGELINI M.C., et McGLINCHEY R.E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med 2008 ; 16 : 508-13.

87. BOILY Marie-Josée, et MALLET Louise. Comment évaluer la charge anticholinergique ? Pharmactuel 2008 ; 41 (suppl 1) : 32-6.

88. JONCAS Martine. Effets indésirables anticholinergiques des médicaments chez la personne âgée. Québec Pharmacie 2005 ; 52, 7 : 436-9.

89. GERLACH J., et CASEY D.E. Syndromes extrapyramidaux provoqués par les neuroleptiques : prévention, diagnostic précoce, traitement. Novartis pharma Canada inc. 1995.

90. LEFEBVRE L., et TREMBLAY P.Y. Le syndrome sérotoninergique lors d'intoxications aiguës. Bulletin d'information toxicologique du Centre de toxicologie 2008 ; 24, 1 : 15 p.

91. BAUMANN P., HIEMKE C., ULRICHl S., et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines : Therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004 ; 37 : 243-65.

92. Centre Hospitalier Robert-Gifard (Institut universitaire en santé mentale de Québec). Publications du département clinique de pharmacie. Guide d'utilisation et de surveillance hématologique de la clozapine 2004, [en ligne]. www.institutsmq.qc.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

93. ROULEAU Benoît, VINCENT Philippe, et MARTEL Josée. Le monitorage thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique. Pharmactuel 2008 ; 41, 2 : 87-93.

94. THÉBERGE Annie, et NÉRON Andrée. L'implantation d'un nouveau protocole sur la méthadone. Pharmactuel 2006 ; 39, 4 : 218-224.

95. SACHS Gary S., et GUILLE Constance. Weight Gain Associated With Use of Psychotropic Medications. J Clin Psychiatry 1999 ; 60 (suppl 21) : 16-19.

96. VILLENEUVE J., DEMERS M.F., et PROULX I. Les dysfonctions sexuelles et les perturbations hormonales chez les personnes atteintes de schizophrénie. Département clinique de pharmacie de l'Institut universitaire Robert-Giffard. Bulletin d'information 2000 ; 17, 1 : 9 p.

97. HADDAD P.M., et WIECKi A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia : mechanisms clinical features and management. Drugs 2004 ; 64 : 2291-314.

98. BOUCHARD Marie-Hélène, et NADEAU Mireille. Traitement de la sialorrhée induite par la clozapine. Québec Pharmacie 2006 ; 53, 2 : 51-2.

99. DELISLE Josée, et DESBIENS Richard. Épilepsie : pharmacocinétique et interactions (2ème partie). Québec Pharmacie 2005 ; 52, 4 : 241-52.

100. Direction de la toxicologie humaine, Institut national de santé publique du Québec, Centre Anti-Poison du Québec. Bulletin d'information toxicologique sur le lithium 2004, [en ligne]. www.inspq.qc.ca/ctq (dernière consultation le 5 juin 2009).

101. LAUZON Mélanie, DUPERRON Geneviève, et PARENT Sophie. Quelles sont les meilleures associations d'antidépresseurs dans le cas d'une dépression réfractaire ? Québec Pharmacie 2008 ; 55, 6 : 7-8.

102. IMBAULT Gabrielle, DESHARNAIS Karine, et DUQUET Chantal. La cessation et la substitution d'un antidépresseur. Québec Pharmacie 2008 ; 55, 9 : 25-32.

103. MEYER J.M. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. J Clin Psychiatry 2001 ; 62 (suppl 27) : 27–34.

104. GURY C., et COUSIN F.R. Comparaison des antipsychotiques de seconde génération en termes de sécurité cardiovasculaire. Inf Psychiatr 2002 ; 78 : 926-31.

105. LIEBERMAN J.A., STROUP T.S., McEVOY J.P., et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1209-23.

106. Santé Canada. Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez l'adulte. Ottawa : Santé Canada 2003, [en ligne]. www.hc-qc.g.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

107. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. J Clin Psychiatry 2004 ; 65, 2 : 267-272.

108. Collège des Médecins du Québec, et Ordre des Pharmaciens du Québec. Lignes directrices : Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés 1999, [en ligne]. www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/ld_methadone.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

109. Portail francophone d'appui aux professionnels, pour l'avancement des traitements de substitution. Outils cliniques, [en ligne]. http://www.info-sam.qc.ca/default.aspx?page=40 (dernière consultation le 5 juin 2009).

110. Collège des Médecins du Québec, et Ordre des Pharmaciens du Québec. Lignes directrices sur l'utilisation de la buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes juin 2009, [en ligne]. http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/buprenorphone_copie_finale.pdf (site consulté le 23 août 2009).

111. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), [en ligne]. www.ofdt.fr (site consulté le 23 août 2009).

112. GERBAUD Colette. La pratique des méthadonémies. Le Flyer 2002 ; 8, [en ligne]. www.rvh-synergie.org/Flyer_methadonemie.htm (dernière consultation le 5 juin 2009).

113. MIALON Anne, et BERNY Claudette. Contribution d'un laboratoire de toxicologie à la prise en charge des patients traités par la méthadone ou la buprénorphine. Le Flyer 2006 ; 23, [en ligne]. www.rvh-synergie.org/toxicologie_methadonemie.htm (dernière consultation le 5 juin 2009).

114. WIDMER Nicolas, BUCLIN Thierry, et AUGSBURGER Marc. Dépistage des substances d'abus. Pharma-Flash Genève 2008 ; 35, 2-3 : 5-12.

115. DENIS I., ROUBILLE M., POGGI B., DJARDEM F., et TREPO C. Dosage de l'EDDP urinaire (métabolite de la méthadone) par une méthode CEDIA® : Intérêt dans le suivi des patients sous traitement méthadone. Ann Toxicol Anal 2002 ; 14, 2 : 111-117.

116. BEN AMAR Mohamed. La polyconsommation de psychotropes et les principales associations pharmacologiques associées. Comité permanent de lutte aux dépendances (CQLD) : 2007. - 184 p.

117. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFFSAPS). Livret Médicaments et Grossesse Psychiatrie, [En ligne]. http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/livret_psy.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

118. GAUTHIER Josianne, MORAIS José A., et MALLET Louise. Impact des vagues de chaleur en gériatrie et risques associés aux médicaments. Pharmactuel 2005 ; 38, 3 : 123-133.

119. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Service d'information sur les risques pendant la grossesse et l'allaitement des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, [en ligne]. www.lecrat.org (dernière consultation le 5 juin 2009).

120. LEFEBVRE Patricia. Pour une approche concertée de la gestion du médicament : réorganisation des activités entourant le comité de pharmacologie. Pharmactuel 2003, 36, 4 : 219-22.

121. DUPONT Céline, BONNICI André, VINET Johanne, et LEFEBVRE Patricia. Le « MOT » du département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill. Pharmactuel 2008 ; 41, 2 : 107-9.

122. Santé Canada. Base de données de Canada Vigilance sur les effets indésirables, [en ligne]. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-fra.php (dernière consultation le 5 juin 2009).

123. BUSSIÈRES J.F., BLOND M., LEBEL D., et MARTIN B. Intégration de la pharmacovigilance à la pratique clinique. Journal de Pharmacie Clinique 2006 ; 25, 2 : 93-100.

124. Prescrire Rédaction. Sertindole = Serdolect® Un neuroleptique dit "atypique" de plus, qui allonge l'intervalle QT. Rev Prescrire 2007 ; 27, 279 : 9.

125. KUTCHER S., BROOKS S.J., GARDNER D.M., et al. Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprazidone in the treatment of schizophrénie and related psychotic disorders. Neuropsychiatric Dis Treat 2005 ; 1, 2 : 89-108.

126. MOORE, et al. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT : a signal not confirmed. Int J Psych Clin Pract 2002 ; 6 (suppl 1) : S3-S9.

127. ALLEN Sylvie, et LAROUCHE Marie. Cardiomyopathie dilatée associée à la prise de clozapine (Clozaril^{MD}). Québec Pharmacie 2008 ; 55, 11 : 12-14.

128. Ordre des pharmaciens du Québec en collaboration avec Pfizer Canada Inc. Guide pratique de la communication pharmacien-patient, 1998, [en ligne]. www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/guide_comm_pharm_patient.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

129. McLEOD-GLOVER Nora. La communication au sein d'une société multiculturelle. Centre de formation continue en communication Novopharm 2006, [en ligne]. www.tevanovopharm.com/content.aspx (dernière consultation le 5 juin 2009).

130. RANTUCCI Mélanie. Le counselling dans ses grandes lignes. Centre de formation continue sur l'observance thérapeutique 2004, [en ligne]. www.monportailpharmacie.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

131. Programme de consultation pharmacien-patient PPCP - Module 1 : Une approche interactive pour s'assurer que le patient a bien compris. Pfizer 1997 ; 1-28.

132. MAYER Christiane. La non-adhésion au traitement : une perspective psychologique et communicationnelle. Formation continue 2007, [en ligne]. www.monportailpharmacie.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

133. Association canadienne de santé publique. De bons remèdes pour les aînés : lignes directrices sur la rédaction des documents et la conception des emballages des médicaments sur ordonnance 2002, [en ligne]. www.bdaa.ca/biblio/recherche/senior-f/BonRemedes3-F.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

134. Comité Régional d'Éducation pour la Santé d'Ile-de-France (CRESIF). Observance thérapeutique chez les personnes âgées. Synthèse documentaire. Paris : 2001, [en ligne]. www.cresif.org/pdf/syntheseobservance.PDF (dernière consultation le 5 juin 2009).

135. SABRAN V., HARDY P., HALFON P., et FELINE A. Représentation mentale des médicaments : constructions de deux questionnaires appliqués à l'étude de patient traités par psychotropes ou hypoglycémiants oraux. Annales Médico-Psychologiques 1995 ; 53, 8 : 536-542.

136. AUBIN Pierre-Hugues, CLOUTIER Karine, DUBÉ Françoise, LEBEL Denis, et FERREIRA Ema. La mesure de l'observance du traitement, la technologie au service du pharmacien et du patient. Pharmactuel 2005 ; 38, 4 : 226-33.

137. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Bureau régional pour l'Europe. Programme de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chronique. Recommandations d'un groupe de travail OMS : 1998.

138. SAOUT Christian, CHARBONNEL Bernard, et BERTRAND Dominique. Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient. Rapport remis à Madame Roselyne BACHELOT-NARQUIN 2008, [en ligne]. http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_therapeutique_du_patient.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

139. Haute Autorité de Santé (HAS). Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques 2007, [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

140. BAUDRANT M., ROUPRÊT J., TROUT H., CERTAIN A., TISSOT E., et ALLENET B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. J Pharm Clin 2008 ; 27, 4 : 201-4.

141. Institut Lilly, [en ligne]. www.institutlilly.com (dernière consultation le 5 juin 2009).

142. Institut Lilly. Programme d'information sur les schizophrénies, [en ligne]. www.schizosedire.com (dernière consultation le 5 juin 2009).

143. GOLDMAN C.R. Toward a definition of psychoeducation. Hospital & Community Psychiatry 1998 ; 39 : 666-668.

144. FABER M., VOGEL M., ROSTAING J., BERNIER A., et DE BEAUCHAMP I. Amélioration de l'observance médicamenteuse des patients psychotiques chroniques ambulatoires. Journal de Pharmacie Clinique 1998 ; 17, 1 : 40-3.

145. Teva Novopharm. Programme de formation continue, [en ligne]. www.tevanovopharm.com/accueil.ashx (dernière consultation le 5 juin 2009).

146. Mon Portail Pharmacie. Programme de formation continue, [en ligne]. www.monportailpharmacie.ca (dernière consultation le 5 juin 2009).

147. GERBER Patricia. Le counselling auprès des enfants. Centre de formation continue sur l'observance thérapeutique Novopharm 2004, [en ligne]. www.tevanovopharm.com/content.aspx (dernière consultation le 5 juin 2009).

148. Association des Pharmaciens des Établissements de Santé du Québec (APES). Formation continue pour les pharmaciens, [en ligne]. http://www.apesquebec.org/formation/index.asp (dernière consultation le 5 juin 2009).

149. Collège des médecins du Québec, et Ordre des pharmaciens du Québec. Les produits de santé naturels : Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien. Montréal : Le Collège et l'Ordre 2004. - 12 p.

150. Collège des médecins du Québec, et Ordre des pharmaciens du Québec. Les produits de santé naturels : Pour mieux conseiller vos patients. Montréal : Le Collège et l'Ordre 2004. - 25 p.

151. Natural Standard. Natural Medicine Quality Standard, [en ligne]. www.naturalstandard.com (dernière consultation le 5 juin 2009).

152. Therapeutic Research Faculty. Natural Medicines Comprehensive Database. Site Internet : www.naturaldatabase.com (dernière consultation le 5 juin 2009).

153. Association des pharmaciens du Canada. Aider vos patients à cesser de fumer : un guide de désaccoutumance à l'intention des pharmaciens 1998, [en ligne]. www.pharmacists.ca/content/hcp/resource_centre/practice_resources/pdf/Quit_Smoking_Pharmacists_Guide_french.pdf (dernière consultation le 5 juin 2009).

154. Communication des laboratoires. L'information psychiatrique 2003 ; 79, 7 : 650-1.

155. Institut Lilly. Programme Équilibre, [en ligne]. www.mondiabete.net (dernière consultation le 5 juin 2009).

156. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES), et Ministère de la Santé et des Sports. Le site de la nutrition santé et plaisir. www.mangerbouger.fr (dernière consultation le 5 juin 2009).

157. Prescrire Rédaction. Effets indésirables métaboliques de l'olanzapine : procès en cascade aux Etats-Unis. Rev Prescrire 2008 ; 28, 293 : 224-226.

158. CALOP Jean, BAUDRANT Magali, BEDOUCH Pierrick, et ALLENET Benoît. La pharmacie clinique en France : contexte de développement à l'hôpital et état des lieux. Pharmactuel 2009 ; 42, suppl 1 : 34-39.

FACULTE DE PHARMACIE — UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18 septembre 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Florence LEDIG**

Sujet :

Interventions pharmaceutiques cliniques en milieu hospitalier psychiatrique en France (CPN de Nancy-Laxou) et au Canada (CHU de Québec)

Jury :

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie

Juges : Mlle Anne MANGIN, Pharmacien praticien hospitalier
Mlle Béatrice DEMORÉ, Maître de Conférences
M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 2 juillet 2009

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

M. Gérald CATAU,
Maître de Conférences,
Faculté de Pharmacie

Mlle Anne MANGIN,
Pharmacien praticien
hospitalier

Vu et approuvé,

Nancy, le 2 Juillet 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 6.07.09.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. DEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3328.

TITRE :

INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES CLINIQUES EN MILIEU HOSPITALIER PSYCHIATRIQUE EN FRANCE (CPN DE NANCY-LAXOU) ET AU CANADA (CHU DE QUÉBEC)

Thèse soutenue le 18 septembre 2009

Par Florence LEDIG

RÉSUMÉ :

Le pharmacien est polyvalent, il assure différentes fonctions au sein de l'établissement de santé. Outre les compétences scientifiques, il doit faire preuve d'un certain nombre d'habilités, notamment en matière de pédagogie, de communication et d'information. Le pharmacien effectue des interventions verbales et écrites auprès du patient, du prescripteur ou de tout autre intervenant (équipe pharmaceutique, équipe de soins, psychologue, assistante sociale…). Il identifie un problème réel ou potentiel lié à la pharmacothérapie, au circuit du médicament ou à l'hygiène. Il propose une solution appropriée au problème identifié et doit prévenir l'apparition de nouveaux problèmes. Il doit prendre les mesures nécessaires pour réduire les risques d'erreurs liées aux produits de santé, notamment en codifiant et standardisant les pratiques et en participant à l'assurance de la qualité. L'optimisation de la pharmacothérapie et la gestion des risques permettent de protéger le patient, ainsi que la réputation et les ressources humaines et matérielles de l'établissement de santé. Le pharmacien clinicien est de plus en plus amené à apporter sa collaboration directe au niveau des unités de soins et des patients. Plusieurs pays, dont le Canada, sont particulièrement avancés dans le domaine et ont pu démontrer la rentabilité, à la fois qualitative et financière, de cette implication.

Le travail présenté ici permet de comparer les pratiques de Pharmacie Clinique françaises et québécoises et de s'interroger sur le rôle du pharmacien hospitalier. L'accent est mis sur les soins pharmaceutiques au travers d'interventions cliniques du pharmacien en hôpital psychiatrique (CPN, Centre Psychothérapique de Nancy, France) et en service psychiatrique (unités de psychiatrie adulte et de pédopsychiatrie du CHUQ, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Canada).

MOTS CLÉS : Interventions pharmaceutiques – Pharmacie Clinique – Soins pharmaceutiques – Psychiatrie – Hôpital psychiatrique – Service de psychiatrie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mademoiselle Anne MANGIN, Pharmacien praticien hospitalier	Unité de Pharmacie du Centre Psychothérapique de Nancy (CPN)	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Travail personnel** ☒ **Thème** **3 et 6**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 – Biologie **6 – Pratique professionnelle**