

http://portaildoc.univ-lyon1.fr

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2018 THESE n° 11-2018

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

SOUTENU DEVANT LE JURY INTERREGIONAL LE 22 MAI 2018 A 17 HEURES PAR MLLE LEBAS ELOÏSE

NEE LE 25 SEPTEMBRE 1991 A SAINT JULIEN EN GENEVOIS

CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARRETE DU 4 OCTOBRE 1988 TIENT LIEU DE

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE DU MEMOIRE

IMPACT SUR LA PRESCRIPTION DE PSYCHOTROPES DES CONSEILS THERAPEUTIQUES FORMALISES DANS UN CENTRE REFERENT DE REHABILITATION PSYCHOSOCIALE: ANALYSE DE 601 DOSSIERS

JURY

PRESIDENT: Pr Luc ZIMMER

MEMBRES: Pr Nicolas FRANCK (directeur de thèse); Dr Bertrand CLERC (co-directeur de

thèse); Pr Valérie SAUTOU; Dr Rachel MEGARD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université

• Présidence du Conseil Académique

• Vice-président du Conseil d'Administration

• Vice-président de la Commission Recherche

• Vice-président de la Formation et de la Vie Universitaire

M. Frédéric FLEURY M. Hamda BEN HADID

M. Didier REVEL M. Fabrice VALLEE

M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud Charles Directrice : Mme Carole BURILLON

Mérieux

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

Biologiques

UFR d'Odontologie Directeur: M. Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques de Directeur : M. Xavier PERROT

Réadaptation (ISTR)

Département de formation et centre de Directrice : Anne-Marie SCHOTT

Recherche en Biologie Humaine

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des Directeur : M. Yannick VANPOULLE Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Polytech Lyon Directeur : M. Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON

Institut des Sciences Financières et Directeur: M. Nicolas LEBOISNE

d'Assurance (ISFA)

ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

Observatoire des Sciences de l'Univers Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Madame Anne DENUZIERE (MCÙ)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Monsieur Fabrice PIROT (PU -PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU - PH - HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU -PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)

Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• DROIT DE LA SANTE

Monsieur François LOCHER (PU – PH) Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU - HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU -HDR)

HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Madame Joëlle GOUDABLE (PU - PH)

• INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH) Madame Claire GAILLARD (MCU)

QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU) Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST) Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH) Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR) Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU) Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

• CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Roselyne BOULIEU (PU - PH)

• BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

• PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH) Madame Léa PAYEN (PU-PH) Monsieur Bruno FOUILLET (MCU) Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr) Madame Kiao Ling LIU (MCU) Monsieur Ming LO (MCU -HDR)

PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST) Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH) Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH) Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH) Madame Brigitte DURAND (MCU - PH) Monsieur Yohann JOURDY (AHU) Madame Sarah HUET (AHU)

• MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr) Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR) Madame Florence MORFIN (PU – PH) Monsieur Didier BLAHA (MCU) Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)

Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)

Monsieur Alexandre JANIN

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Camille ROZIER

Pr: Professeur

PU-PH: Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU: Maître de Conférences des Universités

MCU-PH: Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR: Habilitation à Diriger des Recherches **AHU**: Assistant Hospitalier Universitaire **PAST**: Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Luc Zimmer,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ma thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Nicolas Franck,

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré vos multiples obligations, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Bertrand Clerc,

Un immense merci pour ton encadrement, tes conseils et tes nombreuses relectures tout au long de ce travail. Ta disponibilité et ton investissement ont été indispensables à l'aboutissement de cette étude. Merci d'avoir accepté de co-diriger ma thèse.

A Madame le Docteur Rachel Megard,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je garderai un excellent souvenir de votre gentillesse et des 6 mois passés à vos côtés durant mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Valérie Sautou,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter d'être membre de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Fabien Joubert,

Je tiens à vous remercier très sincèrement pour l'aide et le temps que vous m'avez accordés au cours de mon travail. Vos conseils ont été essentiels à la mise en forme et interprétation de mes résultats. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Jérémy Mangavelle,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de m'aider pour le recueil de données. Ta participation a contribué à la concrétisation de cette étude. Un grand merci!

A tous les pharmaciens et préparateurs rencontrés au cours de mon cursus,

Merci de m'avoir guidée tout au long de mes études de pharmacie.

A toute l'équipe du Vinatier,

Un grand merci pour les 6 mois passés avec vous, je n'oublierai jamais tous ces très bons moments! Constance, merci pour ton éternelle bonne humeur et ton humour!

A ma famille et amis,

Merci pour tous vos précieux conseils, encouragements et pensées affectueuses tout au long de mes longues années d'études de pharmacie. Sans vous, je n'en serais pas là !

A Paul,

Un immense merci pour ta patience et ton soutien au quotidien. Ta présence m'est et me sera toujours indispensable.

TABLE DES MATIERES

I.	Introd	luction	13
	A.	Généralités en psychiatrie	13
	1.	Schizophrénie	13
	2.	Trouble bipolaire	15
	3.	Episode dépressif majeur	15
	B.	Traitements psychotropes et correcteurs	16
	1.	Les neuroleptiques	17
	2.	Les antidépresseurs	19
	3.	Les normo thymiques	20
	4.	Les anxiolytiques	21
	5.	Les hypnotiques	21
	6.	Les correcteurs	21
	C.	Recommandations de prise en charge médicamenteuse	22
	1.	Schizophrénie	22
	2.	Troubles bipolaires	22
	3.	Episodes dépressifs majeurs (= caractérisés)	24
	D.	Organisation des soins psychiatriques en France	25
	1.	Hôpitaux de jour (HDJ)	25
	2.	Centres Médico-Psychologiques (CMP)	25
	3.	Centres d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP)	26
	4.	Centres de réhabilitation psychosociale	26
II.	Maté	riel & Méthode	28
	A.	Contexte	28
	B.	Dossier patient – logiciel CortexteNet V2.6	29
	C.	Critères d'inclusion	30
	D.	Recueil des données	31

	1. Identification des patients avec conseil(s) thérapeutique(s)	31
	2. Epidémiologie des patients avec conseil(s) thérapeutique(s)	32
	3. Analyse des conseils émis	33
	4. Analyse globale des traitements : comparaison des prescriptions avant e conseils thérapeutiques	
	E. Analyse statistique	37
III.	Résultats	38
	A. Epidémiologie	38
	1. Population totale	38
	2. Patients avec conseils thérapeutiques	38
	a) Nombre de conseils	38
	b) Sex ratio et âge	39
	c) Lieu de vie	39
	d) Provenance	39
	e) Diagnostic	40
	f) Profil patient type	40
	B. Analyse des conseils formulés	41
	1. Analyse globale	41
	2. Analyse détaillée	43
	a) Stratégie thérapeutique non optimale	43
	b) Effets indésirables	45
	c) Problèmes multiples	47
	1) Médicament non indiqué et effets indésirables	47
	2) Stratégie thérapeutique non optimale et effets indésirables	47
	d) Sous-dosage	49
	e) Indication non traitée	50
	f) Médicament non indiqué	51
	g) Voie / administration inappropriée	52

	h) Surdosage	.53
	i) Contre-indication	.54
	j) Monitorage à suivre	.55
	k) Problème non identifié	.56
	C. Analyse globale des traitements : comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques	.57
	1. Etude de l'ensemble des prescriptions	.57
	2. Etude par pathologie	.59
	a) Prescriptions des patients souffrant de schizophrénie	.59
	b) Prescriptions des patients souffrant de trouble bipolaire	.60
	c) Prescriptions des patients souffrant d'épisodes dépressifs caractérisés	.61
IV.	Discussion	.62
V.	Conclusion	.70
VI.	Références bibliographiques	.73
VII.	Annexes	.77

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
DSM	Diagnostic Statistical Manuel
ISRS	Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine
ISRSNa	Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
HDJ	Hôpital de Jour
CMP	Centre Médico-Psychologique
CATTP	Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel
Pr	Professeur
Dr	Docteur
DIM	Département d'Information Médicale
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
NA	Non applicable
CIM	Classification Internationale des Maladies
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
EI	Effet Indésirable
CI	Contre-indication
NR	Non Renseigné
IC	Intervalle de Confiance

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1	Algorithme des indications de traitement préventif dans les troubles
	bipolaires
Figure 2	Recommandations thérapeutiques pour le choix du traitement préventif des
	troubles bipolaires
Figure 3	Déroulement chronologique de l'étude
Figure 4	Méthodologie utilisée pour le recueil de données
Figure 5	Répartition du pourcentage de patients par nombre de conseil(s)
Figure 6	Provenance des patients
Figure 7	Répartition des patients par pathologie
Figure 8	Principaux résultats de l'étude
Figure 9	Résultats relatifs aux problèmes de stratégie thérapeutique non optimale
Figure 10	Répartition des effets indésirables rencontrés au cours de l'étude
Figure 11	Résultats relatifs aux problèmes d'effets indésirables
Figure 12	Résultats relatifs aux problèmes multiples
Figure 13	Résultats relatifs aux problèmes de sous-dosage
Figure 14	Résultats relatifs aux problèmes d'indication non traitée
Figure 15	Résultats relatifs aux problèmes de médicament non indiqué
Figure 16	Résultats relatifs aux problèmes de voie / administration inappropriée
Figure 17	Résultats relatifs au problème de surdosage
Figure 18	Résultats relatifs au problème de contre-indication
Figure 19	Résultats relatifs au problème de monitorage à suivre

Tableau 1	Comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques (tout
	diagnostic confondu)
Tableau 2	Comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques pour les
	patients souffrant de schizophrénie
Tableau 3	Comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques pour les
	patients souffrant de trouble bipolaire

I. Introduction

A. Généralités en psychiatrie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on regroupe sous le terme de troubles mentaux « une combinaison de pensées, d'émotions, de comportements et de rapports avec autrui anormaux » (1). Actuellement, deux classifications internationales sont utilisées :

- Classification des maladies de l'OMS (10^{ème} version)
- Diagnostic Statistical Manuel (DSM) (5^{ème} version)

Multiples et variés, ils regroupent principalement la schizophrénie, les troubles bipolaires, les troubles dépressifs, les troubles anxieux, les troubles addictifs, les troubles du comportement alimentaire (2).

Seront abordés ici la schizophrénie, les troubles bipolaires et la dépression.

1. Schizophrénie

La schizophrénie (3) (4) (5) (6) (7) (8) est une psychose chronique caractérisée par des symptômes très hétérogènes :

- <u>symptômes positifs ou productifs</u>: hallucinations sensorielles, persécutions, bouffées délirantes,...
- symptômes négatifs : désinvestissement, isolement, appauvrissement émotionnel,...
- <u>désorganisation</u> émotionnelle, comportementale, de la pensée et de la parole : contradictions, incohérences

On distingue ainsi différentes formes de schizophrénie en fonction de la prédominance de tel ou tel symptôme. Les principales formes (9) sont les suivantes :

- <u>paranoïde</u>: forme la plus répandue qui se manifeste par des sentiments de méfiance extrême sans justification
- hébéphrénique : désorganisation complète de la pensée (confusion, discours incohérent)
- <u>catatonique</u> : atteinte de la psychomotricité (rigidité musculaire, mouvements involontaires,...)
- <u>résiduelle</u> : prédominance des symptômes négatifs (manque d'initiative, apathie,...)

A noter qu'il existe une schizophrénie de type indifférencié pour laquelle aucun symptôme ne prédomine.

Quelle que soit la forme de schizophrénie, il existe quatre phases au cours de la maladie :

- phase prodromique (2 à 5 ans)
- phase aigüe, autrement dit la période de crise
- <u>phase de stabilisation (3-6 mois)</u>: le patient est sorti de sa crise mais n'est pas encore complètement stabilisé
- <u>phase de stabilité</u>, le but étant ici de prévenir les rechutes et d'apporter la meilleure qualité de vie possible au patient

Elle concerne environ 1% de la population, se développe essentiellement entre 15 et 25 ans et touche autant les hommes que les femmes. Le diagnostic repose sur l'examen clinique : présence des symptômes de façon permanente depuis au moins 6 mois.

2. Trouble bipolaire

Le trouble bipolaire (10) (11) (12) (13) ou psychose maniaco-dépressive est un trouble de l'humeur chronique caractérisé par l'alternance d'épisodes d'excitation (= maniaques, au moins quatre jours consécutifs) et de dépression, entrecoupés d'épisodes d'euthymie. Au moins trois symptômes parmi l'hyperactivité, les difficultés de concentration, la réduction du besoin de sommeil, l'hyper sociabilité, l'hypersexualité, les achats inconsidérés doivent être présents pour parler d'épisode maniaque. Les symptômes dépressifs sont la tristesse, le ralentissement, la culpabilité, les idées suicidaires, etc. Le diagnostic, souvent tardif, repose sur la présence d'au moins un épisode dépressif et un épisode maniaque. Il concerne environ 1 à 2% de la population.

Selon le DSM 5, il existe trois catégories de troubles bipolaires :

- type I : présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte
- type II : un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et au moins un épisode d'hypomanie (état maniaque sans symptômes psychotiques)
- trouble bipolaire non spécifié

3. Episode dépressif majeur

L'épisode dépressif majeur (14) (15) (16) (17) se manifeste par un désintérêt, la tristesse, le repli sur soi, la fatigue, la diminution de l'estime de soi, les idées suicidaires. L'humeur négative varie très peu d'un jour à l'autre. Le diagnostic repose sur l'association de plusieurs symptômes, présents toute la journée et tous les jours, pendant au moins deux semaines. En fonction de la nature, la sévérité et la durée des symptômes, on distingue les épisodes dépressifs légers, modérés, sévères et les troubles récurrents. Ils concernent environ 8% de la population, les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes.

L'origine des trois troubles mentaux cités reste inconnue, cependant il est admis que l'association d'une composante génétique et d'une composante environnementale (stress, consommation de cannabis, ...) crée un terrain vulnérable favorisant leur apparition. Leur prise en charge est pluridisciplinaire et associe médicaments, psychothérapies et mesures sociales. Elle impose un suivi très régulier du patient. Son objectif est l'amélioration de la qualité de vie des patients par diminution des symptômes [3-17].

B. Traitements psychotropes et correcteurs

Le traitement médicamenteux des troubles mentaux se base sur l'utilisation de médicaments psychotropes. Un psychotrope est « un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique » (18). En cas de troubles psychiques, il existe des anomalies au sein des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine,...) modifiant ainsi l'activité cérébrale. Les médicaments psychotropes, en se fixant sur divers récepteurs neuronaux, améliorent voire rétablissent le bon fonctionnement neuronal (18). Les médicaments psychotropes rassemblent :

- Les neuroleptiques ou antipsychotiques
- Les antidépresseurs
- Les normo thymiques (régulateurs de l'humeur) ou thymorégulateurs
- Les anxiolytiques (tranquillisants)
- Les hypnotiques (somnifères)

Ces molécules, souvent associées entre elles, nécessitent un suivi et une réévaluation régulière afin d'adapter le traitement à l'évolution de la pathologie ainsi qu'aux éventuels effets indésirables rencontrés (18). Il est essentiel que le patient soit observant et pour cela, qu'il soit informé de sa pathologie et de l'importance de son traitement.

1. Les neuroleptiques

Le premier neuroleptique découvert fut la Chlorpromazine (1952). Utilisés pour traiter les psychoses, ces médicaments (18) (19) (20) n'entrainent aucune dépendance psychique. Leur cible d'action est le système dopaminergique, constitué de quatre voies : méso limbique, méso corticale, tubéro-infundibulaire et nigrostriée. La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans diverses fonctions : perception, contrôle de la motivation, régulation de la vie émotionnelle, contrôle de la motricité, inhibition de la sécrétion de prolactine, ... Ce système dopaminergique est perturbé chez les patients psychotiques.

Tous les neuroleptiques bloquent (partiellement (Aripiprazole (Abilify®)) ou totalement) les récepteurs dopaminergiques D2. Au niveau méso limbique, ce blocage entraine une diminution des symptômes productifs (effet recherché). En revanche, au niveau des trois autres voies dopaminergiques, le blocage D2 génère des effets indésirables :

- <u>Voie méso corticale</u> : effet délétère sur les symptômes négatifs et l'état d'indifférence rencontré en cas de schizophrénie
- <u>Voie tubéro-infundibulaire</u> : hyperprolactinémie
- <u>Voie nigrostriée</u>: symptômes extrapyramidaux (dyskinésies, akathisie, syndrome parkinsonien,...)

En plus de cette action anti-D2, chaque antipsychotique possède un profil d'action spécifique sur d'autres récepteurs cérébraux (à l'acétylcholine, à l'histamine, alpha-1 adrénergique,...), complétant son effet antipsychotique et modifiant son profil d'effets indésirables :

- <u>Sédation</u> par antagonisme des récepteurs histaminergiques H1
- <u>Troubles neuro-végétatifs</u> dus aux effets anti cholinergiques : hypo salivation, constipation, rétention urinaire,...
- <u>Troubles cardiovasculaires</u> telle que l'hypotension orthostatique par blocage des récepteurs adrénergiques
- <u>Troubles endocriniens</u>: diabète, dyslipidémie, prise de poids, ...
- Photosensibilisation,.....

Les effets indésirables suite à la prise de neuroleptiques sont lourds, fréquents mais dépendent beaucoup de la posologie et sont très variables d'un patient à un autre. Il existe, pour certains d'entre eux (constipation, troubles neurologiques,...), des médicaments correcteurs.

On distingue deux générations d'antipsychotiques :

- <u>Première génération = neuroleptiques typiques</u> (Haloperidol (Haldol®), Cyamemazine (Tercian®),...)

Ils ont des propriétés anti hallucinatoire, anti délirante, sédative, désinhibitrice. Ils sont essentiellement efficaces sur les symptômes positifs et présentent de nombreux effets indésirables dont les dyskinésies (20), très invalidantes et graves.

- <u>Deuxième génération = neuroleptiques atypiques (Olanzapine (Zyprexa®), Quetiapine (Xeroquel®),...)</u>

Ils agissent sur les symptômes productifs et sont en plus actifs sur les symptômes négatifs et la cognition. Bien que présentant certains effets secondaires (prise de poids, troubles métaboliques,...), ils présentent moins d'effets indésirables neurologiques que ceux de 1^{ère} génération.

Les neuroleptiques s'utilisent par voie orale ou injectable (effet immédiat ou effet prolongé) et la réponse au traitement apparait en deux à six semaines.

2. Les antidépresseurs

Ces molécules (18) (21) sont utilisées pour traiter les dépressions caractérisées et doivent être

utilisées sur du long terme (6-8 mois voire plus). Elles peuvent également être employées

pour traiter les attaques de panique, les troubles obsessionnels compulsifs,...

Les médicaments les plus couramment utilisés sont :

Les antidépresseurs de première génération = tricycliques ou imipraminiques

(Amitriptyline (Laroxyl®), Clomipramine (Anafranil®),...), au mécanisme d'action

complexe

Les antidépresseurs de deuxième génération = nouveaux antidépresseurs = inhibiteurs

sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) (Escitalopram (Seroplex®), Fluoxetine

(Prozac®),...) et inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

(ISRSNa) (Venlafaxine (Effexor®), Milnacipran (Ixel®)), mieux tolérés que ceux de 1ère

génération.

Il existe d'autres classes d'antidépresseurs tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase

(Moclobemide (Moclamide®) et Iproniazide (Marsilid®)) et les molécules classées « autres »

(Mirtazapine (Norset®), Agomelatine (Valdoxan®),...).

Le délai d'action est de deux à trois semaines. Les principaux effets indésirables, de survenue

précoce, sont d'ordre:

Somatique: hypo salivation, constipation ou diarrhée, rétention urinaire, insomnie ou

somnolence...

<u>Cardiovasculaire</u>: hypotension, troubles du rythme,...

Psychique : virage maniaque, anxiété,...

Autres: prise de poids, troubles sexuels,...

19

3. Les normo thymiques

Il s'agit d'un groupe très hétérogène de molécules dont les principales sont les suivantes : le Lithium (Teralithe®), certains antiépileptiques tels que le Divalproate de Sodium (Depakote®), le Valpromide (Depamide®), la Carbamazepine (Tegretol®), la Lamotrigine (Lamictal®)... et certains antipsychotiques de 2ème génération : Olanzapine (Zyprexa®), Risperidone (Risperdal®), Aripiprazole (Abilify®).... Les indications sont variables selon les molécules :

- traitement curatif des accès maniaques et prévention des rechutes du trouble bipolaire pour le Lithium (Teralithe®), la Carbamazepine (Tegretol®), l'Olanzapine (Zyprexa®), les sels de l'acide valproïque (Depamide® et Depakote®)
- <u>traitement curatif des accès maniaques</u> pour la Risperidone (Risperdal®)
- <u>prévention des épisodes dépressifs</u> pour la Lamotrigine (Lamictal®)

Les principaux effets indésirables sont la prise de poids, les somnolences, céphalées, tremblements, troubles cutanés (11) (18) (22).

4. Les anxiolytiques

Ces molécules, représentées principalement par les benzodiazépines (Oxazepam (Seresta®), Alprazolam (Xanax®),...), sont utilisées uniquement comme traitement symptomatique de l'anxiété. Elles sont très bien tolérées mais leur prescription doit être limitée à 12 semaines et réévaluée. L'arrêt doit être progressif en raison du phénomène de dépendance qu'elles engendrent (18).

5. Les hypnotiques

Les benzodiazépines (Loprazolam (Havlane®), Lormetazepam (Noctamide®),...) et leurs apparentés (Zolpidem (Stilnox®), Zopiclone (Imovane®)) représentent là encore la principale famille d'hypnotiques. Pour les mêmes raisons que les anxiolytiques, leur prescription doit être limitée à 4 semaines et réévaluée (18).

6. Les correcteurs

Ces molécules sont destinées à corriger les effets indésirables principaux des psychotropes :

- Les antiparkinsoniens (ex : Tropatepine (Lepticur®), le Trihexyphenidyle (Parkinane®)) corrigent les dyskinésies, tremblements
- L'Heptaminol (Heptamyl®) corrige les hypotensions
- Les laxatifs traitent la constipation
- Sulfarlem®, Artisial® et Aequasyal® traitent les sécheresses buccales
- Les collyres (ex : Refresh®) traitent les sécheresses oculaires.

Leur prescription doit être momentanée et régulièrement réévaluée en raison des nombreux effets indésirables qu'ils engendrent, notamment les effets anti cholinergiques des correcteurs antiparkinsoniens : constipation, sécheresse buccale, troubles cognitifs. Ils sont parfois prescrits à tort alors que d'autres solutions existent : diminuer les posologies d'antipsychotiques voire changer de molécule, se lever doucement pour éviter les hypotensions orthostatiques, boire et manger équilibré pour limiter les problèmes de constipation,.... (18)

C. Recommandations de prise en charge médicamenteuse

Il existe des recommandations nationales et internationales de prise en charge thérapeutique des différents troubles psychiatriques. Seront détaillés ici les traitements chroniques dont le but est de prévenir les épisodes de rechutes, la population de notre étude étant des patients stabilisés.

NB : Les traitements médicamenteux ne constituent qu'un volet de la prise en charge des sujets psychotiques.

1. Schizophrénie

La monothérapie est la règle, notamment une fois la phase aigüe passée. Les associations de neuroleptiques doivent rester exceptionnelles et sur de courtes périodes. En effet, elles n'apportent pas de bénéfices supplémentaires et génèrent des risques d'interactions et d'additions d'effets indésirables. Le choix de la molécule s'oriente plutôt vers les antipsychotiques de 2ème génération, efficaces sur les symptômes positifs et négatifs et présentant moins d'effets indésirables de type extrapyramidaux. Cependant, il n'existe pas de consensus formel quant au choix de telle ou telle molécule plutôt qu'une autre car ce choix se fait en tenant compte du profil d'effets indésirables de chaque neuroleptique et du profil patient (comorbidités et antécédents). La dose minimale efficace doit être recherchée. La durée de traitement est de 1 à 2 an(s) après un épisode psychotique, 2 à 5 ans après une rechute et plus de 5 ans (voire à vie) en cas d'épisodes multiples. En cas de réponse insuffisante après 6 semaines de traitement, il faut modifier la posologie ou changer de molécule. Ces derniers doivent également être effectués en cas d'apparition d'effets indésirables (3) (4) (6).

2. Troubles bipolaires

L'instauration d'un traitement préventif des rechutes ne concerne pas tous les patients souffrant de trouble bipolaire. Les recommandations relatives au moment d'instauration sont mentionnées dans la figure ci-dessous.

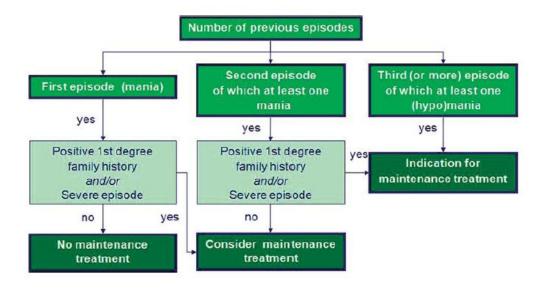


Figure 1 : Algorithme des indications de traitement préventif dans les troubles bipolaires (11)

Les recommandations sont moins codifiées en ce qui concerne la nature (monothérapie ou association) et le choix de la / des molécule(s). En pratique, il s'agit souvent d'une monothérapie en premier lieu puis d'une association de molécules ou d'un switch en cas de symptômes persistants (tableau ci-dessous ; PA = Preventive Agent = traitement préventif des rechutes).

Table I. Classifying maintenance treatment success and therapeutic consequences derived from it (modified from Murru et al. 2011).

Reduction pre/post number of episodes	Response	Category description	Subsequent therapeutic step
100%	Excellent	No relapse/ recurrences, no residual symptoms	Continue therapy with PA
>50%	Good	Objective improvement in terms of number of new episodes/ severity of symptoms. Excellent improvement in a cluster of symptoms (i.e., sleep, anxiety, impulsivity)	Continue therapy. Consider combination therapy
< 50%	Partial	Less clear improvement in the patient's course, partial or no improvement in a cluster of symptoms	Consider combination therapy Consider switch to new PA
<10%	Lack	No appreciable changes in the course of illness with respect to previous history	Switch to new PA

Figure 2 : Recommandations thérapeutiques pour le choix du traitement préventif des troubles bipolaires (11)

Le choix de la molécule dépend du type de troubles bipolaires (prédominance maniaque ou dépressive), des antécédents thérapeutiques, du nombre et de la sévérité des épisodes, des effets indésirables et de la présence ou non de symptômes psychotiques.

Comme cité précédemment, diverses classes de molécules ont une indication dans les troubles bipolaires : le Lithium (Teralithe®), certains antiépileptiques, certains antipsychotiques de $2^{\text{ème}}$ génération. Le lithium (Teralithe®) reste cependant le « gold standard » car il prévient les épisodes dépressifs et les épisodes maniaques. Les antiépileptiques tels que la Lamotrigine (Lamictal®) ou la Carbamazépine (Tegretol®) sont plutôt utilisés en dernière intention et en association. Le patient doit être traité pendant au moins 2 ans après une phase aigüe et au moins 5 ans si le risque de rechute est élevé (10) (11) (12).

3. Episodes dépressifs majeurs (= caractérisés)

Le recours à un antidépresseur doit être réservé au traitement (phase aigüe et phase de maintenance) des épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée à sévère. La monothérapie doit être privilégiée. Pour la phase de maintenance, l'idéal est d'utiliser la molécule ayant permis d'obtenir la rémission des symptômes, avec les mêmes posologies. Sachant que pour les patients suivis en ambulatoire, tous les antidépresseurs ont sensiblement la même efficacité (16) (21), le choix s'effectue en fonction du profil d'effets indésirables, des risques d'interactions, de la réponse antérieure aux antidépresseurs et des effets latéraux (sédation ou stimulation). Classiquement, les molécules utilisées en 1ère intention sont les ISRS, les ISRSNa et les molécules ayant un mécanisme d'action spécifique, exemple Mirtazapine (Norset®). Viennent ensuite les imipraminiques (qui ont l'inconvénient de posséder des propriétés anti cholinergiques). Les inhibiteurs de la monoamine oxydase : Moclobemide (Moclamide®) et Iproniazide (Marsilid®) doivent être utilisés en dernier recours en raison de leur fort potentiel d'effets indésirables et d'interactions (risque de réactions hypertensives graves lors de consommations d'aliments riches en tyramine et tryptophane tels que le fromage fermenté, la viande faisandée, le café en excès et de syndrome sérotoninergique lors d'associations avec les ISRS, certains imipraminiques,...).

Il n'existe pas de recommandations sur la durée du traitement préventif des rechutes. En pratique, ce traitement est maintenu tant que le risque de rechutes est présent (peut être maintenu à vie). Lorsqu'un arrêt est envisagé, il doit être progressif. Pour les traitements de moins d'un an, l'arrêt s'effectue en quelques semaines, et en quelques mois pour les traitements de plus d'un an (14) (15) (16) (21).

D. Organisation des soins psychiatriques en France

Depuis la loi du 31 Décembre 1970, l'organisation des soins psychiatriques a été repensée et sectorisée. La sectorisation « désigne l'organisation administrative gérant la maladie mentale et la répartition des structures de soins de santé mentale » (23). Un secteur correspond à « une aire géographique, tenant compte des conditions démographiques, à l'intérieur de laquelle est organisée la distribution des soins psychiatriques aux malades qui en ont besoin » (23). Ces secteurs rassemblent des équipes médicales et paramédicales afin d'optimiser la prise en charge du patient. Au sein de ces secteurs se distinguent les structures hospitalières des structures extrahospitalières.

Ces dernières assurent la prise en charge ambulatoire des malades stabilisés et permettent ainsi de désengorger les hôpitaux. L'hospitalisation à temps complet est désormais réservée aux prises en charge aigues de malades en crise. Il existe différents types de structures extrahospitalières dont les hôpitaux de jour (HDJ), les Centres Médico-Psychologiques (CMP), les Centres d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP) et les centres de réhabilitation psychosociale. Cette organisation relève du secteur public. Il existe en parallèle le secteur privé qui renvoie aux cliniques et cabinets médicaux (23) (24) (25).

1. Hôpitaux de jour (HDJ)

Ils proposent aux patients des soins médicaux polyvalents allant de la simple surveillance aux actes thérapeutiques. Le patient peut également s'y rendre pour réaliser des activités variées telles que des activités culturelles, de l'ergothérapie, ... Le temps passé va de quelques heures à une journée complète. Il s'agit d'une vraie alliance entre les soins et l'intégration sociale (23) (24) (25).

2. Centres Médico-Psychologiques (CMP)

Il s'agit de « structures implantées en dehors de l'hôpital où s'organisent dans la journée l'accueil et les soins ne nécessitant pas d'hospitalisation tels que les consultations, les soins ambulatoires ainsi que les actions de prévention et de suivi au domicile des patients » (25).

3. Centres d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP)

Ils sont souvent couplés à l'activité d'un CMP et « visent à maintenir ou favoriser une existence autonome par des actions de soutien ou de thérapie de groupe » (23). Les CATTP proposent par exemple des ateliers relaxation, écriture, groupe de parole, des sorties,.... (24)

4. Centres de réhabilitation psychosociale

On entend par réhabilitation psychosociale « l'ensemble des actions mises en œuvre auprès des personnes souffrant de troubles psychiques au sein d'un processus visant à favoriser leur autonomie et leur indépendance dans la communauté » (26). Elle s'adresse aux patients souffrant de pathologies psychiques stabilisées et fait appel à différents outils (remédiation cognitive, éducation thérapeutique, évaluation pluridisciplinaire,...) afin de développer les compétences des patients, réduire leurs symptômes et faciliter leur insertion sociale. Les soins, proposés par des équipes pluridisciplinaires (psychiatres, psychologues, ...) s'organisent au sein de centres de réhabilitation. Actuellement, il existe une quarantaine de centres en France dont six référents à Bordeaux, Limoges, Clermont-Ferrand, Saint Etienne, Lyon et Grenoble (27) (28). Sur les 724 patients (primo entrant depuis janvier 2016), la répartition selon les centres est la suivante : 68% à Lyon, 17% à Grenoble et 15% à Saint-Etienne. Les centres de Bordeaux, Clermont-Ferrand et Limoges venant de rejoindre Lyon, Grenoble et Saint Etienne, il n'y a pas encore de patients enregistrés dans la cohorte. Ces six centres référents constituent l'Association Francophone de Remédiation Cognitive (29).

Le centre référent de réhabilitation psychosociale de Lyon a été créé en Septembre 2010 et est dirigé par le professeur (Pr) N. Franck. Il accueille tous les adultes de la Région Rhône-Alpes, suivis par un psychiatre du secteur public ou privé, et qui nécessitent une prise en charge de réhabilitation ou une évaluation multidisciplinaire (30). Au cours de certaines consultations, les psychiatres de ce centre peuvent être amenés à proposer au psychiatre en charge du patient des conseils thérapeutiques.

Un conseil thérapeutique correspond à la suggestion (en regard des recommandations officielles), de modifications concernant le traitement d'un patient à son psychiatre, dans le but d'améliorer l'état de santé du patient. Il s'agit d'optimisation thérapeutique, dans l'intérêt du patient.

De nombreuses études (31) (32) (33) existent sur l'optimisation thérapeutique et la prescription médicamenteuse inappropriée chez le sujet âgé mais à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur l'évaluation des conseils thérapeutiques en psychiatrie, de surcroît chez l'adulte jeune.

Ainsi, l'objectif de ce travail était d'analyser les bénéfices des conseils thérapeutiques donnés aux prescripteurs des patients reçus au centre référent de Lyon.

Pour cela, nous avons:

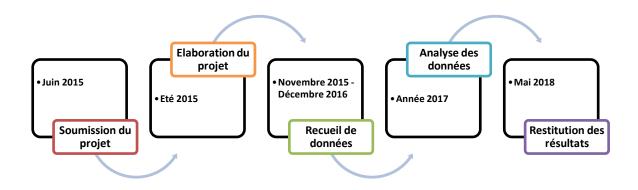
- o réalisé un **état des lieux des pratiques** des psychiatres du centre référent de Lyon : problèmes rencontrés sur les prescriptions et conseils thérapeutiques formulés en réponse (évaluation quantitative et qualitative)
- évalué la prise en compte par les psychiatres traitants des conseils formulés par les psychiatres du centre référent
- o identifié les **bénéfices pour le patient**, prouvant l'intérêt de l'émission d'avis thérapeutiques par les centres référents (amélioration de la prise en charge du patient).

II. Matériel & Méthode

A. Contexte

Cette étude mono centrique a été menée au Centre Hospitalier Le Vinatier BRON 69 500, sous forme d'un audit par observation rétrospective de dossiers patient informatisés (logiciel CortexteNet V2.6, société Capcir).

Le déroulement chronologique de l'étude est illustré sur la figure 3 :



Le projet a été soumis par le Pr Nicolas Franck (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, chef du centre référent de réhabilitation de Lyon). L'élaboration du projet a été discutée avec le Pr Nicolas Franck, le Docteur (Dr) Rachel Megard (pharmacien praticien hospitalier chef de service) et le Dr Bertrand Clerc (pharmacien praticien hospitalier). Les données ont été recueillies par une interne et un externe en pharmacie, Jérémy Mangavelle. L'analyse des données a impliqué les mêmes professionnels et le Dr Fabien Joubert, médecin responsable du Département d'Information Médicale (DIM), du Centre Hospitalier Le Vinatier.

B. Dossier patient - logiciel CortexteNet V2.6

Les données ont été recueillies à partir du logiciel CortexteNet V2.6, société Capcir. La page d'accueil se compose de différentes rubriques :

- Dossier patient
- Unités de soins
- Statistiques
- Analyse pharmaceutique
- Préférences

La rubrique qui a permis le recueil de données est celle du dossier patient, elle-même composée de plusieurs sous catégories dont une relative aux observations médicales et para médicales. Ces observations sont rattachées aux différents séjours du patient : temps plein, centre référent de réhabilitation de Lyon, ...

Les conseils thérapeutiques ont été recherchés au sein des observations psychiatriques relatives aux séjours au centre référent.

L'ensemble des observations psychiatriques, tout séjour confondu (centre référent, temps plein, ...), a ensuite été consulté afin de savoir si le conseil proposé par le médecin du centre de référence avait été suivi.

C. Critères d'inclusion

L'ensemble des patients pris en charge au centre référent lyonnais depuis son ouverture (Septembre 2010) jusqu'à fin 2014 a été inclus :

- tout âge
- toute pathologie psychiatrique
- toute provenance (foyer, famille, secteur,)

La cohorte a été fournie par le secrétariat du centre référent lyonnais en Septembre 2015 sous forme d'un fichier Excel qui contenait les informations suivantes :

- Nom et prénom
- Sexe
- Ville de résidence
- Provenance
- Service ou thérapeute de référence
- Diagnostic principal
- Date de la 1^{ère} consultation
- Orientation ou indication
- Suivi proposé au patient

Ce fichier de base a été intitulé « population totale ».

Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée pour la cohorte des patients du centre référent de réhabilitation psychosociale de Lyon (n° 2035126 v 0).

D. Recueil des données

Le recueil des données s'est effectué au moyen d'une grille de recueil (annexe I).

1. Identification des patients avec conseil(s) thérapeutique(s)

La première partie du travail a consisté à trier les patients en « patients avec au moins un conseil thérapeutique tracé » et « patients pour lesquels aucun conseil thérapeutique n'a été retrouvé ». La recherche de ces éventuels conseils s'est faite par la lecture, pour chaque patient, de l'ensemble des observations psychiatriques faites par les psychiatres du centre référent lyonnais.

Deux nouveaux items ont ainsi été ajoutés à la cohorte initiale fournie par le centre référent :

- Conseil(s) thérapeutique(s) tracé(s) :
 - o Oui
 - o Non
 - o Non applicable (NA): patients non retrouvés dans CortexteNet
- Enoncé du / des conseil(s) tracé(s)

Pour faciliter la lecture des données, une distinction a été mise en place pour chaque patient :

- Conseil(s) thérapeutique(s) tracé(s)
- Aucun conseil thérapeutique tracé
- Patients non retrouvés dans CortexteNet

Ainsi, les patients pour lesquels aucun conseil tracé n'a été retrouvé et ceux classés NA ont été exclus.

2. Epidémiologie des patients avec conseil(s) thérapeutique(s)

•	Nom et prénom		
•	Age		
•	Sexe		
•	Lieu de résidence à partir duquel est défini un profil rural ou urbain (urbain renvoie à un lieu de plus de 2000 habitants (donnée de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques))		
•	Provenance, c'est-à-dire la personne ou structure ayant adressé le patient au centre référent lyonnais : foyer, famille, soins privés, soins de secteur, autre, inconnue		
•	Diagnostic principal selon le codage Classification Internationale des Maladies (CIM) X (34). Pour limiter le nombre de catégories de diagnostics, ceux-ci ont été regroupés en :		
	o Schizophrénie		
	o Trouble bipolaire		
	o Dépression		
	o Multiples : dès lors que deux codages CIM-X existaient pour le même patient		
	o Autres		

3. Analyse des conseils émis

Les conseils ont été codés sous forme d'une intervention en réponse à un problème en s'inspirant des deux tableaux explicatifs fournis par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (annexes II et III), utilisés lors de l'identification de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse au moment de l'analyse pharmaceutique des prescriptions avec les données cliniques du patient (35). Le problème de « stratégie thérapeutique non optimale » a été pensé suite aux données de l'étude et correspondait aux patients pour lesquels il existait une meilleure alternative au traitement en cours car les symptômes étaient insuffisamment contrôlés.

Lorsque plusieurs problèmes étaient présents, ils étaient codés en « problèmes multiples ». En revanche, lorsque plusieurs conseils existaient pour un même patient, chacun était codé (le travail portant sur l'analyse des conseils formulés, il ne paraissait pas judicieux de créer un item « conseils multiples »).

Lorsque la formulation du problème ne permettait pas de le coder, celui-ci était classé en « problème non renseigné ». Il en était de même pour les interventions classées « non renseignées ».

	Stratégie thérapeutique non optimale
	Effet indésirable (EI)
	Sous-dosage
	Surdosage
	Médicament non indiqué
Problèmes	Indication non traitée
	Voie / administration inappropriée
	Contre-indication (CI)
	Monitorage à suivre
	Multiples
	Non renseigné (NR)

	Substitution / Echange
	Arrêt d'un ou plusieurs médicament(s)
	Ajout d'un ou plusieurs médicament(s)
Interventions	Augmentation de posologie
	Diminution de posologie
	Suivi biologique
	NR

La classe du / des médicament(s) incriminé(s) ainsi que le nom du médecin à l'origine du conseil ont également été relevés. L'item « classes multiples » a été coché lorsque le conseil impliquait différentes classes thérapeutiques (par exemple un correcteur et un antipsychotique). En revanche, si le conseil portait sur deux antipsychotiques, seul l'item « antipsychotique » a été coché. L'item « classe non renseignée » a été coché lorsque la classe thérapeutique sur laquelle portait le conseil était indéfinissable (par exemple, « traitement psychotrope à revoir » : il pouvait s'agir d'un antipsychotique, d'un anxiolytique,....)

Pour évaluer la prise en compte du ou des conseils ainsi que le devenir du patient, l'ensemble des observations psychiatriques et prescriptions postérieures à la date de consultation au centre référent (avec émission de conseils) a été décortiqué :

- « conseils non pris en compte » :

- o prescriptions avant et après conseils thérapeutiques identiques OU
- o lorsque les observations des psychiatres mentionnaient explicitement une non prise en compte des conseils

- « prise en compte du conseil non renseignée » :

- o lorsque les prescriptions postérieures à la date de consultation au centre référent n'avaient pas été tracées OU
- lorsque dans les observations psychiatriques, aucun élément ne permettait de conclure explicitement à une prise en compte ou à une non prise en compte des conseils

- « conseils non bénéfiques » :

o lorsque les observations des psychiatres postérieures à la date de consultation au centre référent mentionnaient explicitement que l'état du patient était similaire à son état précédent

Remarque: une exception a été faite pour les arrêts de traitement pris en compte et pour lesquels l'état du patient est resté similaire: ceux-ci ont été considérés comme bénéfiques par absence d'aggravation, car le médicament arrêté était inutile

- <u>« bénéfices non renseignés »</u> :

o lorsqu'aucune donnée parmi les observations psychiatriques ne permettait de conclure à un bénéfice

Le codage des bénéfices en amélioration clinique, diminution des EI, absence d'aggravation et bénéfices multiples a été défini à partir des divers bénéfices formulés dans les observations psychiatriques.

Remarque : il n'y a pas eu de cas d'aggravation de l'état du patient suite à la prise en compte d'un conseil thérapeutique.

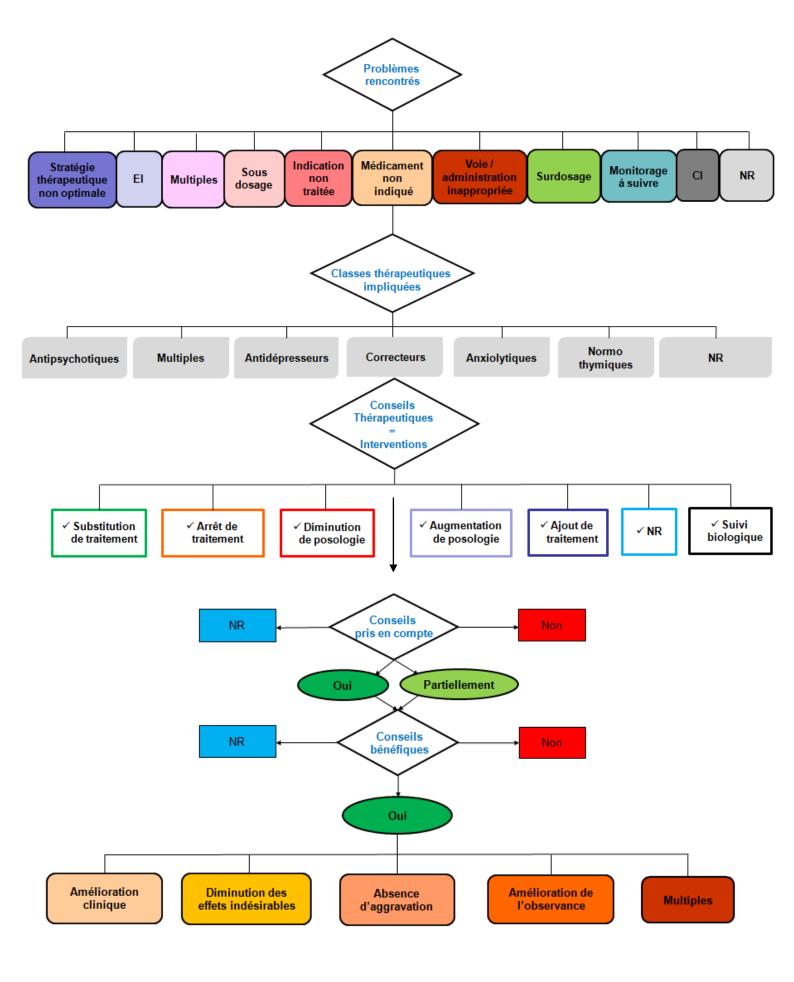


Figure 4 : Méthodologie utilisée pour le recueil de données

4. <u>Analyse globale des traitements : comparaison des prescriptions avant</u> et après conseils thérapeutiques

Il s'agissait ici de comparer les traitements qu'avaient l'ensemble des patients avant et après conseil(s) thérapeutique(s). Une première analyse a été faite sur l'ensemble des prescriptions exploitables (tout diagnostic confondu) grâce aux variables suivantes :

- Nombre moyen de médicaments, toutes classes thérapeutiques confondues, par prescription
- Nombre moyen de médicaments, par classe thérapeutique, par prescription
- Médiane, minimum et maximum
- Nombre de patients polymédiqués (au moins 5 médicaments) (36)

Une seconde analyse a été faite par pathologie (schizophrénie, troubles bipolaires et dépressifs), avec les mêmes variables, à l'exception des médianes, minimum et maximum.

Les variables étudiées étaient le nombre moyen de médicaments par patient, la répartition des classes médicamenteuses et le nombre de patients polymédiqués.

L'objectif était de mettre en évidence une tendance à la diminution ou à l'augmentation de certaines classes médicamenteuses ou du nombre moyen de médicaments.

E. Analyse statistique

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel EXCEL 2007. Les intervalles de confiance ont été calculés pour les proportions principales. Le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon a été utilisé pour analyser et comparer le nombre moyen de traitements avant et après conseil thérapeutique (données appariées). Le test de Mc Nemar a quant à lui été utilisé pour comparer des proportions de patients avant et après conseils. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05 pour l'ensemble des statistiques.

III. Résultats

A. Epidémiologie

1. Population totale

L'ensemble des dossiers des patients suivis au centre référent lyonnais depuis son ouverture (Septembre 2010) jusqu'à fin 2014 a été analysé soit **601 dossiers**. Parmi ces patients, 395 (**65.7%**; Intervalle de Confiance (IC) 95% [61.9%: 69.5%]) étaient des **hommes**, 206 (**34.3%**; IC 95% [30.5%; 38.1%]) des **femmes**.

2. Patients avec conseils thérapeutiques

a) Nombre de conseils

Cinquante patients (8.3%; IC 95% [6.1 %; 10.5 %]) ont bénéficié d'au moins un conseil thérapeutique.

Soixante-six conseils tracés ont été identifiés.

La majorité des patients (78%) n'a bénéficié que d'un seul conseil.

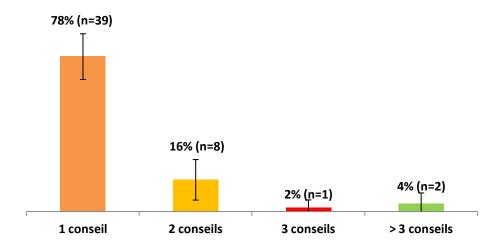


Figure 5 : Répartition du pourcentage de patients par nombre de conseil(s)

b) Sex ratio et âge

Parmi les 50 patients ayant bénéficié d'au moins un conseil thérapeutique, 30 (**60%**; IC 95% [46.4 %; 73.6 %]) étaient des **hommes**, 20 (**40%**; IC 95% [26.4 %: 53.6 %]) des **femmes**. La moyenne d'âge était de **37.1 ans** (écart-type = 10.5).

c) Lieu de vie

Quarante-cinq patients (90%; IC 95% [81.7 %: 98.3 %]) vivaient en zone urbaine, 5 (10%; IC 95% [1.7%; 18.3%]) en zone rurale.

d) Provenance

La majorité des patients du centre référent lyonnais ayant reçu au moins un conseil thérapeutique était adressée par les soins de secteur (public) (52%) et par les psychiatres privés (26%).

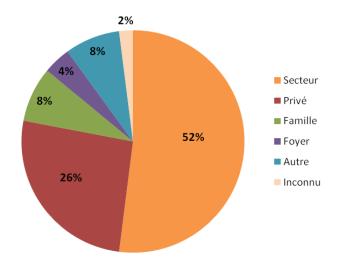


Figure 6: Provenance des patients

NB : Etaient considérées comme « autres » les provenances suivantes : Cap Emploi, Réseau Handicap Psychique, Union Nationale de Famille et Amis de personnes malades handicapées psychiques.

e) Diagnostic

La majorité des conseils formulés concernait des patients souffrant de schizophrénie (52%). Les diagnostics « autres » (28%) rassemblaient les patients aux diagnostics multiples, les patients souffrant de phobies sociales, de psychoses non organiques,...

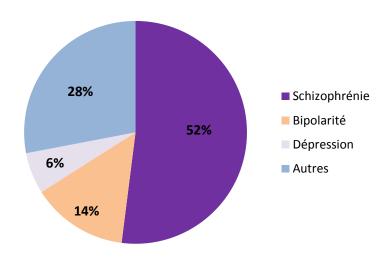


Figure 7 : Répartition des patients par pathologie

f) Profil patient type

Le profil patient type pour lequel le centre référent lyonnais émet des conseils thérapeutiques est donc un homme entre 35 et 40 ans souffrant de schizophrénie, vivant en zone urbaine et adressé par les soins de secteur.

B. Analyse des conseils formulés

1. Analyse globale

Dans 30.3% des cas, un conseil a été formulé car la stratégie thérapeutique n'était pas optimale. Comme énoncé précédemment, cela signifiait qu'il existait une meilleure alternative au traitement en cours car les symptômes cliniques étaient insuffisamment contrôlés. Le deuxième problème le plus fréquent était la présence d'effets indésirables. La balance bénéfices-risques était donc défavorable dans 28.8% des cas. Pour 13.6% des conseils, les patients rencontraient au moins deux problèmes associés (par exemple, médicament non indiqué et présence d'effets indésirables). Le sous-dosage représentait 7.6% des problèmes et l'absence de traitement pour une indication médicale valide 6.1% des cas. Les autres problèmes étaient plus anecdotiques : médicament non indiqué (4.5%), voie / administration inappropriée (3.1%), autres (surdosage (1.5%), monitorage à suivre (1.5%), contre-indication (1.5%), problème non renseigné (1.5%)).

La majorité des conseils portait sur les antipsychotiques (47%). Venaient ensuite les conseils portant sur des classes médicamenteuses multiples (21.2%) et ceux portant uniquement sur les antidépresseurs (12.1%). Les autres classes thérapeutiques (correcteurs, anxiolytiques, normo thymiques et les non renseignées) étaient beaucoup plus à la marge.

Les principaux conseils émis en réponse à ces problèmes étaient la substitution / l'échange d'un traitement (34.8% des cas), l'arrêt d'un traitement (30.3%) et la diminution de posologie (16.7% des cas). Les autres interventions étaient plus anecdotiques : augmentation de posologie (9.1%), ajout de traitement (4.5%), non renseignée (3.1%) et suivi thérapeutique (1.5%).

Dans 60.6% des cas, une trace de prise en compte totale du / des conseil(s) thérapeutique(s) émis par les psychiatres du centre référent lyonnais a été retrouvée. Dans 25.8% des cas, il n'a pas été possible d'identifier le devenir de l'intervention (manque d'informations). Au final, les situations de non prises en compte (7.6%) et de prise en compte partielle (6%) étaient à la marge. Lorsque les conseils thérapeutiques ont été suivis, ils se sont avérés bénéfiques pour les patients dans les trois quarts des cas. Dans 22.7% des cas, les bénéfices éventuels n'ont pas été renseignés. Finalement, seuls 2.3% de situations non bénéfiques ont été identifiés. Il s'agissait d'un patient pour lequel le conseil consistait en une augmentation de posologie de son antipsychotique. Bien qu'ayant doublé la dose, les symptômes sont restés similaires. Les principaux bénéfices obtenus étaient représentés par une amélioration clinique (48.5%) et une diminution des effets indésirables (36.4%).

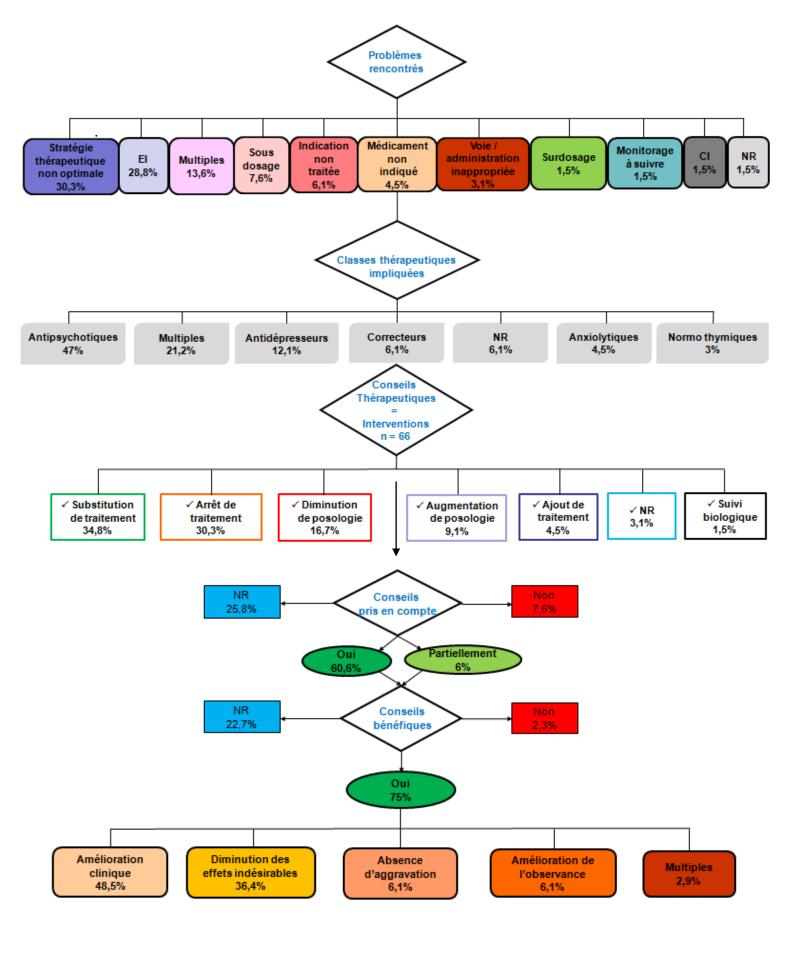


Figure 8 : Principaux résultats de l'étude

2. Analyse détaillée

Les résultats sont présentés par problème(s) rencontré(s). Pour chaque problème sont détaillés les conseils thérapeutiques formulés, les classes médicamenteuses concernées, leur prise en compte et les bénéfices éventuels tirés par les patients. Quelques exemples de cas concrets de chaque problème se trouvent en annexes.

Remarque : dans cette étude, les seuls correcteurs prescrits étaient des correcteurs anti cholinergiques.

a) Stratégie thérapeutique non optimale

Comme cité précédemment, dans 30.3% des cas, un conseil a été formulé car la stratégie thérapeutique n'était pas optimale. Le principal conseil thérapeutique formulé en réponse à ce problème était la substitution de traitement (75%). Les autres interventions proposées étaient l'arrêt d'une ou de plusieurs molécules (10%), les diminutions de posologie (5%), les augmentations de posologie (5%). Une intervention n'a pas pu être codée, il s'agissait de « revoir le traitement psychotrope ».

De façon globale (sans préjuger de la nature des conseils émis), les problèmes rencontrés portaient sur les antipsychotiques dans 45% des cas, les antidépresseurs dans 15% des cas, les anxiolytiques dans 10% des cas. Diverses classes médicamenteuses étaient concernées dans 25% des cas et la classe n'a pu être identifiée dans les 5% restants. Les conseils formulés ont été pris en compte dans 65% des cas, partiellement pris en compte dans 6.7% des cas. Dans 28.3% des cas, aucune trace de prise en compte ou non n'a été retrouvée. Les conseils suivis ont été bénéfiques dans 92.6% des cas avec une amélioration clinique (84.6% des cas) et une diminution des effets indésirables (15.4% des cas).

Les résultats détaillés par type de conseil sont présentés sur la figure 9.

<u>Remarque</u>: Quelques exemples de cas de stratégie thérapeutique non optimale se trouvent en annexe IV.

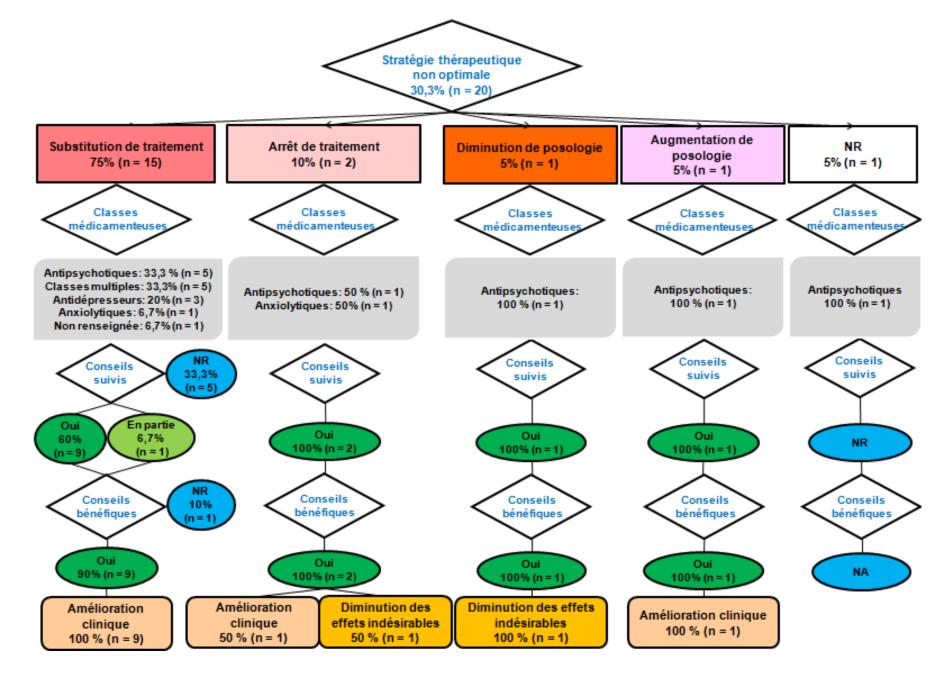


Figure 9 : Résultats relatifs aux problèmes de stratégie thérapeutique non optimale

b) Effets indésirables

La présence d'effets indésirables était le deuxième problème le plus fréquent (28.8%).

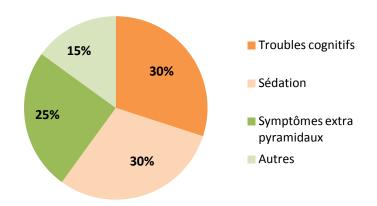


Figure 10 : Répartition des effets indésirables rencontrés au cours de l'étude

Une diminution de posologie était proposée dans 47.4% des cas, un arrêt de traitement dans 36.8% des cas et une substitution de traitement dans 15.8% des cas.

De façon globale (sans préjuger de la nature des conseils émis), les antipsychotiques étaient les médicaments responsables de ces effets indésirables dans 57.9% des cas, les correcteurs dans 15.8% des cas, les antidépresseurs et les anxiolytiques chacun dans 5.3% des cas. Plusieurs classes médicamenteuses étaient impliquées dans 10.5% des situations. La classe thérapeutique n'a pu être renseignée dans le cas restant. Les interventions ont été prises en considération dans 63.2% des cas, non prises en compte dans 10.5% des cas. Aucune trace de suivi ou non n'a été retrouvée pour le pourcentage restant (26.3%). Les conseils suivis se sont avérés bénéfiques pour les patients dans 75% des situations. Les bénéfices étaient une diminution des effets indésirables dans 88.9% des cas et une absence d'aggravation dans le cas restant.

Les résultats détaillés par type de conseil sont présentés sur la figure 11.

Remarque : Quelques exemples de cas d'effets indésirables se trouvent en annexe V.

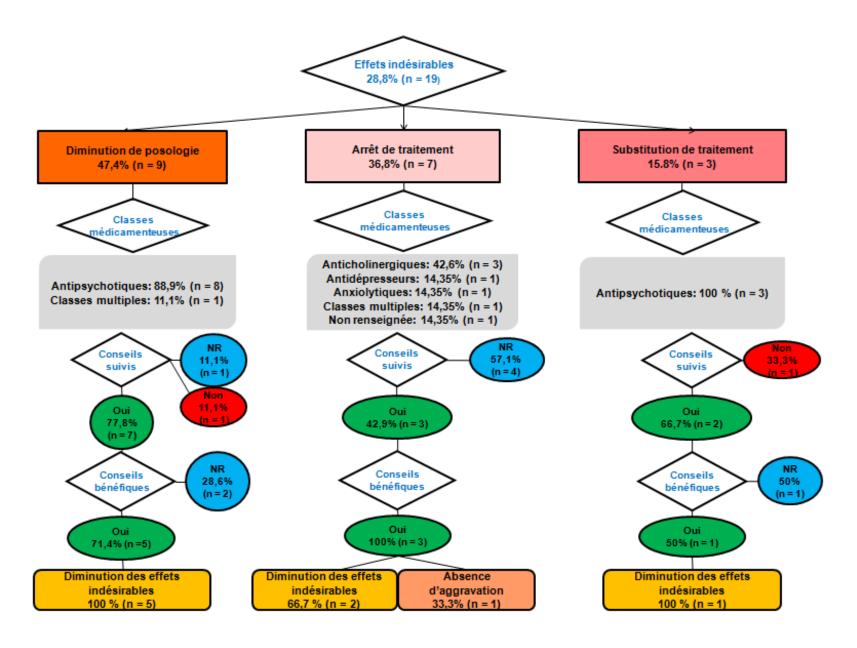


Figure 11 : Résultats relatifs aux problèmes d'effets indésirables

c) Problèmes multiples

Plusieurs problèmes associés ont été identifiés dans 13.6% des cas de conseils thérapeutiques.

Il s'agissait d'une combinaison médicament non indiqué et effets indésirables dans 88.9% des

cas et d'une association stratégie thérapeutique non optimale et effets indésirables dans 11.1%

des cas.

1) Médicament non indiqué et effets indésirables

Les principaux effets indésirables rencontrés étaient les troubles cognitifs (54.5% des effets

indésirables). Le conseil formulé en réponse à ces deux problèmes était un arrêt de traitement,

qui portait sur plusieurs classes médicamenteuses dans 87.5%. Dans le cas restant, la classe

thérapeutique n'était pas renseignée. Les arrêts de traitement ont été réalisés dans 37.5% des

cas, partiellement pris en compte dans 12.5% des cas, non pris en compte dans 25% des cas.

Le suivi ou non du conseil n'a pu être retrouvé dans les 25% restants. Lorsque les arrêts de

traitement ont été effectués, ils se sont avérés bénéfiques dans 25% des cas avec une

diminution des effets indésirables. Pour les 75% restants, il n'a pas été possible de retrouver

une trace dans le dossier patient de bénéfices ou de non bénéfices.

2) Stratégie thérapeutique non optimale et effets indésirables

La substitution de traitement était l'intervention formulée en réponse au problème de stratégie

thérapeutique non optimale associée à des effets indésirables (impatiences dans les jambes).

Elle concernait un traitement antidépresseur. Le conseil a été pris en compte et bénéfique : le

patient présentait une amélioration clinique et une diminution des effets indésirables.

Remarque : Quelques exemples de cas de problèmes multiples se trouvent en annexe VI.

47

(CC BY-NC-ND 2.0)

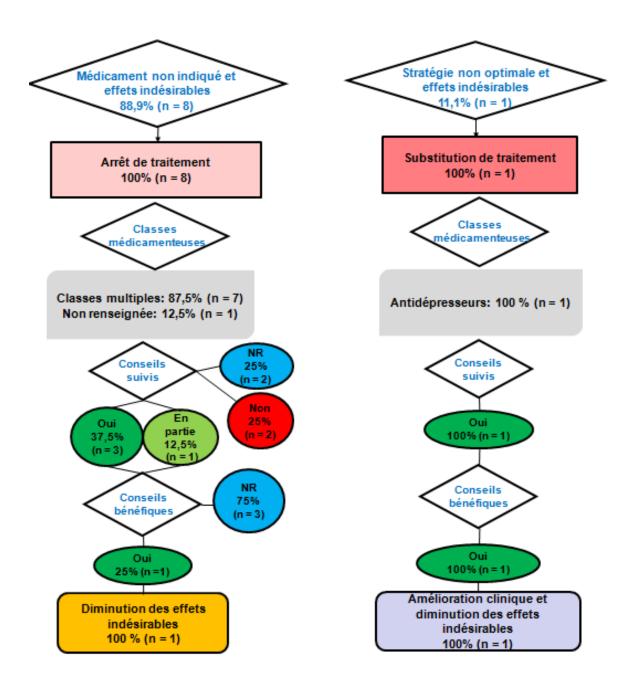


Figure 12 : Résultats relatifs aux problèmes multiples

d) Sous-dosage

Un problème de sous-dosage d'antipsychotiques (80%) et d'antidépresseurs (20%) a été identifié dans 7.6% des situations. Une augmentation de posologie a été proposée pour résoudre ce problème. Les doses ont effectivement été revues à la hausse dans 80% des cas, elles sont restées identiques dans 20% des cas. Les augmentations de posologies ont été bénéfiques pour le patient dans 50% des cas, permettant ainsi une amélioration clinique. Aucun bénéfice n'a été retrouvé dans 25% des cas. Pour le quart restant, il n'a pas été possible d'identifier si le patient avait ressenti un bénéfice ou non.

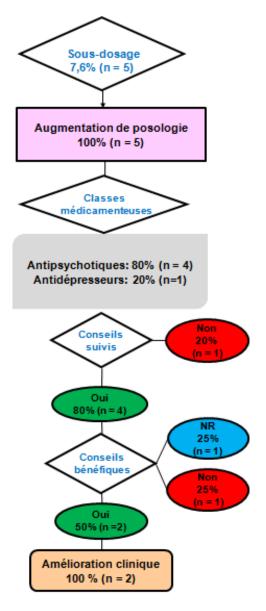


Figure 13 : Résultats relatifs aux problèmes de sous-dosage

Remarque : Les cas de sous-dosage sont détaillés en annexe VII.

e) Indication non traitée

La présence d'une indication non traitée était le problème rencontré dans 6.1% des cas. Les conseils émis à ce sujet étaient d'ajouter un traitement (75% des cas) ou de substituer le traitement en cours par un autre médicament (25% des cas). Il s'agissait d'ajouter un antipsychotique dans 66.7% des cas et un antidépresseur dans le cas restant. Le médicament à substituer était un antidépresseur. Les ajouts de traitement conseillés ont été pris en compte dans 66.7% des cas et toujours bénéfiques (amélioration clinique), non renseignés dans 33.3% des cas. La substitution de traitement conseillée a été suivie mais la présence ou non d'un bénéfice n'a pas été renseignée dans le dossier patient.

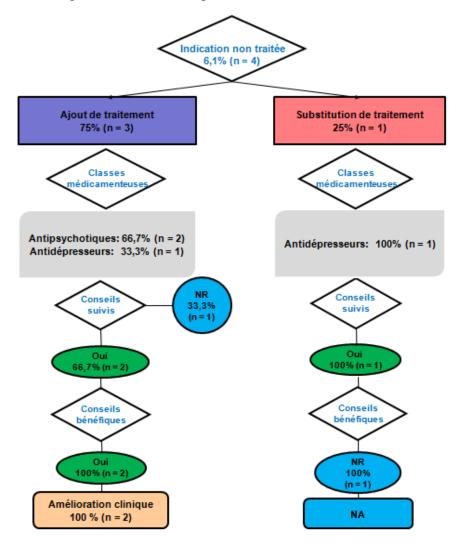


Figure 14: Résultats relatifs aux problèmes d'indication non traitée

Remarque: Les cas d'indications non traitées sont détaillés en annexe VIII.

f) Médicament non indiqué

La prescription d'un médicament non indiqué représentait 4.5% des problèmes identifiés. Le conseil formulé par le médecin du centre référent lyonnais était d'arrêter les médicaments en cause, à savoir les antipsychotiques dans un tiers des cas, les correcteurs anti cholinergiques dans un tiers des cas. Pour le tiers restant, la / les classe(s) en cause n'ont pu être identifiées. Les arrêts de traitement ont été effectués dans 66.6% des cas, et partiellement pris en compte dans 33.4% des situations. Ils se sont avérés bénéfiques dans 66.6% des cas par diminution des effets indésirables (50%) et absence d'aggravation (50%). Pour 33.4% des cas, aucune traçabilité d'un éventuel bénéfice patient n'a été retrouvée.

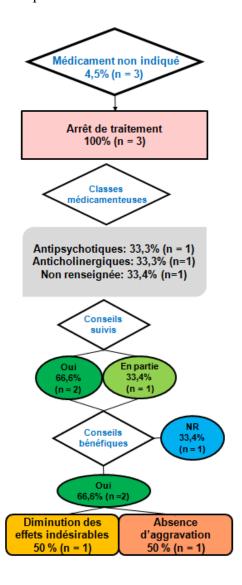


Figure 15 : Résultats relatifs aux problèmes de médicament non indiqué

Remarque: Les cas de médicaments non indiqués sont détaillés en annexe IX.

g) Voie / administration inappropriée

Le problème d'administration inappropriée représentait 3.1% des problèmes rencontrés. Il concernait des antipsychotiques et les conseils formulés consistaient en une substitution de traitement. Un conseil a été pris en compte, un autre en partie. Ils se sont tous les deux avérés bénéfiques par amélioration clinique (50%) et absence d'aggravation (50%).

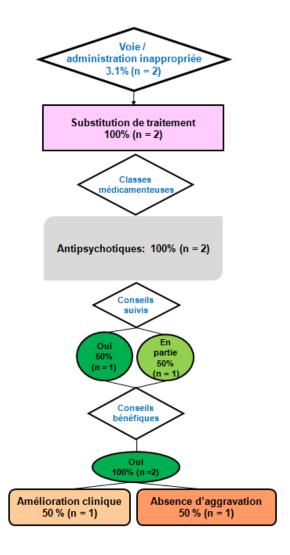


Figure 16 : Résultats relatifs aux problèmes de voie / administration inappropriée

Remarque : Les cas de voie / administration inappropriée sont détaillés en annexe X.

h) Surdosage

Un problème de surdosage d'antipsychotique a été identifié dans 1.5% des cas. Le conseil formulé était une diminution de posologie. La prise en compte ou non de l'intervention n'a pas été tracée dans le dossier CortexteNet.

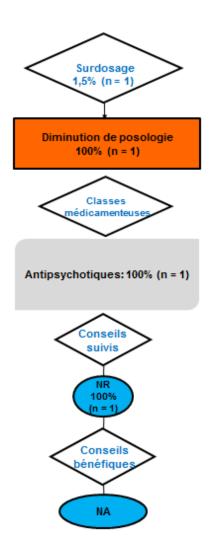


Figure 17 : Résultats relatifs au problème de surdosage

Remarque : Le cas de surdosage est détaillé en annexe XI.

i) Contre-indication

L'identification d'une contre-indication correspondait à 1.5% des problèmes. Elle était relative à un normo thymique. La solution proposée était de substituer ce traitement par une autre molécule. La prise en compte ou non de l'intervention n'a pas été tracée dans le dossier CortexteNet.

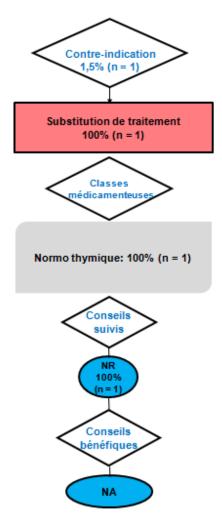


Figure 18 : Résultats relatifs au problème de contre-indication

Remarque : Le cas de contre-indication est détaillé en annexe XII.

j) Monitorage à suivre

Pour un patient, le problème rencontré était un problème de monitorage qui concernait un normo thymique. Le conseil formulé était un suivi biologique. Le dosage a été effectué et s'est avéré bénéfique. Le bénéfice correspondait à une amélioration de l'observance.

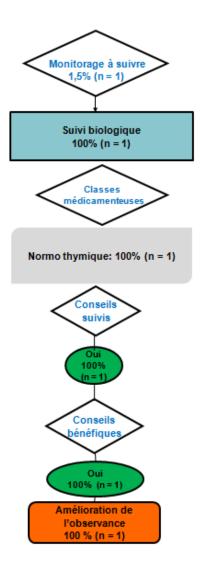


Figure 19 : Résultats relatifs au problème de monitorage à suivre

Remarque : Le cas de monitorage à suivre est détaillé en annexe XIII.

k) Problème non identifié

Un patient était traité par Olanzapine (Zyprexa®) 15 mg/jour et le conseil retrouvé était formulé ainsi : « posologie de Zyprexa® à optimiser ». Fallait-il augmenter la posologie ? Diminuer la posologie ? Aucun élément du dossier n'a permis d'éclaircir la situation (devenir de l'intervention non renseigné, bénéfice non applicable, ordonnance ultérieure non retrouvée).

C. Analyse globale des traitements : comparaison des prescriptions

avant et après conseils thérapeutiques

1. Etude de l'ensemble des prescriptions

Les comparaisons du nombre moyen de médicaments par prescription (toutes classes

thérapeutiques confondues puis par classe thérapeutique) avant et après conseils

thérapeutiques ont été réalisées grâce au test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons

appariés. Toutes les p-value obtenues étaient supérieures au seuil de significativité fixé à 0.05.

Ainsi:

- le nombre moyen de médicaments par prescription après conseils thérapeutiques n'est

pas statistiquement inférieur au nombre moyen par prescription avant conseils

thérapeutiques

- le nombre moyen par prescription d'antipsychotiques, d'anxiolytiques, d'hypnotiques,

de normo thymiques, d'antidépresseurs et de correcteurs après conseils thérapeutiques

ne diffère pas statistiquement du nombre moyen par prescription avant conseils

thérapeutiques. La répartition des classes médicamenteuses est similaire avant et

après conseils thérapeutiques.

Remarque : Le nombre moyen de correcteurs par prescription après conseils a été divisé par

deux. La différence n'est pas statistiquement significative mais tend vers la significativité (p-

value = 0.07).

La comparaison des pourcentages de patients polymédiqués avant et après conseils a été

réalisée grâce au test de Mc Nemar (échantillons appariés). La p-value obtenue était égale à

0.25, elle était donc supérieure au seuil de significativité fixé à 0.05. Ainsi, il n'existe pas de

différence statistiquement significative entre le pourcentage de patients polymédiqués avant et

après conseils thérapeutiques.

57

	Avant conseils	Après conseils	p-value
Nombre de prescriptions exploitables	55	40	NA
Nombre moyen de médicaments par prescription	2.76	2.59	0.23
Nombre moyen d'antipsychotiques par prescription	1.27	1.22	0.80
Nombre moyen d'anxiolytiques par prescription	0.6	0.54	0.15
Nombre moyen d'antidépresseurs par prescription	0.42	0.41	0.48
Nombre moyen de correcteurs par prescription	0.2	0.1	0.07
Nombre moyen d'hypnotiques par prescription	0.15	0.22	0.30
Nombre moyen de normo thymiques par prescription	0.13	0.1	1
Médiane (min – max)	2 (0 – 6)	2 (1 – 6)	NA
Poly médication	22.5%	15%	0.25

Tableau 1 : Comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques (tout diagnostic confondu)

2. Etude par pathologie

Les mêmes paramètres ont ensuite été calculés et comparés (test des rangs signés de Wilcoxon et test de Mc Nemar pour échantillons appariés) pour les trois diagnostics principaux : schizophrénie, bipolarité et épisode dépressif majeur.

a) Prescriptions des patients souffrant de schizophrénie

Les p-value obtenues étaient toutes supérieures à 0.05 : il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les résultats avant et après conseils thérapeutiques pour les patients souffrant de schizophrénie.

	Avant conseils	Après conseils	p-value
Nombre de prescriptions exploitables	26	18	NA
Nombre moyen de médicaments par prescription	2.88	2.88	1
Nombre moyen d'antipsychotiques par prescription	1.5	1.44	0.77
Nombre moyen d'anxiolytiques par prescription	0.58	0.6	0.13
Nombre moyen d'antidépresseurs par prescription	0.38	0.39	0.77
Nombre moyen de correcteurs par prescription	0.19	0.17	1
Nombre moyen d'hypnotiques par prescription	0.19	0.28	0.77
Nombre moyen de normo thymiques par prescription	0.04	0	Non calculable
Poly médication	26.9%	22.2%	1

Tableau 2 : Comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques pour les patients souffrant de schizophrénie

b) Prescriptions des patients souffrant de trouble bipolaire

Comme précédemment, les p-value obtenues étaient toutes supérieures à 0.05 : il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les résultats avant et après conseils thérapeutiques pour les patients souffrant de trouble bipolaire.

	Avant conseils	Après conseils	p-value
Nombre de prescriptions exploitables	7	6	NA
Nombre moyen de médicaments par prescription	2	1.3	0.42
Nombre moyen d'antipsychotiques par prescription	1.29	0.83	0.35
Nombre moyen d'anxiolytiques par prescription	0.14	0	Non calculable
Nombre moyen d'antidépresseurs par prescription	0.14	0	1
Nombre moyen de correcteurs par prescription	0.14	0	1
Nombre moyen d'hypnotiques par prescription	0	0	Non calculable
Nombre moyen de normo thymiques par prescription	0.29	0.5	1
Poly médication	0%	0%	Non calculable

Tableau 3 : Comparaison des prescriptions avant et après conseils thérapeutiques pour les patients souffrant de trouble bipolaire

c) Prescriptions des patients souffrant d'épisodes dépressifs caractérisés

Avant conseils thérapeutiques, les prescriptions contenaient en moyenne 3.7 médicaments :

- 1.3 antipsychotique en moyenne / prescription
- 1.3 anxiolytique en moyenne / prescription
- 1 antidépresseur en moyenne / prescription

Un seul patient (33.3%) était polymédiqué.

Seule une ordonnance de sortie a été retrouvée parmi les patients ayant un trouble dépressif. Le patient recevait toujours les trois mêmes médicaments (un antipsychotique, un anxiolytique et un antidépresseur).

IV. Discussion

Dans notre étude, 601 patients ont été inclus dont 65.7% (n = 395) d'hommes et 34.3% (n = 206) de femmes. Sur l'ensemble des patients, 8.3% (n=50) ont bénéficié d'un ou plusieurs conseil(s) thérapeutique(s). Parmi ces 50 patients, 60% (IC 95 % [46.4 %; 73.6 %]) étaient des hommes, 40% des femmes. La moyenne d'âge était de 37.1 ans (sd = 10.5). Le pourcentage de patients vivant en zone urbaine était de 90%, et 52% (IC 95% [38.2 %; 65.8 %]) étaient adressés par le secteur public. Le diagnostic principal était la schizophrénie (52%) (IC 95% [38.2 %; 65.8 %]). Les données descriptives obtenues sur la cohorte de patients suivis dans les centres référents sont les suivantes : 68.1% (IC 95 % [64.7 %; 71.5 %]) d'hommes, âge moyen de 33.7 ans, adressés par le secteur public dans 57.5% (IC 95% [53.9 %; 61.1 %]) des cas, schizophrènes dans 42.7% (IC 95 % [39.1 %; 46.3 %]) des cas. Si l'on compare les intervalles de confiance des deux populations pour chaque catégorie, nous nous apercevons qu'ils se chevauchent à chaque fois. Ainsi, la population de patients conseils ne semble pas différente de la cohorte globale des centres de réhabilitation référents.

Le profil patient type sur lequel le centre référent de Lyon émet des conseils thérapeutiques est un homme schizophrène entre 35 et 40 ans, vivant en zone urbaine et adressé par les soins de secteur. La schizophrénie, qui touche environ 1% de la population, n'est pas la maladie psychique la plus fréquente dans la population générale (3ème position après la dépression et l'anxiété généralisée) (37), mais la plus représentative des patients consultant dans les services universitaires de réhabilitation. Ce sont effectivement des patients qui nécessitent un suivi pluridisciplinaire, approfondi, au long cours dans la plupart des cas et pour lesquels le recours à des psychiatres référents, de par la complexité de leur pathologie, est le plus justifié. L'offre de soins prépondérante en psychiatrie est d'ordre public et il s'avère que la majorité des troubles délirants est suivie dans le public (38). Enfin, la schizophrénie est un trouble qui débute chez l'adulte jeune et qui touche majoritairement les hommes. Tout ceci explique la nature du profil patient type.

Les conseils thérapeutiques étaient toujours émis dans le but d'optimiser la balance bénéfices – risques des patients. Trouver l'équilibre entre efficacité et tolérance du traitement était l'enjeu majeur et la principale difficulté dans la prise en charge de ces patients.

Seuls 8.3% des patients ont bénéficié d'au moins un conseil thérapeutique. Dans 78% des cas, le psychiatre du centre référent lyonnais n'émettait qu'un seul conseil par patient. Ainsi, pour la majorité des patients, il n'existait qu'une seule problématique. Il s'agit d'un indicateur de qualité des prescriptions avant conseil.

Les principaux problèmes rencontrés étaient les stratégies thérapeutiques non optimales (30.3%) et les effets indésirables (28.8%). Les problèmes d'administration inappropriée, de contre-indication, surdosage, monitorage à suivre et problème non identifié étant anecdotiques, ils ne seront pas abordés dans cette discussion. Les principaux conseils émis en réponse aux deux problématiques majeures étaient donc logiquement la substitution de traitement (34.8%), les arrêts de traitement (30.3%) et les diminutions de posologie (16.7%). Les conseils portaient sur les antipsychotiques dans 47% des cas.

La première problématique rencontrée dans cette étude était relative à la prise en charge des symptômes des patients. Les symptômes étaient insuffisamment traités (stratégie thérapeutique non optimale, sous-dosage), voire non traités (indication non traitée).

En cas de symptômes persistants sous traitement, deux possibilités s'offrent au psychiatre : augmenter la posologie ou changer de molécule. Différents critères entrent en ligne de compte pour la prise de décision : la conformité aux recommandations, la posologie maximale atteinte ou non, et les caractéristiques de la molécule.

La première possibilité est l'augmentation de posologie (problème de sous-dosage = 7.6% des problèmes). Cette option est privilégiée lorsque la posologie maximale n'est pas encore atteinte, que le profil d'effets indésirables est tolérable et que le spectre de la molécule parait être un des meilleurs choix pour la prise en charge des symptômes. Tel était le cas pour cinq patients de notre étude.

La deuxième possibilité est le switch de traitement (39) (40) (41). Cette option est privilégiée lorsque le traitement en cours ne correspond pas aux recommandations, que les signes cliniques sont encore présents malgré la posologie maximale atteinte, ou lorsqu'il existe une autre molécule au spectre d'action plus approprié aux symptômes du patient. Dans notre étude, 53.3% des substitutions orientaient vers une molécule avec un profil de fixation différent (exemple du switch Aripiprazole (Abilify®), agoniste partiel D2, vers Risperidone (Risperdal®) ayant une plus grande affinité pour les récepteurs D2 et donc un potentiel

antipsychotique plus élevé (39)) et 46.7% correspondaient à une mise en conformité aux recommandations. Par exemple, instauration de Clozapine (Leponex®) chez des patients suicidaires ou non répondeurs à deux neuroleptiques (dont au moins un antipsychotique atypique (4) (6)), instauration d'ISRS en cas d'attaques de panique ou de phobie sociale sévère (42), passage à la sismothérapie chez un patient ayant un trouble dépressif résistant à tous les antidépresseurs (15) (21) ou orientation vers un bilan neurologique spécifique chez une patiente résistante à la Clozapine (Leponex®).

Un problème de symptômes non traités a été identifié dans 6.1% des cas. L'ajout de traitement était logiquement l'intervention préconisée dans 75% des cas. Pour les deux patientes souffrant d'hallucinations et de manifestations schizophréniques, le médecin du centre référent lyonnais suggérait une instauration d'Aripiprazole (Abilify®) et pour le patient souffrant d'anxiété sévère (automédication par des benzodiazépines), il suggérait l'instauration d'un antidépresseur comme traitement de fond. Quelle que soit la nature de la psychose, plus la prise en charge thérapeutique est précoce, plus le taux d'efficacité du traitement est élevé et plus le risque de rechute est faible (4) (11) (15). Les recommandations relatives à la schizophrénie suggèrent de débuter par un antipsychotique avec une bonne efficacité et peu d'effets indésirables, autrement dit un antipsychotique atypique (3) (4). L'Aripiprazole (Abilify®) est celui qui remplit le mieux ces critères (43). Les recommandations relatives au traitement de fond de l'anxiété mentionnent le recours à un antidépresseur (42). Les conseils relatifs aux ajouts de traitements sont donc conformes aux recommandations.

La deuxième problématique majeure de cette étude était la survenue d'effets indésirables (l'analyse des dossiers patients n'a pas permis d'identifier si une déclaration de pharmacovigilance avait été effectuée auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance). Dans 28.8% des cas, il s'agissait du seul problème rencontré. Dans 13.6% des cas, les effets indésirables étaient associés à une stratégie thérapeutique non optimale ou à la prescription d'un médicament non indiqué. Les principaux effets indésirables rencontrés (en combinant les effets indésirables seuls et ceux inclus dans les problèmes multiples) étaient les troubles cognitifs (37.5%), la sédation (21.9%) et les syndromes extra pyramidaux (21.9%). Les antipsychotiques étaient responsables de 45.7% des effets indésirables (sédation, syndromes extra pyramidaux), les anxiolytiques de 26.1% (sédation) et les correcteurs de 15.2% (troubles cognitifs par effet anti cholinergique). Une fois encore, il n'existe pas de consensus quant à la solution à adopter face à la survenue d'un effet indésirable. Le psychiatre peut, en fonction de

la nature de la molécule et de l'effet indésirable, diminuer la posologie, arrêter le médicament en cause ou changer de molécule.

Lorsque les effets indésirables sont causés par des anxiolytiques ou correcteurs, leur arrêt est conseillé. Il s'agit en effet de traitements ponctuels, aigus, et dont la prescription doit être limitée dans le temps à 12 semaines pour les benzodiazépines (principaux anxiolytiques), et à quelques semaines pour les correcteurs (3) (4). Dans cette étude, le médecin du centre référent lyonnais conseillait d'arrêter l'ensemble des correcteurs anti cholinergiques pourvoyeurs d'effets indésirables et 88.9% des anxiolytiques.

Lorsque les effets indésirables sont causés par des antipsychotiques, la décision est plus délicate. Se pose la question de la place de la molécule dans le traitement de fond. Dans cette étude, le pourcentage d'arrêts conseillés pour les antipsychotiques était similaire au pourcentage de diminution de posologie (42.9% dans les deux cas). Les arrêts étaient conseillés pour les antipsychotiques pourvoyeurs d'effets indésirables et dont la prescription n'était pas justifiée : schizophrénie traitée par une poly thérapie, maintien d'un traitement de crise chez un patient souffrant de schizophrénie nécessitant désormais un traitement d'entretien, poursuite d'un traitement antipsychotique après 2 ans de rémission (après un 1^{er} épisode), association de diverses classes médicamenteuses chez un patient au diagnostic incertain,... (3) (4) (6). Les diminutions de posologie concernaient quant à elles les antipsychotiques indispensables au traitement de fond du patient.

La partie suivante porte sur l'analyse des résultats relatifs au suivi des conseils thérapeutiques et aux bénéfices patients. Etant donné qu'aucune étude similaire n'a été menée préalablement sur le sujet, il n'existe pas de référentiels auxquels comparer les résultats de cette étude. Ainsi, l'interprétation des résultats s'est faite uniquement à partir des données chiffrées, sans point de comparaison.

La majorité des conseils (60.6%) a été suivie par les psychiatres en charge du patient et 6% ont été partiellement pris en compte. Ces résultats doivent être confrontés au nombre de dossiers pour lesquels le suivi du conseil n'a pas été retrouvé. En effet, pour un quart des conseils (25.8%), aucune trace de prise en compte ou non du / des conseil(s) n'a été retrouvée dans le dossier informatique. Ainsi, les résultats passent à 81.7% de prise en compte totale et 8.1% de prise en compte partielle parmi les résultats retrouvés. Ainsi, en supprimant les conseils sans informations quant au suivi, les résultats seraient les suivants : 100% de suivi pour les ajouts de traitement, 84.2% pour les diminutions de posologie, 83.3% pour les augmentations de posologie, 82.4% pour les switch et 71.4% pour les arrêts de traitement.

Quel que soit le type de conseils, les pourcentages de suivi sont très élevés. On peut ainsi supposer qu'il y a par leurs pairs, une reconnaissance des interventions des psychiatres du centre référent dans l'optimisation de la prise en charge des patients.

Les arrêts de traitement présentent le pourcentage de suivi le plus faible : les prescripteurs ont plus de faciliter à remplacer, ajouter ou adapter la posologie d'un traitement qu'à le supprimer. Ceci s'applique à tous les médicaments et d'autant plus aux psychotropes par peur d'aggraver les symptômes psychotiques.

De façon globale, parmi les 7.6% de conseils non suivis, une justification a été apportée pour deux conseils. L'augmentation de posologie de Quetiapine (Xeroquel®) chez un patient souffrant de schizophrénie n'a pas été réalisée à cause des réticences du patient. Pour un patient, le switch Zuclopenthixol (Clopixol®) vers Paliperidone injectable (Xeplion®) n'a pas été nécessaire, les symptômes négatifs se sont améliorés par diminution de posologie.

Les conseils suivis se sont avérés bénéfiques dans 75% des cas. Une fois de plus, un nombre non négligeable (22.7%) de conseils pris en compte n'a pu être rattaché ou non à un bénéfice (absence de traçabilité dans le dossier patient). Ainsi, en ne s'intéressant qu'aux conseils avec et sans bénéfices, le résultat est le suivant : 97% de bénéfices patient. L'identification des bénéfices a été empreinte de difficulté car l'état de santé des patients psychotiques est très fluctuant et l'appréciation de leur état relativement subjective.

Les deux principaux bénéfices obtenus ont été l'amélioration clinique (48.5%) et la diminution des effets indésirables (36.4%). Il s'agit des deux critères majeurs d'une prise en charge efficiente et des objectifs principaux de tout médecin pour son patient. Grâce aux conseils émis, l'état de santé de la majorité des patients s'est amélioré. L'obtention d'une balance bénéfices-risques positive contribue à l'observance du patient et au succès thérapeutique (39) (41). Ces pourcentages élevés soulignent l'intérêt pour le patient de la collaboration psychiatres référents – psychiatres traitants. Les pourcentages non négligeables d'absence de renseignement sur le suivi et les bénéfices patient soulignent une fois de plus les principales limites de cette étude : défaut de traçabilité des actions menées et dossier patient informatique comme unique source de données.

Ainsi, au regard de l'ensemble des résultats, les conseils les plus efficients pour limiter les effets indésirables sont les diminutions de posologies des antipsychotiques et l'arrêt progressif des correcteurs anti cholinergiques et des benzodiazépines, et les substitutions d'antipsychotiques et antidépresseurs (quand cela est nécessaire) pour obtenir une amélioration de l'état clinique du patient.

Les nombres moyens de médicaments par prescription (toutes classes thérapeutiques confondues puis par classe thérapeutique) et les pourcentages de patients polymédiqués ont été calculés avant et après conseils thérapeutiques puis comparés. Ces paramètres ont été évalués pour l'ensemble des diagnostics puis par diagnostic. D'après les analyses statistiques, il n'existe pas de différence significative (au risque 5%) entre les chiffres avant et après conseils.

Ainsi, en règle générale, les interventions des psychiatres du centre référent ne diminuent pas de manière significative le nombre moyen de médicaments prescrits. Cependant, le nombre de traitement n'est pas à lui seul un indicateur de qualité. En effet, l'augmentation du nombre de médicaments n'est pas nécessairement négative. Cela dépend de la nature des molécules instaurées. L'aspect quantitatif ne peut donc pas être dissocié de l'aspect qualitatif de la prescription. Dans cette étude, 6.1% des problèmes rencontrés correspondaient à une indication non traitée. Dans 75% des cas, l'intervention préconisée était une instauration de traitement. Ces ajouts résultaient de l'introduction de traitements recommandés. De même, les patients peuvent conserver le même nombre de médicaments mais avoir bénéficié d'un switch de molécule et / ou d'une adaptation posologique permettant un meilleur contrôle des symptômes et un profil d'effets indésirables atténué. Le nombre de correcteurs prescrits a diminué de moitié suite aux conseils thérapeutiques. Ceci est un point très positif car leur arrêt a contribué à la diminution des effets indésirables (44). Néanmoins, la réalité de la poly thérapie non justifiée concerne un nombre de patients non négligeable. C'est une problématique récurrente en psychiatrie : malgré les recommandations, la poly thérapie est plus la règle que l'exception et n'est plus réservée aux malades les plus sévères ou aux situations aigues (45) (46).

Seuls 8.3% des patients reçus au centre référent de Lyon ont bénéficié d'au moins un conseil thérapeutique. Ainsi, dans la majorité des cas, les psychotropes étaient prescrits selon les recommandations et la prise en charge des patients par leurs psychiatres traitants était optimale. Le centre référent de réhabilitation psychosociale de Lyon est un centre d'expertise au sein duquel les psychiatres peuvent être amenés à émettre des conseils à leurs confrères en vue d'améliorer la prise en charge des patients les plus délicats. La sollicitation des psychiatres de ce centre peut donc être une opportunité pour améliorer la prise en charge de certains patients (cas particuliers, patients en impasse thérapeutique, patients compliqués,...).

Cependant, divers biais peuvent être à l'origine d'une sous-estimation du pourcentage de conseils retrouvés : défaut de traçabilité dans le dossier, biais de recueil (biais de transmission des conseils, auditeurs et années étudiées).

Dans cette étude, l'ensemble des conseils tracés était émis par un seul médecin du centre référent lyonnais. Un échange avec les différents psychiatres de ce centre référent a permis de mettre en évidence que plusieurs médecins émettaient des conseils thérapeutiques mais que seul un médecin les traçait sur le logiciel CortexteNet.

De plus, nous avons pu identifier plusieurs biais de recueil. Les conseils pouvaient être émis par téléphone, courrier, créant ainsi un biais de transmission. Comme cité dans la méthodologie, deux personnes ont participé au recueil des données. Bien que la méthodologie d'analyse ait été standardisée entre les deux auditeurs ayant analysé les dossiers, cela n'écarte pas tout risque de biais de recueil. En outre, seuls les dossiers CortexteNet ont été explorés et non les dossiers papiers, courriers, mails. Enfin, au regard de la quantité d'observations notées dans certains dossiers, il est probable que certains conseils soient passés inaperçus.

Pour rappel, le recueil de données s'est effectué sur les dossiers patients entre Septembre 2010 et Décembre 2014. Il s'agit des premières années d'existence du centre référent de Lyon. Il est ainsi envisageable que le principe d'optimisation thérapeutique ait pris de l'ampleur avec les années et que le recueil soit plus riche pour les années ultérieures.

Après discussion avec les médecins du centre référent, une autre problématique a été identifiée : le faible nombre de patients adressés au centre référent de Lyon. Deux causes ont été envisagées : méconnaissance de l'existence d'un tel centre et de son concept et difficulté des psychiatres traitants à accepter une réévaluation de leurs pratiques. Or, le travail des psychiatres des centres référents n'est pas de porter un jugement sur les compétences des psychiatres traitants, mais bien d'optimiser la prise en charge des patients.

Malgré des biais de méthodologie, les résultats de cette étude sont encourageants : ils valident l'importance des avis thérapeutiques exercés au centre référent de réhabilitation psychosociale de Lyon dans l'amélioration de la prise en charge des patients. Un parallèle peut être fait avec l'activité de pharmacie clinique : « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins » (définition de la SFPC). Les deux activités sont complémentaires - les psychiatres des centres référents réévaluent les prescriptions au regard de l'état clinique du patient, les pharmaciens contrôlent la conformité des prescriptions en termes de posologies, interactions, plan de prise – et ont comme but commun d'améliorer la qualité et la sécurité des soins.

L'objectif est désormais de promouvoir les conseils thérapeutiques : au niveau du centre référent de Lyon en sensibilisant d'avantage les psychiatres à l'émission et à la traçabilité des conseils ; puis au niveau des autres centres référents par communication des résultats de cette étude. Bien que tous les conseils soient pertinents, les diminutions de posologie d'antipsychotiques et les arrêts progressifs des correcteurs anti cholinergiques et benzodiazépines sont à promouvoir tout particulièrement.

Une fiche réflexe de recueil des conseils thérapeutiques (annexe XIV) a été élaborée à partir de la fiche d'intervention pharmaceutique de la SFPC. L'idée serait d'intégrer cette fiche au logiciel de chaque centre référent afin qu'elle soit proposée automatiquement au psychiatre lors de sa connexion au dossier patient. Elle permettrait d'homogénéiser et tracer les conseils, de standardiser leur mode de communication aux psychiatres traitants, et pourrait servir de base pour différents travaux universitaires comme une étude similaire à plus grande échelle (multicentrique). Ce support standardisé pourrait aussi être l'occasion de promouvoir les déclarations de pharmacovigilance en cas de conseil relatif à un effet indésirable.

V. Conclusion

Ce travail a permis de réaliser un état des lieux des conseils thérapeutiques émis par les psychiatres du centre référent de réhabilitation psychosociale de Lyon. Les principaux problèmes thérapeutiques rencontrés étaient relatifs à la gestion des effets indésirables et à l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse. Parmi les 601 dossiers analysés, 66 conseils (8.3% des patients) ont été retrouvés. Ainsi, ce pourcentage laisse supposer que dans la majorité des cas, les prescriptions des psychotropes étaient conformes aux recommandations et la prise en charge du patient optimale.

Lorsque la prise en compte et le bénéfice des conseils ont été tracés (exclusion des situations non renseignées), ceux-ci ont été suivis dans 81.7% des cas, partiellement pris en compte dans 8.1% des cas, et bénéfiques dans 97% des cas. Les principaux bénéfices obtenus étaient une amélioration clinique (48.5%) et une diminution des effets indésirables (36.4%).

Le rôle des psychiatres des centres référents est précieux : ils participent à la diffusion des bonnes pratiques de prescription, rappellent les recommandations et contribuent à la promotion du bon usage des médicaments. La collaboration des psychiatres des centres référents et des psychiatres traitants est ainsi essentielle pour optimiser la prise en charge des patients. La révision des prescriptions permet de limiter les prescriptions médicamenteuses inappropriées, de surcroit en psychiatrie où les patients sont polymédiqués par des traitements à fort potentiel iatrogène. Cette pratique de conseil thérapeutique s'inscrit, tout comme l'activité de pharmacie clinique, dans une démarche de sécurisation et d'amélioration de la qualité des soins.

Très peu d'études s'intéressent à la psychiatrie de l'adulte et encore moins à la prescription des psychotropes dans cette population. Il existe en revanche beaucoup d'outils et données sur la prescription inappropriée chez le sujet âgé. Ce travail novateur a permis de mettre en évidence l'impact positif des conseils thérapeutiques formalisés dans un centre référent de réhabilitation psychosociale sur la prescription des psychotropes chez l'adulte psychotique. L'objectif est désormais, dans l'intérêt des patients, de promouvoir cette activité de conseil thérapeutique au sein des autres centres référents et de poursuivre cette étude à plus grande échelle afin d'enrichir la littérature à ce sujet.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

FACULTE DE PHARMACIE DE LYON 8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08 04.78.77.71.98 – Fax: 04.78.77.72.81

Le Président du Jury,

Professeur Luc ZIMMER
Faculté de Pharmacie-Université Lyon 1
Hospices Civils de Lyon

VU ET PERMIS D'IMPRIMER Lyon, le 3/4) A 9

Vu, La Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon Pour le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur Christine VINCIGUERRA

LYON 1

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

VI. Références bibliographiques

- 1. OMS | Troubles mentaux [Internet]. WHO. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/mental_disorders/fr/
- 2. Troubles psychiques Psycom [Internet]. [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: http://www.psycom.org/Troubles-psychiques
- 3. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management [En ligne] [Internet]. NICE; 2014 [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-pdf-35109758952133
- 4. WFSBP. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects [En ligne] [Internet]. WFSBP; 2013 [cité 15 nov 2017]. Disponible sur: http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFBSP_SZ_Guide lines_Part2_2013.pdf
- 5. OMS | Schizophrénie [Internet]. WHO. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/fr/
- 6. HAS. Haute Autorité de Santé ALD n°23 Schizophrénies [En ligne] [Internet]. HAS; 2007 [cité 16 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies
- 7. Schizophrénie [Internet]. [cité 16 nov 2017]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie
- 8. Psycom. Schizophrénie(s) [En ligne] [Internet]. 2016 [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://www.psycom.org/Troubles-psychiques/Schizophrenie-s
- 9. Société Québécoise de la schizophrénie. La schizophrénie. Comprendre et aider [Internet]. 2006 [cité 23 févr 2018]. Disponible sur: http://www.schizophrenie.qc.ca/images/Documents/Brochure.pdf
- 10. NICE. Bipolar disorder: assessment and management [En ligne] [Internet]. 2014 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/bipolar-disorder-assessment-and-management-pdf-35109814379461
- 11. WFSBP. Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder [En ligne] [Internet]. WFSBP; 2013 [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Grunze_et_al_2013 .pdf

- 12. HAS. Haute Autorité de Santé Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [En ligne] [Internet]. HAS; 2014 [cité 16 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-untrouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours
- 13. Psycom. Troubles bipolaires [En ligne] [Internet]. 2016 [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://www.psycom.org/Troubles-psychiques/Troubles-bipolaires
- 14. NICE. Depression in adults: recognition and management [En ligne] [Internet]. NICE; 2009 [cité 20 déc 2017]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741
- 15. WFSBP. Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder Update 2015 [En ligne] [Internet]. WFSBP; 2015 [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Bauer_et_al_2015.p df
- 16. HAS. Haute Autorité de Santé Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours [En ligne] [Internet]. HAS; 2017 [cité 16 nov 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours
- 17. Psycom. Troubles dépressifs [En ligne] [Internet]. 2016 [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://www.psycom.org/Troubles-psychiques/Troubles-depressifs
- 18. Psycom. Les médicaments psychotropes. Guide d'informations [En ligne] [Internet]. 2014 [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: http://www.reseau-pic.info/medicaments/Guide/Guide_2014.pdf
- 19. Franck N, Thibault F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC. 2005;37:282-99.
- 20. Alimi M. Traitement des dyskinésies tardives aux neuroleptiques : une revue systématique de la littérature [Th D Med]. Université de Tours; 2011.
- 21. AFSSAPS. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations [Internet]. 2006 [cité 18 déc 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a26 78ff7a2b2b3.pdf
- 22. Henry C. Guidelines et conférences de consensus sur le traitement des troubles bipolaires. L'Encéphale. 1 juin 2008;34(Supplement 4):S150-3.
- 23. La sectorisation en Psychiatrie Etablissement de santé mentale de la Marne [Internet]. [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: http://www.epsm-marne.fr/l-etablissement/Lasectorisation-en-Psychiatrie

- 24. Paillon A. Optimisation de la prise en charge du patient psychiatrique adulte en ambulatoire : état des lieux des relations entre officines et Centres Médico-Psychologique [Th D Pharm]. Université de Grenoble; 2009.
- 25. Psychiatrie Offres de soins Centre Hospitalier Sainte Anne [Internet]. [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ch-sainte-anne.fr/Offres-de-soins/Psychiatrie
- 26. Duprez M. Réhabilitation psychosociale et psychothérapie institutionnelle, Psychosocial rehabilitation and institutional psychotherapy., Resumen. Inf Psychiatr. 15 nov 2012;me 84(10):907-12.
- 27. Centre de Ressources et réabilitation [Internet]. [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: http://www.centre-ressource-rehabilitation.org/la-rehabilitation-outils
- 28. Franck N. Réhabilitation psychosociale : des outils thérapeutiques pour favoriser le rétablissement. Gest Hosp. janv 2018;(572).
- 29. Association Francophone de Remédiation Cognitive [Internet]. [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: http://www.remediation-cognitive.org/afrc/carte
- 30. Vinatier CHL. Service Universitaire de Réhabilitation (SUR) 69Z51 [Internet]. Site Internet du Centre Hospitalier Le Vinatier. [cité 20 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ch-le-vinatier.fr/annuaires/poles-et-services/services-536/service-universitaire-de-rehabilitation-sur-69z51-315.html?cHash=606de7315c9d9b6673fd81df9fed915a
- 31. Farbos F. Optimisation thérapeutique dans un service de post-urgence gériatrique : suivi des recommandations hospitalières par le médecin généraliste [Th D Pharm]. Université de Bordeaux; 2014.
- 32. Huet Y. Etude de cohorte rétrospective : optimisation thérapeutique portant sur les sujets âgés de 65 ans ou plus admis dans l'unité de Post-Urgences Gériatriques du CHU de Toulouse-Rangueil de novembre 2012 à avril 2013 [Th D Med]. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2015.
- 33. Weibel M-L. Evaluation de la prescription médicamenteuse inappropriée en psychiatrie de l'âge avancé [Maitrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière (MAS)]. Université de Lausanne; 2013.
- 34. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#
- 35. Accueil ACT-IP [Internet]. [cité 29 nov 2017]. Disponible sur: http://actip.sfpc.eu/actip/index/ficheip
- 36. Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. Quest Déconomie Santé [Internet]. déc 2014 [cité 19 oct 2017];(204). Disponible sur: http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf

- 37. HAS. Programme pluriannuel relatif à la psychiatrie et à la santé mentale [En ligne] [Internet]. HAS; 2013 [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1721760/fr/programme-psychiatrie-et-sante-mentale-de-la-has
- 38. Cases C, Salines E. Statistiques en psychiatrie en France : données de cadrage, Abstract. Rev Fr Aff Soc. 2004;(1):181-204.
- 39. De Nayer A, Masson A, Delatte B, Dubois V, Mallet L, Floris M, et al. Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques en schizophrénie : un nouveau paradigme ? Neurone. 2013;18 suppl 10.
- 40. Mednet CME, CHE | Regard sur la substitution d'antipsychotique [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: http://www.mednet.ca/fr/report/regard-sur-la-substitution-dantipsychotique.html
- 41. Constant É. Enjeux cliniques du passage d'un antipsychotique à l'autre. L'Encéphale. 1 déc 2013;39(6):439-44.
- 42. HAS. Haute Autorité de Santé ALD n°23 Troubles anxieux graves [En ligne] [Internet]. HAS; 2007 [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves
- 43. Correll C. En cas de schizophrénie et de trouble bipolaire: «L'aripiprazole est un antipsychotique de premier choix offrant un bon rapport risque-bénéfice». Rev Med Suisse. 2009;5:2258-60.
- 44. Bartois G. La qualité de prescription des correcteurs anticholinergiques associés aux antipsychotiques [Th D Pharm]. Université de Lorraine; 2012.
- 45. Bayle F-J, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J. Prise en charge médicamenteuse de l'anxiété chez le patient souffrant de schizophrénie. L'Encephale. mai 2011;37:83-9.
- 46. Bureau M. L'observance thérapeutique : ses facteurs et ses enjeux [Th D Med]. Université de Lorraine; 2001.

VII. Annexes

Annexe I	Grille de recueil de données
Annexe II	Tableau descriptif des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse
Annexe III	Tableau descriptif des interventions pharmaceutiques
Annexe IV	Exemples de cas de stratégie thérapeutique non optimale
Annexe V	Exemples de cas d'effets indésirables
Annexe VI	Exemples de cas de problèmes multiples
Annexe VII	Cas de sous-dosage
Annexe VIII	Cas d'indications non traitées
Annexe IX	Cas de médicaments non indiqués
Annexe X	Cas de voie / administration inappropriée
Annexe XI	Cas de surdosage
Annexe XII	Cas de contre-indication
Annexe XIII	Cas de monitorage à suivre
Annexe XIV	Fiche de conseils thérapeutiques

Annexe I : GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES

1 ^{ERE} PARTIE: RECHERCHE D'UN CONSEIL THERAPEUTIQUE			
Nom:	Prénom :		
Sexe: \square M \square F			
Conseil thérapeutique : □ OUI □ N	ION		
	ni → voir 2 ^e partie		
2 ^{EME} PART	IE : EPIDEMIOLOGIE		
Age:	Diagnostia psychiatriana :		
Lieu de résidence :	Diagnostic psychiatrique :		
□ Rural □ Urbain	☐ Trouble bipolaire		
Provenance :	□ Dépression		
□ Foyer	□ Multiples		
□ Famille	□ Autres		
□ Secteur	1 ratios		
□ Privé			
□ Autre			
□ Non renseignée			
3 ^{EME} PARTIE : PRESCRIPTIO	ON AVANT CONSEIL THERAPEUTIQUE		
Nombre de médicaments :			
Classe(s) thérapeutique(s) :			
□ Antipsychotique			
□ Anxiolytique			
□ Hypnotique			
□ Antidépresseur			
□ Normo thymique			
□ Correcteur			
□ Multiples			
□ Non renseignée			

4^{EME} **PARTIE** : **CONSEILS THERAPEUTIQUES**

Médecin émetteur du conseil :

1. PROBLEME(S) RENCONTRE(S):	2. CLASSE(S) THERAPEUTIQUE(S):				
□ Stratégie thérapeutique non optimale	☐ Antipsychotique ☐ Anxiolytique				
□ Sous-dosage					
□ Voie / administration inappropriée					
□ Surdosage	 □ Hypnotique □ Antidépresseur □ Normo thymique □ Correcteur □ Multiples □ Non renseignée 				
□ Effet indésirable					
□ Monitorage à suivre					
□ Indication non traitée					
□ Médicament non indiqué					
□ Contre-indication					
□ Multiples					
□ Non renseigné					
3. INTERVENTION PRECONISEE :	4. DEVENIR DE L'INTERVENTION				
□ Ajout d'un médicament	□ Prise en compte				
□ Arrêt d'un médicament	□ Partiellement prise en compte□ Non prise en compte				
□ Substitution / Echange					
□ Augmentation de posologie	□ Non renseigné				
□ Diminution de posologie					
□ Suivi biologique					
□ Non renseignée					

ightharpoonup En cas de prise en compte (même partielle), voir la $5^{\rm ème}$ partie

5^{EME} PARTIE : CONSEQUENCES POUR LE PATIENT Si oui, décrire: Bénéfice patient : □ Diminution des symptômes psychotiques □ Oui □ Diminution des effets indésirables \square Non □ Amélioration de l'observance □ Non renseigné □ Absence d'aggravation □ Multiples 6^{EME} PARTIE: PRESCRIPTION POST-CONSEIL Nombre de médicaments : Classe(s) thérapeutique(s): □ Antipsychotique □ Anxiolytique □ Hypnotique □ Antidépresseur □ Normo thymique

□ Correcteur

□ Multiples

□ Non renseignée

Annexe II : TABLEAU DESCRIPTIF DES PROBLEMES LIES A LA THERAPEUTIQUE MEDICAMENTEUSE

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

- L'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.
- Un seul choix: Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.
- ? Se poser la question : Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à <u>OU</u> il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non conformité aux	- Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :
	référentiels ou Contre-	Il existe un équivalent au livret thérapeutique.
	indication	- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :
		Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce
		patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels.
		- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :
		Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit :
		asthme et bêtabloquant.
1.2	Indication non traitée	- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.
		 Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.
		 Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.
		 Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.
1.3	Sous-dosage	- Posologie infra-thérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce
		patient (dose par période de temps).
		- La durée de traitement est anormalement raccourcie
		(Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	Surdosage	- Posologie supra-thérapeutique :
		 Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient.
		. Il existe une accumulation du médicament.
		- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance
		(Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	Médicament non indiqué	- Un médicament est prescrit sans indication justifiée.
		- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage
		(Ex : antibiothérapie sur 15 jours).
		- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la
		même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique
		(Ex : Josir® et Xatral®).
1.6	Interaction	Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une
		réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.
		- D'après le GTIAM de l'AFSSAPS :
		Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi,
		Association déconseillée, Association contre-indiquée.
		 Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.
		(préciser les références bibliographiques).
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	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée :
	inappropriée	- Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente
		- La méthode d'administration n'est pas adéquate (reconstitution, dilution, manipulation,
		durée).
		- Mauvais choix de galénique.
		- Libellé incomplet (absence de dosage)
4.0		- Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).
1.9	Traitement non reçu	- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : risque de
		précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par
		perfusion.
1.10	36.4	- Problème d'observance.
1.10	Monitorage à suivre	Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de
j 1		Ebiologique ou cinétique ou clinique (glycèmie ECC) tension artérielle mesure de
		concentration d'un médicament)

Elaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004. Version 1

<u>Annexe III : TABLEAU DESCRIPTIF DES INTERVENTIONS</u> <u>PHARMACEUTIQUES</u>

Tableau 2: description des interventions pharmaceutiques

un seul choix possible sur la fiche

	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 :	
		 Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). 	
		- 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 voie	- Relais voie injectable /voie orale :	
	d'administration	. 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.	

Elaboré par le groupe de travail SFPC "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique". Juin 2004 et Copyright 2004, Version 1

Annexe IV: EXEMPLES DE CAS DE STRATEGIE THERAPEUTIQUE NON OPTIMALE

✓ Antipsychotiques

Il s'agissait par exemple de patients souffrant de schizophrénie avec d'importantes hallucinations malgré les traitements antipsychotiques en cours. Les molécules utilisées n'étaient pas assez incisives à l'égard des symptômes. Les changements proposés étaient les suivants :

- Loxapine (Loxapac®) 50 mg/jour → Risperidone (Risperdal®)
- Aripiprazole (Abilify®) 20 mg/jour \rightarrow Olanzapine (Zyprexa®) ou Risperidone (Risperdal®)
- Amisulpride (Solian®) 800 mg/jour et avec des antécédents de traitement par Quetiapine (Xeroquel®), Olanzapine (Zyprexa®), Risperidone (Risperdal®) et Haloperidol (Haldol®) → Clozapine (Leponex®)
- Aripiprazole (Abilify®) 10 mg/jour et Loxapine (Loxapac®) 100 mg/jour → Quetiapine (Xeroquel®) dans un 1^{er} temps puis Clozapine (Leponex®) en cas d'échec
- Aripiprazole (Abilify®) 30 mg/jour → Clozapine (Leponex®)

Un autre exemple était un patient souffrant de schizophrénie, traité par Aripiprazole (Abilify®) 5 mg 1j/2 et Olanzapine (Zyprexa®) 10 mg/j, présentant une anxiété importante et des symptômes psychotiques. Le médecin du centre référent proposait d'arrêter l'Aripiprazole (Abilify®) et d'augmenter la posologie d'Olanzapine (Zyprexa®) à 15 mg/jour pour mieux canaliser ces symptômes.

✓ <u>Antidépresseurs</u>

- Instaurer un ISRS chez une patiente souffrant d'attaques de panique et traitée actuellement par Clorazepate (Tranxène®), Hydroxyzine (Atarax®) et Lormetazepam (Noctamide®)
- Substituer la Venlafaxine (Effexor®) par de la Paroxetine (Deroxat®), de la Sertraline (Zoloft®) ou de la Fluoxetine (Prozac®) chez un patient souffrant de phobie sociale sévère
- Passer à la sismothérapie chez un patient présentant un tableau dépressif extrêmement sévère malgré un traitement en cours par Mianserine (Athymil®) 120 mg/jour et des antécédents de traitement par Escitalopram (Seroplex®), Paroxetine (Deroxat®), Venlafaxine (Effexor®), Duloxetine (Cymbalta®), Sertraline (Zoloft®), Clomipramine (Anafranil®), sans succès.

✓ Autres

- Adresser au Centre régional de dépistage et de prise en charge des troubles psychiatriques d'origine génétique de l'adulte une jeune fille présentant un tableau de psychose résistante, associant des symptômes psychotiques à des troubles du comportement alimentaires, des conduites ritualisées et des scarifications, symptômes peu améliorés par un traitement psychotrope lourd (comprenant 600 mg/jour de Clozapine (Leponex®), associés à de la Cyamemazine (Tercian®), de la Loxapine (Loxapac®), de la Venlafaxine (Effexor®), et un correcteur anti cholinergique)
- Revoir complètement la prescription d'un patient sous Quetiapine (Xeroquel®), Paroxetine (Deroxat®), Oxazepam (Seresta®), Cyamemazine (Tercian®), Hydroxyzine (Atarax®) et dont le diagnostic dépressif était incertain. Il s'agissait de miser sur l'hypothèse dépressive (traitement visé : antidépresseur en monothérapie à forte dose, par exemple Venlafaxine (Effexor®) 150 à 300 mg/jour sous surveillance stricte). S'il s'agissait d'un trouble psychotique, il serait démasqué. S'il s'agissait bien d'une dépression, elle aurait des chances d'être traitée.

Annexe V: EXEMPLES DE CAS D'EFFETS INDESIRABLES

✓ <u>Troubles cognitifs</u>

- Arrêter le Trihexyphenidyle (Parkinane®) à l'origine de troubles de la cognition (3 conseils)

✓ Sédation

- Arrêter l'Hydroxyzine (Atarax®) pour cause de sédation marquée
- Diminuer les posologies de Prazepam (Lysanxia®) et d'Olanzapine (Zyprexa®), générant une sédation invalidante
- Arrêter les benzodiazépines à l'origine de sédation (2 conseils)
- Diminuer la posologie de Clozapine (Leponex®) car sédation (2 conseils)

✓ Symptômes extra pyramidaux

- Diminuer les doses de Risperidone (Risperdal®) (3 conseils) et de Paliperidone (Xeplion®) (1 conseil) pour cause d'apparition de dyskinésies
- Diminuer la posologie d'Aripiprazole (Abilify®) chez un patient souffrant d'akathisie

✓ <u>Autres</u>

- Substituer l'Olanzapine (Zyprexa®) par de l'Amisulpride (Solian®) ou Quetiapine (Xeroquel®) chez un jeune patient ayant pris 14 kg sous Olanzapine (Zyprexa®)
- Arrêter l'Olanzapine (Zyprexa®) à l'origine d'une prise de poids
- Arrêter la Mianserine (Athymil®) car aggravation de la sécheresse oculaire
- Diminuer la posologie de Clozapine (Leponex®) car hypersalivation (1 conseil)

Annexe VI: EXEMPLES DE CAS DE PROBLEMES MULTIPLES

✓ Médicaments non indiqués et effets indésirables

- Réduire progressivement puis arrêter la Quetiapine (Xeroquel®) 300mg par jour et le Divalproate de Sodium (Depakote®) 500mg par jour chez un patient n'ayant présenté qu'un seul épisode psychotique aigu (il est recommandé d'interrompre progressivement le traitement antipsychotique après deux ans de rémission dans le cas présent, ce traitement était mal supporté avec présence de dyskinésies tardives)
- Arrêter la Tropatepine (Lepticur®), le Diazepam (Valium®) et progressivement la Risperidone (Risperdal®) chez un patient traité par Clozapine (Leponex®) 600mg par jour, Divalproate de Sodium (Depakote®)1500mg par jour, Risperidone (Risperdal®) 4mg par jour, Hydroxyzine (Atarax®) 300mg par jour, Diazepam (Valium®) 100mg par jour et Tropatepine (Lepticur®) 10mg par jour et présentant une sédation assez marquée avec trouble attentionnel consécutif
- Réduire progressivement la Risperidone (Risperdal®) à la dose minimale efficace afin d'arrêter la Tropatepine (Lepticur®) délétère d'un point de vue cognitif, et poursuivre la décroissance de la Cyamemazine (Tercian®) et du Prazepam (Lysanxia®) jusqu'à leur arrêt chez un patient traité par Risperidone (Risperdal®) (8 mg/j), Cyamemazine (Tercian®) (25 mg/j), Tropatepine (Lepticur®) 2 cp/j et Prazepam (Lysanxia®)
- Viser une monothérapie par Quetiapine (Xeroquel®) chez un patient sous Quetiapine (Xeroquel®) 1200 mg/jr, Venlafaxine (Effexor®) 150 mg/jr, Cyamemazine (Tercian®) 25 mg 1-1-1, Lorazepam (Temesta®) 1 mg 3 à 4 par jour, à la demande, Zopiclone (Imovane®) 7,5 mg/jour : l'association de ces nombreux psychotropes (hormis la Quetiapine (Xeroquel®) qui agissait efficacement contre la désorganisation) était iatrogène (du point de vue cognitif, métabolique et cutané en particulier photosensibilisation attribuée à la Cyamemazine (Tercian®)) et non bénéfique pour le patient

- ✓ <u>Stratégie thérapeutique non optimale et effets indésirables</u>
- Substituer la Mirtazapine (Norset®) à la Venlafaxine (Effexor®) dans l'attente d'effets sédatifs en plus des effets antidépresseurs pour une patiente sous Venlafaxine (Effexor®), Risperidone (Risperdal®) et Zopiclone (Imovane®) présentant divers symptômes : tension, agitation, contrariété

Annexe VII: CAS DE SOUS-DOSAGE

✓ Antipsychotiques

- Augmenter la posologie de Quetiapine (Xeroquel®) (actuellement à 600 mg/jour) pour agir sur la désorganisation
- Augmenter la posologie de Quetiapine (Xeroquel®) (actuellement à 50 mg/jour) chez un patient souffrant de phobies sociales
- Augmenter la posologie d'Olanzapine (Zyprexa®) (actuellement à 7.5 mg/jour) chez un patient souffrant de schizophrénie encore extrêmement agressif, tendu et intolérant
- Augmenter la posologie de Risperidone (Risperdal®) (actuellement à 3 mg/jour) chez un patient schizophrène souffrant d'hallucinations et de méfiance persistante à l'égard d'autrui

✓ Antidépresseur

- Augmenter la posologie de Sertraline (Zoloft®) à 3 comprimés/jour (actuellement à 1) chez un patient souffrant d'agoraphobie très invalidante

Annexe VIII: CAS D'INDICATIONS NON TRAITEES

✓ <u>Antipsychotiques</u>

- Instaurer un antipsychotique (l'Aripiprazole (Abilify®) parce qu'il est le mieux toléré) chez deux jeunes femmes, sans aucun traitement, souffrant d'hallucinations

✓ Antidépresseurs

- Instaurer un antidépresseur en traitement de fond de l'anxiété chez un patient très anxieux, traité par Prazepam (Lysanxia®) 20 mg/jour, qui s'auto-médiquait en plus avec d'autres benzodiazépines (prescrites dans le passé). Il était ainsi devenu dépendant à ces anxiolytiques
- Substituer la Paroxetine (Deroxat®) par un normo thymique ou antipsychotique à visée thymorégulatrice chez un patient souffrant de trouble bipolaire présentant un épisode d'allure dépressive à la suite d'un épisode manique délirant

Annexe IX: CAS DE MEDICAMENTS NON INDIQUES

- Arrêter le Trihexyphenidyle (Parkinane®) prescrit depuis plusieurs mois, sans réelle indication ni bénéfice
- Réduire très progressivement le traitement par Rispéridone (Risperdal®) (0,5 mg/mois) chez un patient au diagnostic de schizophrénie incertain : si ce traitement pouvait être interrompu sans apparition de manifestations psychotiques (spécifiquement psychotiques et non anxieuses), le diagnostic pouvait être remis en question. Si, par contre, de telles manifestations apparaissaient, il était confirmé. Dans l'incertitude, il paraissait douteux de poursuivre un médicament qui doit être réservé à la schizophrénie ou aux troubles apparentés et présentant de nombreux effets indésirables
- Traiter par une monothérapie préventive (Divalproate de Sodium (Depakote®) ou Aripiprazole (Abilify®) ou Olanzapine (Zyprexa®) ou Risperidone (Risperdal®)) un patient souffrant de trouble bipolaire recevant actuellement un traitement de crise (Divalproate de Sodium (Depakote®) 1500 mg/jour, Risperidone (Risperdal consta®) 50 mg/2 semaines et Olanzapine (Zyprexa®) (10 mg/jour))

Annexe X : CAS DE VOIE / ADMINISTRATION INAPPROPRIEE

Une patiente était sous Aripiprazole (Abilify®) 5 mg 1 jour sur 2, utile pour traiter ses symptômes psychotiques mais la dose qu'elle recevait était trop élevée du fait d'une grande sensibilité à cette classe de médicaments. L'Aripiprazole (Abilify®) ne pouvant pas être utilisé à une posologie inférieure, il paraissait pertinent d'envisager une autre molécule ayant une galénique plus appropriée

<u>Remarque</u>: au moment des faits, la solution buvable d'Abilify® n'était pas encore sur le marché français

- Switch Risperidone (Risperdal®) 8 mg/jour vers une forme retard (consta ou Paliperidone (Xeplion®)) proposé pour améliorer l'observance du patient.

Annexe XI: CAS DE SURDOSAGE

Il s'agissait d'un patient sous Olanzapine (Zyprexa®) 10 mg 1-0-1 et Cyamemazine (Tercian®) 25 mg 1-1-1 souffrant de troubles schizo-affectifs actuellement en rémission. Son traitement médicamenteux était encore en phase de réduction, le dernier épisode étant très récent ; le traitement minimal efficace était probablement proche de 10-15 mg/jour d'Olanzapine (Zyprexa®).

Annexe XII: CAS DE CONTRE-INDICATION

Une patiente, traitée par Valpromide (Depamide®) 600 mg/jour, avait un projet de grossesse. Le médecin du centre référent imposait donc un arrêt de cette molécule et un switch vers de la Quetiapine (Xeroquel®) ou un ISRS en cas de rechute au cours de la grossesse.

Annexe XIII: CAS DE MONITORAGE A SUIVRE

Le problème rencontré était un suivi de monitorage (dosage de la lithiémie à réaliser) chez un patient sous Lithium (Teralithe®) 400 mg/jour dont l'observance était incertaine. Le bénéfice a été codé comme amélioration de l'observance. Bien que la lithiémie fût dans les valeurs normales, ce dosage a permis de ré insister auprès du patient sur l'importance de continuer la prise quotidienne de Lithium (Teralithe®).

Annexe XIV : FICHE DE CONSEILS THERAPEUTIQUES

DATE: / /	DIAGNOSTIC PSYCHIATRIQUE:				
IDENTITE PATIENT:	□ Schizophrénie				
Nom:	□ Trouble bipolaire				
Prénom:	□ Dépression				
Sexe \Box M \Box F	□ Multiples				
Date de naissance :	□ Autre				
1. PROBLEME(S) RENCONTRE(S):	2. CLASSE(S) THERAPEUTIQUE(S):				
☐ Stratégie thérapeutique non optimale	□ Antipsychotique				
□ Sous-dosage	□ Anxiolytique				
□ Voie / administration inappropriée	□ Hypnotique				
□ Surdosage	□ Antidépresseur				
□ Effet indésirable	□ Normo thymique				
→Déclaration de pharmacovigilance*	□ Correcteur				
□ Oui					
\Box Non					
□ Monitorage à suivre					
□ Indication non traitée					
□ Médicament non indiqué					
□ Contre-indication					
3. INTERVENTION PRECONISEE:					
□ Ajout d'un médicament					
□ Arrêt d'un médicament					
□ Substitution / Echange					
□ Augmentation de posologie					
□ Diminution de posologie					
□ Suivi biologique					

*Formulaire de déclaration d'effet indésirable : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dd527d3fd8e9727b05476386c555fbcd.pdf

LEBAS Eloïse

Impact sur la prescription de psychotropes des conseils thérapeutiques formalisés dans un centre référent de réhabilitation psychosociale: analyse de 601 dossiers

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 95 p.

RESUME

L'organisation de la psychiatrie publique en France repose sur une organisation hospitalière et extrahospitalière comprenant les Centres de Réhabilitation Psychosociale (CRP). Les CRP s'adressent aux patients souffrant de pathologies psychiques stabilisées et font appel à différents outils (remédiation cognitive, éducation thérapeutique, évaluation pluridisciplinaire,...) afin de développer les compétences des patients, réduire leurs symptômes et faciliter leur insertion sociale. Au cours de certaines consultations, les psychiatres du CRP peuvent être amenés, dans l'intérêt du patient, à proposer au psychiatre en charge du patient des conseils thérapeutiques basés sur les recommandations officielles.

L'objectif de cette étude mono centrique (observation rétrospective de dossiers patients informatisés) réalisée au C.H Le Vinatier (Bron 69500) était d'analyser l'impact (suivis et bénéfices) des conseils thérapeutiques émis au niveau du CRP de Lyon pour les patients suivis.

Parmi les 601 dossiers analysés, 66 conseils (8.3% des patients) ont été retrouvés. Ainsi, ce résultat laisse supposer que dans la majorité des cas, les prescriptions des psychotropes étaient conformes aux recommandations et la prise en charge du patient optimale. Lorsque la prise en compte et le bénéfice des conseils ont été tracés (exclusion des situations non renseignées), ceux-ci ont été suivis dans 81.7% des cas, partiellement pris en compte dans 8.1% des cas, et bénéfiques dans 97% des cas. Les principaux bénéfices obtenus étaient une amélioration clinique (48.5%) et une diminution des effets indésirables (36.4%).

Ce travail novateur a permis de mettre en évidence l'impact positif des conseils thérapeutiques formalisés dans un CRP sur la prescription des psychotropes chez l'adulte psychotique. L'objectif est désormais, dans l'intérêt du patient, de promouvoir cette activité de conseil thérapeutique au sein des autres centres référents et de poursuivre cette étude à plus grande échelle afin d'enrichir la littérature à ce sujet.

MOTS CLES

Psychiatrie
Centre de réhabilitation psychosociale
Conseil thérapeutique
Prescription médicamenteuse

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités et praticien hospitalier
 M. FRANCK Nicolas, Professeur des Universités et praticien hospitalier
 M. CLERC Bertrand, Docteur en pharmacie et praticien hospitalier
 Mme SAUTOU Valérie, Professeur des Universités et praticien hospitalier
 Mme MEGARD Rachel, Docteur en pharmacie et praticien hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 22 Mai 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

1166, route de sur les Crêts – 74500 FETERNES