

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 28 Juin 2021
Par EL MANSOUF Amel

Dispensation de la clozapine et sa réglementation à l'officine

Membres du jury :

Président : GRESSIER Bernard, Professeur des universités Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Pharmacologie à Lille.

Assesseur(s) : CUVELIER Elodie, AHU pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie au CHU de Lille.

LEHMANN Hélène, Maitre de conférence Législation et Déontologie pharmaceutique.

Membre(s) extérieur(s) : IBERIT Stéphanie, Docteur en Pharmacie à Wattrelos.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : SAVINA	Marie-Dominique

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LON

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
----	---------	--------	------------------

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie,
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie,
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mes remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes sans qui la réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible.

Aux membres de jury :

À **Madame Cuvelier**, en tant que Directrice de thèse, merci d'avoir accepté de m'encadrer dans la réalisation de cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien et votre confiance dans l'élaboration de ce sujet et pour votre réactivité et votre implication dans la correction continue de cette thèse.

À **Monsieur Gressier**, merci d'avoir de présider ce jury et de l'intérêt que vous portez à mon sujet de thèse.

À **Madame Lehmann**, d'avoir accepté de participer à mon jury et de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

À **Mme Iberit**, en tant que maître de stage, j'ai passé un stage formidable à vos côtés et au côté de votre équipe. Je vous remercie également pour votre écoute, votre pédagogie, votre patience et votre bonne humeur. C'est en voyant des pharmaciens comme vous que je suis heureuse de le devenir un jour. Vous êtes un exemple.

À ma famille et mes amies :

À **ma mère**, qui m'a toujours soutenu et encouragé dans les moments difficiles. Merci pour l'éducation que tu m'as donné, j'espère être aussi merveilleuse que toi avec mes enfants.

À **mon père**, paix à son âme, qui malheureusement n'est plus de ce monde pour lire mes remerciements mais que je remercie quand même de tout mon cœur. J'espère que tu es fier de moi.

À **mes frères et sœurs** qui m'ont aidé et soutenu durant toute ma scolarité.

À **mon mari**, merci de m'avoir supporté durant toutes mes années de scolarité et merci d'avoir mangé chez ma mère toute l'année.

À **mon beau-frère Ayoub**, tu es mon sauveur sans toi la fin de cette thèse n'aurait pas pu être possible.

À **Zineb ma sœur de cœur**, merci pour ta présence dans ma vie. Loin des yeux mais près du cœur.

À **Jos**, merci de m'avoir écouté parler de ma thèse en long, en large et en travers. Merci d'avoir été là quand j'avais peur d'échouer, de m'avoir encouragé et soutenu. Merci de me pousser à être la meilleure version de moi-même.

À **Monsieur Mantel**, j'ai toujours voulu faire ce métier mais ma première expérience avec vous lors de mon stage de deuxième année me l'a confirmé. J'espère vivre autant de chose que vous et j'espère un jour être un aussi bon pharmacien que vous. Merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	27
PARTIE 1 : LA DISPENSATION EN OFFICINE	29
LES DIFFERENTES ETAPES DE LA DISPENSATION	31
A. ANALYSE DE L'ORDONNANCE	33
1. Identification du prescripteur	33
2. Types de prescription	33
3. Vérification de l'identité du patient.....	36
4. Informations relatives au patient.....	36
5. Analyse technique et scientifique de la demande	39
6. Analyse économique	40
B. CONSEIL PHARMACEUTIQUE	43
C. LA DELIVRANCE.....	45
1. Réalisation de la délivrance	45
2. Traçabilité de la délivrance et de substitution.....	45
D. CONTRIBUTION AUX VIGILANCES ET TRAITEMENT DES ALERTES SANITAIRES	47
E. LES RESPONSABILITÉS	49
1. La responsabilité civile	49
2. La responsabilité disciplinaire	50
3. La responsabilité pénale	50
PARTIE 2 : LES SPECIFICITES DE LA CLOZAPINE.....	51
A. GENERALITES SUR LA CLOZAPINE	51
1. Indication de la clozapine (Leponex®).....	51
2. Classe thérapeutique et mécanisme d'action de la clozapine	52

3.	Efficacité de la clozapine	52
B.	SPECIFICITE DE PRESCRIPTION.....	55
C.	SPECIFICITE DE LA DISPENSATION	57
D.	SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	57
1.	Les différents types d'effets indésirables	57
1.1.	Troubles hématologiques.....	57
1.2.	Risque cardio-vasculaire.....	57
1.3.	Syndrome malin des neuroleptiques.....	58
1.4.	Troubles du système nerveux	58
1.5.	Troubles du métabolisme et de la nutrition	58
1.6.	Troubles de l'appareil digestif	58
2.	Prévention et prise en charge des effets indésirables.....	59
E.	CONSEILS	61
1.	Modalités de prise et oubli.....	61
2.	Automédication et interactions médicamenteuses.....	61
3.	Gestion du stress.....	62
4.	Clozapine et Covid-19.....	62
PARTIE 3 :	RETOUR D'EXPERIENCE	65
A.	METHODOLOGIE	65
1.	Cible du questionnaire	65
2.	Matériels et méthodes.....	65
3.	Analyses statistiques.....	66
B.	RESULTATS	67
1.	Gestion de patients traités par clozapine sans ordonnance valable	67
2.	Gestion de patients traités par clozapine n'ayant pas réalisé de NFS.....	69
3.	Gestion de patients traités par clozapine ayant une NFS hors norme.....	71

C. DISCUSSION	73
PARTIE 4 : CONCLUSION.....	77
Bibliographie	79
Annexe	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Récapitulatif des différentes prescriptions médicales et des points de vigilances spécifiques à apporter par le pharmacien	34
Tableau 2. Récapitulatif des médicaments à prescription restreinte	35
Tableau 3. Prévention et prise en charge des effets indésirables	59
Tableau 4. Démarche d'une dispensation avec une ordonnance de clozapine non valide	68
Tableau 5. Démarche si non présentation d'une ordonnance sans prise de sang ...	70

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Molécule de la clozapine	52
Figure 2. Évolution du score BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) en fonction du temps.....	53
Figure 3. Comparaison des effets secondaires dans les deux groupes avec l'échelle Simpson-Angus	54
Figure 4. Fréquence de suivi de la numération formule sanguine et optimisation thérapeutique de la clozapine.....	56
Figure 5. Dispensation de la clozapine sans ordonnance valable.....	67
Figure 6. Dispensation de la clozapine sans résultats de la NFS.....	69
Figure 7. Dispensation de la clozapine avec une NFS hors norme.....	71

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Ordonnance classique.....	83
Annexe 2. Ordonnance bizonne.....	83
Annexe 3. Liste des ALD.....	84
Annexe 4. Ordonnance de médicaments d'exception.....	85
Annexe 5. Ordonnance sécurisée	85
Annexe 6. Fiche opinion pharmaceutique issu de CESPARM, ordre national des pharmaciens.....	85
Annexe 7. Liste médicaments « dispensation adaptée » issu de ameli.fr	88
Annexe 8. Exemple plan de prise issu de OMEDIT Aquitaine.....	89
Annexe 9. Questionnaire thèse clozapine.....	90

LISTE DES ABREVIATIONS

AD : Association déconseillée

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de santé et du médicament

CI : Contre-indication

CIF : Contre-indication formelle

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de santé publique

DCI : Dénomination commune internationale

DP : Dossier pharmaceutique

DMP : Dossier médical partagé

EI : Effets indésirables

HAS : Haute autorité de santé

MTE : Marge thérapeutique étroite

NFS : Numération de formule sanguine

OP : Opinion pharmaceutique

PIH : Prescription initiale hospitalière

PH : Prescription hospitalière

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PNN : Polynucléaire neutrophile

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produits

SS : Sécurité sociale

VSM : Volet de synthèse médical

INTRODUCTION

La schizophrénie est une maladie fréquente qui touche 0,7 à 1% de la population mondiale et environ 600 000 personnes en France, et parmi elle jusqu' à ¼ des patients en France présentent une résistance aux antipsychotiques [1].

La clozapine, premier antipsychotique atypique est le traitement de référence de la schizophrénie résistante. En effet cette molécule présente des résultats significatifs sur les effets positifs type hallucinations et délires au long terme et permet également la diminution importante des effets secondaires de type extrapyramidaux [2] d'où son utilisation dans la maladie de Parkinson pour traiter les hallucinations. Malgré le bénéfice clinique de cette molécule, sa prescription est associée à l'apparition d'effets indésirables pouvant être graves voir mortels.

La Haute Autorité de Santé a donc instauré une réglementation stricte pour sa prescription ainsi que pour sa dispensation à l'officine.

Nous allons donc voir dans un premier temps les différentes étapes importantes de la dispensation et leurs réglementations, puis nous aborderons plus spécifiquement la dispensation de la clozapine et pour finir pour nous parlerons d'un questionnaire diffusé auprès des pharmaciens d'officine sur cette réglementation.

PARTIE 1 : LA DISPENSATION EN OFFICINE

La dispensation à l'officine est un acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments une analyse minutieuse de l'ordonnance médicale, une préparation possible des doses à administrer ainsi que la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires à un bon usage des médicaments [3]. Ce qui est indispensable et parfois négligé [4], le pharmacien a le devoir de conseil même lorsqu'il délivre un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale [3].

Par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, il a le devoir de participer au soutien apporté au patient [5].

L'un des enjeux de santé publique le plus important est la dispensation de bonne qualité. Celle-ci contribue à une efficacité optimale des traitements ainsi qu'à la diminution des risques de iatrogénies médicamenteuses. Elle fait également partie selon le code de santé publique à la mission de service public de la permanence des soins auxquels le pharmacien d'officine doit contribuer [5].

Cette dispensation de bonne qualité est effectuée selon le CSP *via* des règles de bonnes pratiques de dispensation. Ce guide, qui est opposable, permet au pharmacien de prendre connaissance de l'ensemble des obligations avant de dispenser des médicaments, et notamment :

- ⇒ le devoir d'actualiser ses connaissances [6] et l'obligation de satisfaire au développement professionnel continu ;
- ⇒ Le devoir d'exercer sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine [7], de faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art [8];
- ⇒ L'obligation de porter secours à toute personne en danger immédiat [9];
- ⇒ Le devoir d'adopter un comportement conforme à ce qu'exigent la probité et la dignité de la profession [10];
- ⇒ Le devoir de préserver la liberté de son jugement professionnel, son indépendance ne pouvant être aliénée sous quelque forme que ce soit [11];
- ⇒ L'obligation de respecter et de faire respecter le secret professionnel [12];

⇒ L'obligation de ne pas inciter le patient à la consommation abusive de médicaments [13] et de veiller à ne jamais favoriser, ni par ses conseils ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique [14].

Les pharmaciens se doivent également d'informer et d'être vigilant en cas d'apparition d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments délivrés par leur soin mais également ceux délivrés dans d'autres officines. De plus le pharmacien doit déclarer tout effet indésirable rapporté par un patient ou observé par lui-même au centre de pharmacovigilance *via* une plateforme mis en ligne.

LES DIFFERENTES ETAPES DE LA DISPENSATION

La prescription médicamenteuse est une conduite thérapeutique ayant pour but de prévenir, de soulager et de guérir une pathologie aigue ou chronique.

Analyser une prescription est la base du métier de pharmacien, en intégrant les éléments réglementaires, scientifiques et techniques qui sont à adapter au patient. Cet exercice intellectuel qui précède la délivrance est une sécurité complémentaire de la prise en charge thérapeutique pour le patient ; il permet, pour le médecin, de garantir son acte de prescription.

Tout d'abord, lorsque le patient se présente en officine afin d'y obtenir ses traitements, il est dans l'obligation de présenter l'original de sa prescription lorsque la prescription du médicament par un professionnel de santé habilité est la condition réglementaire de sa dispensation. Ainsi le pharmacien pourra analyser les ordonnances médicales afin de sécuriser sa délivrance.

Une analyse réglementaire est donc la première étape de l'analyse du pharmacien.

A. ANALYSE DE L'ORDONNANCE

1. Identification du prescripteur

Afin de vérifier l'identité du prescripteur, le pharmacien devra dans un premier temps analyser la présence des éléments suivants [8]:

- **Le nom et prénom** du prescripteur
- **La spécialité** du prescripteur
- **Le service** hospitalier ou l'établissement hospitalier dans lequel il exerce (public ou privé) si celui-ci exerce dans un hôpital : **l'adresse** du cabinet du prescripteur ou de l'établissement dans lequel il exerce.
- **Le Numéro de Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS)**, qui est le répertoire unique de référence rassemblant et publiant les informations permettant d'identifier les professionnels de santé [15]
- **Le numéro Assurance Maladie** (numéro FINESS pour un établissement) qui permet d'identifier la structure du prescripteur.
- Le moyen de **contact** du prescripteur (mail, numéro de téléphone...)

Après avoir vérifié l'identité du prescripteur, le pharmacien analysera le type d'ordonnance qui est soumis à une réglementation.

2. Types de prescription

En plus de la vérification de l'identité du prescripteur, le pharmacien doit s'assurer de la régularité de la prescription et des traitements prescrits selon le type de prescription, décrit dans le tableau 1 [16] (cf annexe 1).

Tableau 1.Récapitulatif des différentes prescriptions médicales et des points de vigilances spécifiques à apporter par le pharmacien [10] (cf annexe 3).

	<u>Ordonnance classique</u>	<u>Ordonnance bizone</u>	<u>Ordonnance sécurisée</u>	<u>Ordonnance d'exception</u>
<u>Médicaments</u>	<p>Liste I : ordonnance simple non renouvelable sauf mention contraire</p> <p>Liste II : Ordonnance simple renouvelable sauf mention contraire</p>	<p>Concerne les traitements inscrits dans la liste des pathologies avec une Affection Longue Durée (ALD)</p>	<p>Concerne les médicaments classés stupéfiants et assimilés stupéfiants</p>	<p>Médicaments inclus dans la liste fixée par arrêté qui précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à une prise en charge ou un remboursement</p>
<u>Types d'ordonnance</u>	<p>Ordonnance classique</p>	<p>Une partie haute :</p> <p>ALD</p> <p>Une partie basse :</p> <p>traitement hors ALD</p>	<p>Un papier filigrané L'identité du prescripteur en bleu et sa structure Le numéro d'identification du lot d'ordonnance Une écriture en toutes lettres pour les spécialités, leur dosage et leur durée Le fractionnement de 7 à 28 jours selon la spécialité Un double carré en bas de l'ordonnance avec nombre de spécialités prescrites</p>	<p>4 volets : Volet n°1 pour l'assuré Volet n°2 et 3 à joindre à la feuille de soins en vue du remboursement dont un est destiné au contrôle médical Volet n°4 a conserver par le pharmacien</p> <p>Dans chaque volet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information patient • Information prescripteur • Information prescription
<u>Prise en charge par l'assurance maladie</u>	<p>Sur la base de remboursement des différents taux de la SS*: 15%, 30%, 65% et 100 %</p>	<p>La partie haute est prise en charge à 100 %</p> <p>La partie basse est sur la base de remboursement des différents taux de la sécurité sociale</p>	<p>Prise en charge selon la base de remboursement de la SS*</p>	<p>Le respect de la prescription ainsi qu'une ordonnance de produits d'exception conditionne la prise en charge pas la SS*</p>
<u>Délivrance</u>	<p>Renouvelée jusqu'à 12 mois avec une première délivrance dans les 3 mois.</p> <p>Possibilité d'être prescrite pour plusieurs mois sauf cas exceptionnel</p>	<p>Maladie incluse dans la liste des affections longues durées</p>	<p>Délivrance dans sa totalité jusqu'à 3 jours après la rédaction</p> <p>Au-delà de 3 jours, le pharmacien devra déconditionner pour donner le nombre de comprimés correspondant à la durée restante.</p>	

Parmi toutes ses ordonnances, certains médicaments prescrits seront soumis à une prescription restreinte du fait d'une technique d'utilisation compliquée, de caractéristiques pharmacologiques ou pour d'autres motifs justifiés.

Une vigilance accrue par le pharmacien est réalisée pour cinq types de médicaments soumis à prescription restreinte décrits dans le tableau numéro 2.

Tableau 2.Récapitulatif des médicaments à prescription restreinte

**AMM : autorisation de mise sur le marché [17].*

**PUI : pharmacie à usage intérieur*

	Prescription initiale	Prescription de renouvellement	Délivrance
Médicaments réservés à l'usage hospitalier Contraintes techniques d'utilisation ou nécessité d'hospitalisation	Selon l'AMM* Tout médecin ou spécialiste hospitalier	Selon l'AMM* Tout médecin ou spécialiste hospitalier	Patient hospitalisé
Médicaments à prescription hospitalière (PH) Nécessité d'un diagnostic et d'un suivi en établissement de santé	Selon l'AMM* Tout médecin ou spécialiste hospitalier	Selon l'AMM* Tout médecin ou spécialiste hospitalier	Pharmacie de ville = règle générale → le pharmacien devra vérifier l'habilitation du professionnel de santé ainsi que la présentation de la prescription initiale si renouvellement par un médecin généraliste
Médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH) Nécessité d'un diagnostic en établissement de santé	Tout médecin hospitalier	Selon l'AMM* Tout médecin ou spécialiste hospitalier ou de ville	
Médicaments à prescription réservée à certains spécialistes Contraintes de mise en œuvre du traitement	Médecin spécialiste hospitalier ou de ville	Selon l'AMM* Tout médecin ou spécialiste hospitalier ou de ville	
Médicaments à surveillance particulière Gravité des effets secondaires	Peut se cumuler avec les autres catégories		PUI Si inscrit sur la liste rétrocession
La date d'un nouveau diagnostic, la date de réalisation de résultat des examens, les risques liés à l'utilisation du médicament doivent être mentionnées sur l'ordonnance pour certains médicaments à prescription restreintes.			

3. Vérification de l'identité du patient

Cette étape est un préalable indispensable à la validation réglementaire de l'ordonnance. Ainsi le pharmacien doit vérifier l'identité du patient dans la mesure de ses moyens.

A l'officine les données administratives sont pour la plupart saisies mécaniquement lors de l'établissement d'une facture subrogatoire par la carte SESAM-VITALE.

Une fois l'identification du patient faite et la dispensation possible d'un point de vue réglementaire, le pharmacien récoltera un maximum d'informations afin d'éviter toutes erreurs iatrogènes.

4. Informations relatives au patient

A ce titre le pharmacien a besoin d'informations concernant le patient et ses traitements en cours. Pour aider à cette récolte d'informations, le pharmacien peut utiliser l'historique du logiciel d'aide à la dispensation, le DP avec son accord, ainsi qu'un questionnement rapide au comptoir afin de récolter les informations nécessaires telles que l'âge, son poids lorsque le traitement nécessite une adaptation posologique, ses traitements en cours si le patient ne dispose pas de DP ouvert, ses antécédents allergiques, ses contre-indications, son état de grossesse ou d'allaitement si c'est une femme en âge de procréer.

Le pharmacien peut également recueillir certaines informations dans le DMP. Il peut aussi récolter auprès du patient ou du prescripteur les résultats d'analyses biologiques, les états physiopathologiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic établi par le médecin, si non disponible dans le DP, dans l'objectif de détecter d'éventuelles contre-indications aux médicaments prescrits.

En fonction de chaque situation et du ou des médicaments à dispenser, le niveau d'informations à recueillir sera à adapter.

Plusieurs outils peuvent être utilisés pour le recueil d'information, notamment :

Le dossier pharmaceutique (DP)

Le DP recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien. L'information est archivée pendant 21 ans pour les vaccins et 3 ans pour les médicaments biologiques [18].

L'objectif du DP est d'améliorer la coordination entre les professionnels de santé, il permet également d'améliorer les échanges entre ville-hôpital, d'optimiser la dispensation des médicaments en diminuant les risques iatrogènes et ainsi favoriser l'amélioration de la conduite thérapeutique.

Le dossier pharmaceutique contient différents types de dossier tels que [13]:

- **le DP-rupture** pour la gestion des ruptures d'approvisionnement.
- **le DP-alertes** qui permet de diffuser en quelques minutes les alertes sanitaires à l'ensemble des pharmaciens.
- **le DP-rappels** qui diffuse les messages de retrait de lots de médicaments instantanément.
- **le DP-suivi sanitaire** qui offre une visibilité sur la situation sanitaire de la population.
- Et surtout **le DP-Patient** qui est celui qui aidera le plus dans la dispensation à l'officine car il permet au pharmacien de limiter les risques d'interactions entre médicaments et les traitements redondants. Il aide le pharmacien à agir efficacement contre la iatrogénie médicamenteuse.

En 2016, 34 millions de DP étaient actifs en France et 99,8% des pharmacies y étaient raccordées.

Mais malgré son succès auprès des pharmaciens, un pourcentage de patients reste réfractaire à l'ouverture d'un DP, notamment les plus de 75 ans qui représente une des catégories à risque d'évènements iatrogéniques. L'ouverture d'un DP pour ces patients permettrait d'optimiser leur prise en charge [19].

Le dossier médical partagé (DMP)

Le DMP permet de conserver et sécuriser les informations de santé du patient. En plus des informations contenues dans le DP on pourra y retrouver les résultats d'examens biologiques ou cliniques ainsi que les antécédents. Il permet de partager ses informations avec les professionnels de santé afin d'optimiser la prise en charge du patient [20].

Mais malgré l'aide apportée par le DMP, celui-ci n'a pas eu le succès escompté pour l'investissement fourni : 210 millions d'euros d'investissement pour 158 000 dossiers créés en 2012, dont une moitié vide ce qui mène à une suspension des DMP.

En 2017, l'assurance maladie relance le DMP et cette fois-ci les résultats sont encourageants : le volet de synthèse médical présente un intérêt majeur lorsque le patient n'est pas connu de l'officine [21].

Le VSM contient sous forme de résumé de nombreuses informations utiles aux professionnels de santé et notamment au pharmacien. Celui-ci pourra donc y retrouver les pathologies en cours, les antécédents, les allergies et intolérances médicamenteuses, les facteurs de risque et les traitements au long cours [21].

Opinion pharmaceutique (OP)

L'OP est une décision motivée, fondée sur l'historique pharmaco-thérapeutique connu d'un patient, dressée sous l'autorité d'un pharmacien et portant sur la pertinence pharmaceutique d'un traitement ou d'un ensemble de traitements le concernant (cf annexe 6). Elle est consignée dans l'officine et est communiquée sur un document normalisé au prescripteur et/ou au patient lorsqu'elle invite à modifier ou à réviser le traitement médicamenteux.

Après avoir vérifié la recevabilité administrative de l'ordonnance, une vigilance sera effectuée sur différents points d'attention tels que le poids, l'âge et le sexe qui ont été vu précédemment, mais aussi les interactions médicamenteuses pertinentes, la posologie et les médicaments à marge thérapeutique étroite.

5. Analyse technique et scientifique de la demande

Cette étape est axée sur les médicaments *via* le respect des posologies, la détection des interactions médicamenteuses, la vérification des indications et en particulier la détection des contre-indications et la connaissance des effets indésirables incontournables.

La qualification « pharmaceutique » de l'analyse pharmaceutique, plus globale que le terme pharmacologique est retenu dans les textes réglementaires car il suppose la prise en compte de données pharmacocinétiques, chimiques, toxicologiques, galéniques et cliniques [17].

Lors de cette analyse, le pharmacien doit s'assurer que les posologies et la galénique des médicaments prescrits soient adaptés au patient en fonction de son âge, son poids et de son sexe.

De plus, la conformité de la prise en charge en fonction de la pathologie et du stade d'évolution de celle-ci pour le patient, des interactions médicamenteuses potentielles avec notamment la présence de médicament à marge thérapeutique doit être vérifiée. Dans un premier temps le pharmacien devra vérifier l'absence de contre-indications absolues sur l'ordonnance. Si une CI est détectée, le prescripteur devra être contacté afin de trouver une alternative pour le patient. Puis les AD liées à un médicament ou à la pathologie du patient devront être évaluées par rapport à la balance bénéfique/risque. La présence de médicament à marge thérapeutique étroite sur l'ordonnance devra également faire partie des points d'attention du pharmacien.

La présence d'interactions médicamenteuses devra elle aussi être relevée par le pharmacien.

Ces interactions peuvent être d'ordre pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique, et seront détectées par la connaissance du résumé des caractéristiques du produit ainsi que par l'observation des conséquences cliniques éventuelles. Enfin, le pharmacien s'assurera également de l'absence de redondance et de consommation abusive.

Cette analyse pharmaceutique devra être faite lors de la dispensation de l'ordonnance présentée le jour même et en prenant compte des éventuelles prescriptions associées et de l'automédication du patient.

6. Analyse économique

Les obligations du pharmacien dans l'économie de la santé

Des obligations économiques doivent être respectées par le pharmacien lors de la dispensation afin de ne pas augmenter inutilement les dépenses de l'assurance maladie.

L'assurance maladie a pour objectif de garantir un accès aux soins universels, de contribuer à l'évolution du système de santé, et de garantir un accès aux soins durables et de haut niveau de qualité [22].

Le 12 février 2020 a été signé l'avenant numéro 20 à la convention nationale des pharmaciens titulaires qui a été publié le 29 mai 2020. Cet avenant présente les modalités de la mise en pratique de la « dispensation adaptée » (cf annexe 7) . Celle-ci correspond à la dispensation adaptée aux besoins thérapeutiques du patient avec l'assurance d'une bonne observance des traitements et en évitant tout risque de mésusage [23]. Cette dispensation est effectuée dans le respect de la prescription médicale uniquement pour les traitements qui autorisent une variation de posologie [24] : 22 classes thérapeutiques ont été incluses dans cet accord.

Il existe donc depuis le 1^{er} juillet 2020 une rémunération de 0,10 euros pour chaque ligne adaptée par le pharmacien. Cette rémunération est basée sur des objectifs de santé publique et est permise grâce aux économies faites par l'assurance maladie [23].

Par ailleurs, si un patient présente une ordonnance pour une préparation magistrale ou officinale, celle-ci devra répondre à 4 critères afin d'être remboursée [25] :

- **Objectif thérapeutique** : la préparation devra avoir un but thérapeutique, ce qui exclut notamment les préparations à visée cosmétique, diététique et d'hygiène.
- **Efficacité thérapeutique** : toutes les préparations à base de plantes et d'oligo-éléments sont exclues car elles ne présentent pas une efficacité prouvée et ont une place mineure dans la stratégie thérapeutique.
- **Absence de spécialité** : pour être prise en charge, la préparation ne doit pas être commercialisée.

→ **Inscription à la pharmacopée de toutes les substances premières** pour être prise en charge.

Il devra être mentionné sur l'ordonnance « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ».

Et enfin conformément au CSP, le pharmacien n'a pas le droit de dispenser un traitement pour plus d'un mois, sauf en cas de conditionnement trimestriel pour certaines pathologies chroniques, et dans le cas d'une dérogation tels qu'un départ à l'étranger [26].

Droit de substitution

La substitution par des génériques reste une préoccupation et une obligation du pharmacien d'officine [23]. Elle doit être expliquée au patient car elle peut entraîner une mauvaise observance et/ou une rupture thérapeutique de celui-ci.

Lorsqu'un médicament est prescrit en DCI et avec un nom de marque/princeps, le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, qui correspond au droit de substitution du pharmacien afin de réduire les coûts auprès de la sécurité sociale.

En effet, pour des raisons particulières, le prescripteur peut refuser la substitution par une mention expresse portée sur la prescription.

Depuis le 1^{er} janvier 2020, l'écriture manuscrite de la mention « non substituable » sur l'ordonnance a été supprimée et modifiée pour permettre au médecin de recourir à un logiciel d'aide à la prescription, le médecin pourra quand même continuer à l'écrire à la main s'il le souhaite sans oublier d'indiquer la justification [27].

A présent, la raison médicale qui justifie la non substitution doit être obligatoirement précisée sur l'ordonnance et selon l'arrêté ministériel du 12 novembre 2019, uniquement trois situations médicales l'autorise.

Ces trois situations médicales justifiant un refus de substitution sont :

- **MTE** : prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite pour assurer la stabilité de réponse au traitement (ex : certains antiépileptiques ; le levothyrox ; certains immunosuppresseurs ; la buprénorphine)
- **EFG** : prescription chez l'enfant de moins de 6 ans, lorsqu'aucun médicament générique n'a une forme galénique adaptée et que le médicament de référence disponible permet cette administration.
- **CIF** : prescription pour un patient présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans tous les médicaments génériques disponibles, lorsque le médicament de référence correspondant ne comporte pas cet excipient.

Donc depuis le 1^{er} janvier 2020, si la mention « non substituable » est justifiée par l'une des trois situations, le pharmacien délivre et facture le médicament princeps sur la base de remboursement de celui-ci. Si aucune mention « non substituable » n'est indiquée, le patient ne fera pas d'avance de frais s'il accepte un générique. Par contre, si le celui-ci refuse le médicament générique sans la mention « non substituable » ou si celle-ci n'est pas conforme, le pharmacien délivre le médicament princeps au patient, qui payera la totalité du prix du traitement sans tiers-payant, qui est la partie prise en charge par la Sécurité sociale et qui est calculé en fonction du SMR. Par la suite le patient pourra se faire rembourser cette part tiers-payant en envoyant sa feuille de soin à la caisse d'assurance maladie.

B. CONSEIL PHARMACEUTIQUE

Lors de la dispensation, il est primordial de conseiller et d'informer le patient de manière pratique et intelligible afin de s'assurer du bon usage du médicament et de son observance, qui sont tous deux essentiels à la prise en charge médicamenteuse et à l'efficacité thérapeutique. Afin d'améliorer au mieux cette observance, le pharmacien peut proposer un plan de prise (cf annexe 8) en cas de polymédication notamment, il proposera ou rappellera les règles hygiéno-diététiques à mettre en place afin d'optimiser le traitement, et peut réaliser un point sur la vaccination et sur l'automédication. Il pourra également proposer au patient de participer à des entretiens pharmaceutiques qui lui permet d'acquérir des compétences d'auto-soins et d'auto-adaptation.

Un programme d'éducation thérapeutique en cas de pathologie chronique peut être proposé selon les programmes disponibles, afin d'améliorer la qualité de vie du patient en renforçant leurs compétences d'auto-soins et d'adaptation à la maladie et à ses conséquences sur la vie quotidienne.

Enfin le pharmacien devra rappeler tous les témoins de suivi au patient, comme les analyses biologiques à faire obligatoirement, l'auto-surveillance et tous les signes d'aggravation d'une pathologie si cela est nécessaire.

Les conseils, qui sont une obligation légale aux pharmaciens, devront être adaptés afin de rendre au mieux le patient autonome et acteur de sa prise en charge. La reformulation ou une autre méthode de communication peut être nécessaire afin de s'assurer de leur bonne compréhension.

C. LA DELIVRANCE

1. Réalisation de la délivrance

Si toutes les analyses précédemment citées respectent le CSP et ne présente aucun danger pour le patient alors le pharmacien peut délivrer les produits demandés.

Au contraire, le pharmacien à le droit de refuser toute délivrance qu'il considère dangereuse pour la santé du patient si l'une des analyses précédentes n'était pas concluante [25] .

2. Traçabilité de la délivrance et de substitution

Le pharmacien trace la délivrance des médicaments relevant des listes I, II qui se fait automatiquement lors de la facturation du traitement *via* le logiciel de dispensation. Les stupéfiants sont enregistrés par un système informatique spécifique ainsi que dans un ordonnancier papier qui doit être conservé pendant 3 ans conformément aux dispositions des articles R. 5132-9, R. 5132-10, R. 5132-35 et R. 5132-36 du CSP

Les médicaments dérivés du sang font l'objet d'une traçabilité spécifique conformément aux dispositions de l'article R. 5121-186 du CSP.

Concernant les médicaments à prescription facultative, le pharmacien peut tracer leur délivrance dans l'historique du logiciel d'aide à la dispensation.

Le pharmacien peut également enregistrer dans le logiciel d'aide à la dispensation sa décision quant à la substitution médicamenteuse et les éventuels refus de substitution du patient.

Un dossier pharmaceutique peut être créé et alimenté par le pharmacien si le patient donne son accord.

D. CONTRIBUTION AUX VIGILANCES ET TRAITEMENT DES ALERTES SANITAIRES

Le pharmacien est un acteur de la surveillance et de l'évaluation des effets indésirables des médicaments.

Il doit signaler tout effet indésirable d'un produit de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) [28]. Ces effets indésirables peuvent être déclarés soit par le patient *via* le site internet de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou par le pharmacien s'il en détecte lors du suivi du traitement ou si le patient le lui signale.

En effet, afin de procéder à ces déclarations, le pharmacien dispose de toute la documentation possible :

- Un document relatif à la détection des EI indiquant les éventuelles questions à poser aux patients
- Le formulaire de déclaration
- Les coordonnées du CRPV
- Ainsi que la mise en place d'alerte dans le logiciel d'aide à la dispensation.

Le pharmacien doit également déclarer au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance des cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament.

Il existe aussi sur le site de l'ANSM un « guichet erreurs médicamenteuses » où le pharmacien doit déclarer tout risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans effets indésirables.

E. LES RESPONSABILITÉS

L'article R. 4235-13 du CSP prévoit que l'exercice personnel auquel est tenu le pharmacien consiste à exécuter lui-même les actes professionnels ou à en surveiller attentivement l'exécution s'il ne les accomplit pas lui-même.

Les préparateurs en pharmacie et les étudiants en pharmacie régulièrement inscrits en troisième année d'étude dans une unité de formation et de recherche de sciences pharmaceutiques sont autorisés à seconder le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent dans la délivrance des médicaments. Ils assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien (articles L. 4241-1 et L. 4241-10 du CSP).

Le pharmacien engage sa responsabilité lors d'une erreur de dispensation, d'un manque de contrôle d'une préparation, d'un défaut de conseil ou d'une infraction concernant des produits listés.

De plus un même fait peut être jugé à la fois sur le plan civil, disciplinaire ou pénale.

1. La responsabilité civile

La responsabilité civile a pour but la réparation des dommages causés à autrui ou à une chose.

Concernant le pharmacien titulaire, cela concerne les dommages causés au patient par son fait mais également par le fait des salariés. Cette responsabilité est explicitée par l'article 1242 du code civil.

Selon l'article 1242 du code civil « Tout fait quelconque de l'Homme qui cause à autrui un dommage, oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer ». Mais le pharmacien est aussi un professionnel de santé dont les activités sont régies spécifiquement le CSP. Et selon l'article L.1142-1 du CSP, la responsabilité d'un professionnel ne peut être engagée qu'en cas de faute. En conséquence une victime ne pourra obtenir des dommages et intérêts qu'en cas de preuve de la faute commise. Mais si une victime reproche au professionnel un défaut d'information sur les traitements par exemple, alors il reviendra au pharmacien de prouver qu'il a correctement informé son patient, c'est-à-dire de manière claire, loyale et appropriée [29].

2. La responsabilité disciplinaire

La responsabilité disciplinaire engage le pharmacien auteur d'un manquement à un devoir professionnel, à un manquement au code de déontologie ou à une atteinte à l'honneur de la profession. Le pharmacien fera alors l'objet d'une poursuite devant les instances disciplinaires c'est-à-dire devant les différentes chambres de discipline compétentes de l'Ordre des pharmaciens. Les pharmaciens titulaires d'une officine feront l'objet de poursuite devant les conseils régionaux compétents de la section A alors que les adjoints feront l'objet de poursuite devant le conseil central de la section D.

Il convient donc aux pharmaciens titulaires et adjoints d'assurer dans son intégralité l'acte de dispensation conformément aux dispositions du code de déontologie. Sa responsabilité peut être engagée en cas de faute de sa part mais également en cas de faute du personnel qualifié placé sous son autorité car il a l'obligation de surveiller les actes pharmaceutiques effectués par les autres salariés de l'officine [29].

Il existe également la responsabilité disciplinaire des assurances sociales.

Cette responsabilité est engagée lorsque des prestations servies aux assurés sociaux ont entraîné une dépense injustifiée pour les caisses d'assurance maladie. Elle découle du non-respect du CSP mais également du code de la sécurité sociale [29].

3. La responsabilité pénale

La responsabilité pénale sanctionne l'auteur lorsque celui-ci commet une infraction à une disposition légale. L'auteur peut être physique (donc un pharmacien) ou moral (c'est-à-dire une société de pharmacie). Les personnes pouvant donc être amenées à répondre pénalement de leurs actes sont les pharmaciens titulaires, les pharmaciens associés et l'ensemble du personnel de l'officine y compris les étudiants.

Tout membre de l'équipe officinale est soumis au respect des dispositions du droit commun et/ou spéciales comme celles figurant dans le code pénal, le CSP ou encore le code du travail ou de la sécurité sociale [26].

PARTIE 2 : LES SPECIFICITES DE LA CLOZAPINE

A. GENERALITES SUR LA CLOZAPINE

Dans les années 1950, les antipsychotiques se caractérisaient par la diminution des symptômes psychotiques associés à des effets indésirables de types extrapyramidaux.

En 1959, la recherche de nouvelles molécules antidépressives mène à la découverte de la clozapine par Münzicker [24]. Cette molécule a finalement montré un effet antipsychotique plutôt qu'un effet antidépresseur et cela sans l'apparition d'effets extrapyramidaux qui sont associés aux autres antipsychotiques classiques. Cependant, il faudra attendre les années 1970 pour que la clozapine bénéficie de nouvelles expérimentations. A la suite de cela, une supériorité d'action de la clozapine comparée à la chlorpromazine et à l'halopéridol a été démontrée. Mais comme elle ne correspondait pas exactement à la définition d'un antipsychotique « classique », le terme « atypique » a vu le jour.

Malgré l'efficacité de la clozapine, celle-ci fut retiré du marché suite à la déclaration de cas d'agranulocytose. Mais en 1990, au vu des résultats largement significatifs de la clozapine sur la schizophrénie résistante, la Food and Drug Administration (FDA) autorise sa remise sur le marché aux États-Unis avec une indication spécifique dans la schizophrénie résistante et sous surveillance hématologique stricte [30].

1. Indication de la clozapine (Leponex®)

En France, la clozapine est indiquée pour traiter la schizophrénie résistante, les patients atteints de schizophrénie intolérants aux autres traitements antipsychotiques atypiques (schizophrénie résistante), ainsi que la psychose apparaissant au cours de l'évolution de la maladie de parkinson.

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique d'évolution chronique dont le traitement médicamenteux principal est l'antipsychotique.

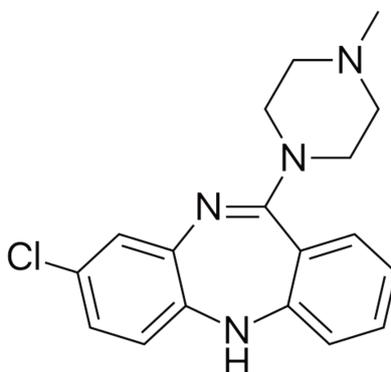
La HAS définit la résistance comme « l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un

antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante et bien conduit ».

2. Classe thérapeutique et mécanisme d'action de la clozapine

Comme vu précédemment, la clozapine est un antipsychotique atypique dit « de deuxième génération » de la famille des di benzodiazépines et appartenant à liste I des substances vénéneuses. On peut observer une structure assez proche d'autres antipsychotiques de deuxième génération comme la loxapine ou la quétiapine.

Figure 1. Molécule de la clozapine



La clozapine est un antagoniste dopaminergique et un antagoniste sérotoninergique des récepteurs 5HT₂, qui agit également de façon moindre en tant qu'anticholinergique, anti histamine et anti adrénérgique. Son affinité pour les récepteurs D₂ est assez faible contrairement aux autres antipsychotiques avec un taux d'occupation de 60%. Par contre on peut observer une affinité plus importante pour les récepteurs D₁ et D₄ comparé aux autres antipsychotiques, ainsi qu'une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} (taux d'occupation 84-94%). C'est donc cette action sur les récepteurs D₄ et 5-HT_{2A}, qui pourrait expliquer les bénéfices de la clozapine [31].

3. Efficacité de la clozapine

Dans le cadre de la schizophrénie résistante, plusieurs études ont été réalisées. Une méta-analyse comparant tous les antipsychotiques dans cette indication a été réalisée avec 2364 patients [23]. Les résultats montrent une supériorité d'efficacité de la

clozapine sur la réduction des symptômes positifs (hallucinations, délires) sur le long terme, causées par une quantité importante de dopamine dans la partie mésolimbique du cerveau.

Une supériorité de réduction des effets négatifs sur le court terme a également été constatée ; effets négatifs causés par une faible quantité de dopamine au niveau mésocortical [24].

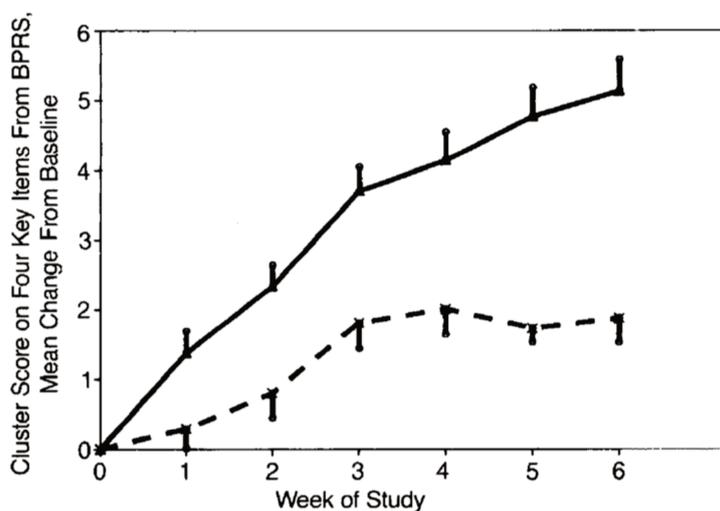
Une étude randomisée en double aveugle a également été réalisée. Elle comportait 265 patients divisés en deux groupes et qui a duré 6 semaines. 126 patients étaient traités par clozapine et 142 par chlorpromazine. L'évaluation clinique s'est faite à l'aide de la BPRS et de la CGI.

L'étude a donc montré une amélioration clinique supérieure dans le groupe sous clozapine par rapport au groupe sous chlorpromazine.

Les résultats sont représentés dans la figure 2.

Figure 2.Évolution du score BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)* en fonction du temps.

[26]



*Échelle d'évaluation psychiatrique brève

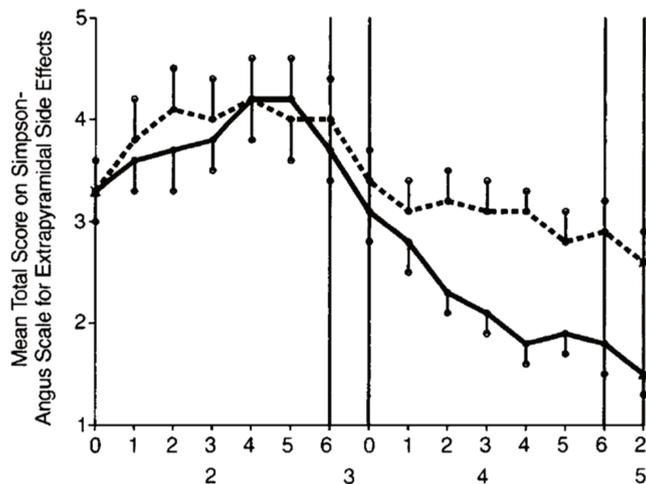
Ligne pointillée : patients sous chlorpromazine et benztropine.

Ligne continue : patient sous clozapine.

$P < 0.001$

L'étude a également comparé les effets indésirables dans les deux groupes : les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe chlorpromazine par rapport à celui traité par clozapine (figure 3).

Figure 3. Comparaison des effets secondaires des patients traités dans l'étude par chlorpromazine et clozapine avec l'échelle Simpson-Angus [26].



Ligne pointillée : patients sous chlorpromazine et benztrapine.

Ligne continue : patient sous clozapine.

B. SPECIFICITE DE PRESCRIPTION

De par sa toxicité hématologique, la clozapine nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) réservée à certains spécialistes tels que les gériatres, les neurologues et les psychiatres.

De plus, le traitement par clozapine est soumis à une surveillance particulière pendant le traitement, qui est obligatoire et qui est exigée pour permettre la dispensation du traitement.

Lecture de l'ordonnance

Posologie

La clozapine doit être instaurée progressivement et la posologie doit être adaptée individuellement afin d'obtenir la posologie minimale efficace, ce qui signifie que la dose introduite sera de 12,5 mg en 1 à 2 prises le premier jour puis 25 mg le deuxième jour.

Après vérification de la tolérance du patient au traitement, la dose pourra être augmentée par palier de 25 à 50 mg jusqu'à atteindre une dose maximale de 300 mg par jour en 2 à 3 semaines.

Par la suite, la posologie pourra être réajustée jusqu'à une dose efficace.

La dose moyenne efficace est située entre 200 et 450 mg par jour en plusieurs prises, la posologie la plus importante devra être de préférence administrée au coucher dû à l'effet somnolent de la clozapine. A savoir que la dose maximale préconisée est de 900 mg/jour, et que les effets indésirables sont généralement dose-dépendants.

Numération de formule sanguine

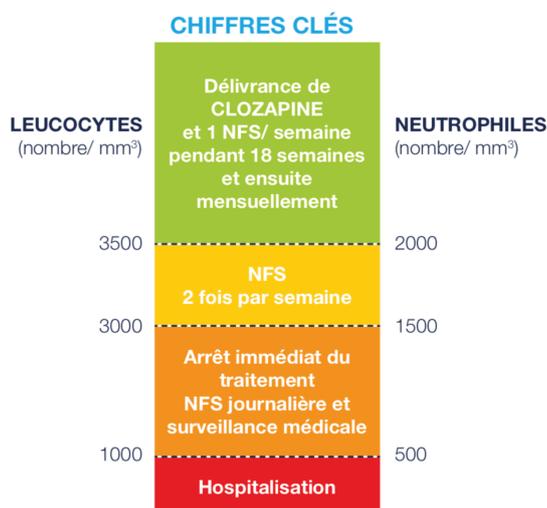
La surveillance hématologique doit être effectuée par la prescription d'une numération de formule sanguine (NFS) tous les 7 jours pendant les 18 premières semaines de traitement puis 1 fois par mois. Si le taux de leucocytes est entre 3000 et 3500 nombre/mm³, alors la NFS devra être effectuée à hauteur de deux fois par semaine jusqu'à normalisation.

Celle-ci conditionne la prescription de la clozapine : le médecin devra noter sur l'ordonnance la date de la réalisation de la NFS ainsi que les valeurs observées, qui

devront être dans la limite des valeurs usuelles. Ces valeurs sont annotés dans le carnet de suivi de la clozapine, et le médecin y apposera sa signature [25].

Figure 4.Fréquence de suivi de la numération formule sanguine et optimisation thérapeutique de la clozapine.

[27]



Durée de prescription

La durée de prescription est établie en fonction des résultats de la NFS : lors des 18 premières semaines de traitement, la prescription sera effectuée pour 7 jours ; puis l'ordonnance pourra être renouvelée tous les mois après cette période.

C. SPECIFICITE DE LA DISPENSATION

Le carnet de suivi, qui contient toutes les informations nécessaires pour le patient ainsi qu'un suivi des NFS [28], doit être vérifié à chaque dispensation et complété.

Le pharmacien doit s'assurer que le patient présente à chaque fois la PIH datant de moins de 1 an ainsi que l'ordonnance en cours valable 1 mois.

Selon la durée de prescription autorisée au cours de ce traitement (7 jours), la quantité délivrée par rapport à la surveillance hématologique doit être annotée ainsi que le tampon de l'officine et les dates de délivrance.

Le pharmacien s'assure aussi que les modalités de suivi thérapeutique sont respectées [29].

D. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

1. Les différents types d'effets indésirables

1.1. Troubles hématologiques

Le principal risque de la clozapine est d'un point de vue hématologique, ce qui engendre un suivi obligatoire de la NFS, plus précisément une surveillance des valeurs des globules blancs et des PNN comme vu précédemment. La neutropénie n'interdit pas la poursuite du traitement par clozapine mais attention particulière se portera sur l'agranulocytose qui se définit comme une forte diminution des PNN ($<500/\text{mm}^3$) (figure 4).

1.2. Risque cardio-vasculaire

La myocardite, représentant un des effets indésirables graves, est une réaction d'hypersensibilité qui apparaît le plus souvent lors des deux premiers mois du traitement (87% des cas lors des 30 premiers jours) [30]. Une attention particulière sera portée en présence de tachycardie persistante au repos, douleur thoracique, palpitations, arythmie ou tout signe évocateur d'une crise cardiaque. La clozapine devra être interrompu dans ce cas-là. [30]

1.3. Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin est un syndrome qui s'installe progressivement dans les jours qui suivent l'introduction du neuroleptique. Il est caractérisé par des troubles de la conscience et une hyperthermie grave ainsi qu'un dysfonctionnement du système nerveux autonome tels que la tachycardie, une perturbation de la pression artérielle et une rigidité musculaire.

Il s'agit d'une urgence médicale qui doit être connue de tous lorsque le patient est traité par antipsychotique [31].

1.4. Troubles du système nerveux

Les effets indésirables les plus couramment observés sont la somnolence/sédation et la sensation de vertige, dose-dépendant.

1.5. Troubles du métabolisme et de la nutrition

Comme pour beaucoup d'antipsychotique, une prise de poids a été rapportée chez certains patients traités par clozapine. En effet il a été démontré qu'elle entraînait une augmentation de l'appétit. Mais également d'autres troubles métaboliques comme une hyperglycémie et une dyslipidémie [29].

1.6. Troubles de l'appareil digestif

Constipation

Une constipation fréquente est dû aux effets anticholinergiques de la clozapine. Cette constipation peut entraîner des perturbations du péristaltisme intestinal allant parfois jusqu'à l'occlusion intestinale voir le décès [24]. Il est conseillé de questionner régulièrement le patient sur l'apparition de cet effet indésirable.

Hypersialorrhée

L'hypersialorrhée, est une salivation excessive, qui est observée très fréquemment et dose-dépendante.

Elle est présente tout au long de la journée mais plus sévèrement la nuit dû à un mécanisme de déglutition diminué [35]. Elle peut entraîner une altération de la qualité de vie du patient et potentiellement le mener à une rupture thérapeutique [31].

2. Prévention et prise en charge des effets indésirables

En cas de survenue d'effets indésirables, des mesures non pharmacologiques et une conduite à tenir sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Prévention et prise en charge des effets indésirables [24-25].

Type d'effet indésirable	Mesure non pharmacologique à mettre en place	Surveillance et conduite à tenir
Agranulocytose		→ Soit un contrôle bi hebdomadaire de la NFS → Soit arrêt de la Clozapine si PNN < 1500/mm ³ → CI de la molécule par la suite
Sédation et somnolence	Prise de la dose la plus importante le soir	→ Prudence lors de la conduite automobile → Prudence avec d'autres produits somnolents → Prudence avec consommation d'alcool
Troubles du métabolisme et de la nutrition	→ <u>Alimentation équilibrée</u> : Fibres (légumes, fruits, céréales complètes) Diminution des aliments gras et sucrés. <u>Activité physique adaptée</u> afin de prévenir une prise de poids importante.	→ Surveillance régulière de la glycémie pour les patients diabétiques → Au-delà de 5 kg après 3 mois de traitement → consultation diététique nécessaire
Troubles du transit (constipation)	→ Activité physique adaptée → Diminution de la sédentarité → Alimentation riche en fibre → Hydratation suffisante (1,5-2L d'eau)	Si persistance → laxatif possible, avec de préférence l'utilisation de laxatifs osmotiques qui sont les moins agressifs.
Hypersialorrhée	→ Consommation d'aliment chaud → Diminution de la consommation en laitage	Contacter le médecin afin d'avoir un ajout de traitements correcteurs
Syndrome malin des neuroleptiques		<u>Signes d'alertes</u> ⚠ → Hyperthermie → Fièvre → Infections ⇒ Arrêt traitement et consultation d'urgence
Myocardite		→ Hyperthermie → Tachycardie persistante ⇒ Urgence Surveillance : ECG

E. CONSEILS

La clozapine est un médicament qui nécessite une observance et un suivi minutieux afin d'éviter tout échec thérapeutique et tout effet indésirable grave. En effet la clozapine est un traitement au long court qui est associée à une mauvaise observance, il est donc important de donner tous les conseils possibles (décrits ci-dessous) au patient pour que celui-ci puisse prendre son traitement dans les bonnes conditions d'utilisation et en toute sécurité.

1. Modalités de prise et oubli

La clozapine doit être prise tous les jours et ce, à heure régulière, tout en respectant les posologies prescrites sur l'ordonnance car elle provoque différents effets indésirables.

Selon la dose journalière un fractionnement en deux prises est conseillé, le matin et le soir avec la posologie la plus élevée au soir. Le médicament doit être pris avec un grand verre d'eau, avant, pendant, ou après le repas, en position assise ou debout.

En cas d'oubli et si le retard est inférieur à deux heures, il faudra prendre immédiatement le comprimé. Au-delà de deux heures, le patient devra sauter la prise et prendre la quantité prescrite le lendemain. Il est très important de ne jamais doubler les doses pour compenser l'oubli d'une prise.

2. Automédication et interactions médicamenteuses

La clozapine étant métabolisée par certains cytochromes P450 (CYP) (40% par le **CYP1A2**, 24% par le CYP2D6 et 23% par le CYP2C19), il faudra porter une attention particulière aux traitements ainsi qu'à l'automédication que le patient pourrait avoir.

Parmi **les inhibiteurs** des différents isoformes du CYP450, on peut retrouver la ciprofloxacine un antibiotique inhibiteur de CYP1A2, ainsi que la fluvoxamine, antidépresseur inhibiteur de la CYP 3A4, 2D6 et surtout 1A2.

La caféine et les contraceptions orales (notamment les œstrogènes) sont aussi des inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP1A2, on aura donc une augmentation des effets de la clozapine et par conséquent une augmentation de certains effets

indésirables comme la sédation/somnolence. En effet, la modification d'au moins une tasse pour les non-fumeurs et de trois tasses pour les fumeurs peut avoir un impact sur la clozapinémie [36]. Il est donc judicieux de prévenir les patients pour éviter tout changement brusque de leur consommation.

Contrairement à la caféine, le tabac est lui **inducteur enzymatique** de la clozapine, il va donc diminuer les effets de celle-ci et donc potentiellement son efficacité. Il faudra rester vigilant face aux patients fumeurs ainsi que lors d'une éventuelle prise en charge de sevrage tabagique, notamment en cas de consommation de plus de 10 cigarettes par jour [24].

La prise de drogue sera proscrite car ces excitants peuvent favoriser la réapparition d'hallucinations liées à la maladie et impactera la réussite de son traitement.

3. Gestion du stress

La crise de schizophrénie pouvant être déclenchée par un stress intense, il devra être conseillé au patient d'apprendre à gérer son stress. Le pharmacien peut conseiller différentes méthodes : relaxation, yoga, méditation.

Les différentes méthodes ont pour but de :

- Aider pour les problèmes de vie
- Aider à faire face à des situations stressantes
- Aider à gérer les pensées négatives [37]

Des séances de cognition sociale peuvent également être proposées selon les besoins du patient. Et enfin celui-ci pourra participer à une éducation thérapeutique tels que ARSIMED [35] ou Psy'causes et faits. Il sera important de rappeler au patient que le soutien et l'éducation de leur entourage sera essentiel.

4. Clozapine et Covid-19

Suite à la pandémie du coronavirus en 2019, et aux problèmes de prise en charge qu'elle a engendrée, un groupe d'expert s'est penché sur de nouvelles recommandations de prise en charge et de dispensation des patients sous clozapine afin d'assurer une continuité de soin.

Car en effet un arrêt brusque de la clozapine peut entraîner un risque important de rechute ou d'exacerbation de la gravité de la maladie [30].

Suite à ce travail fourni pour le groupe d'expert, trois nouvelles recommandations ont été publiées :

Recommandation 1 : la réduction de la NFS à une fois tous les trois mois, avec la possibilité pour le pharmacien de délivrer trois mois (90 jours) de traitement, à condition d'avoir été traité par clozapine depuis plus d'un an et de ne jamais avoir eu un taux de PNN inférieur à 2000/mm³. Par contre la surveillance médicale doit se maintenir au même rythme par téléconsultation.

Recommandation 2 : une évaluation rapide doit être réalisée par le prescripteur en cas de symptômes d'infection (comme la toux, la fièvre et les frissons, les maux de gorges ou d'autres symptômes pseudo grippaux), avec une réalisation d'un NFS en urgence.

Recommandation 3 : la réduction par deux de la posologie de clozapine en cas de fièvre et de symptômes grippaux et ce jusqu'à trois jours après la disparition de la fièvre, avec une réaugmentation progressive de la posologie ensuite [25].

PARTIE 3 : RETOUR D'EXPERIENCE

Afin de mettre en parallèle les obligations à la pratique, qui peuvent parfois être compliquées face à une réglementation stricte, un retour d'expérience sur la dispensation de la clozapine a été réalisé. L'étude a été réalisée hors période du COVID-19, les nouvelles recommandations n'ont donc pas été prise en compte.

A. METHODOLOGIE

1. Cible du questionnaire

Cette étude est à destination des pharmaciens d'officine. Cela exclut donc les préparateurs et les étudiants en pharmacie.

2. Matériels et méthodes

Après avoir recherché sur différentes bases de données (PubMed ou EM premium), aucune étude sur la dispensation de la clozapine à l'officine n'a été réalisée en France. Un questionnaire composé de 12 questions a donc été créé pour cette étude à partir des RCP et de Meddispar, réservé aux médicaments faisant l'objet d'une dispensation particulière, afin de créer les questions de l'étude.

Ce questionnaire propose différents cas de figures qui peuvent être rencontrés dans la vie pratique en officine.

Ce questionnaire a été créé sur Google drive et a ensuite été diffusé *via* différentes plateformes :

- **Facebook** : Pharma cools, objectif thèse pharma, Pharmannonces et Jobs de pharma.
- **Par mails** : pharmacie.les.serres@wanadoo.fr L'Association des Conseillers et Pharmaciens Agréés Maîtres de Stage (ACPAMS) et contact@uspo-hauts-de-france.fr l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO).

Dans un premier temps le questionnaire a été envoyé le 11 novembre 2020 aux deux adresses mails nommées ci-dessus, puis une demande d'adhésion aux groupes Job

Pharma, pharmannonces, pharma cools et objectifs thèses a été faite le même jour pour but d'y diffuser le questionnaire.

La publication du questionnaire *via* Facebook s'est faite le 12 novembre 2020 et une seconde publication a été faite le 31 janvier 2021.

3. Analyses statistiques

Les résultats quantitatifs sont représentés par une proportion et un pourcentage. Ils ont été calculés à l'aide de Excel.

B. RESULTATS

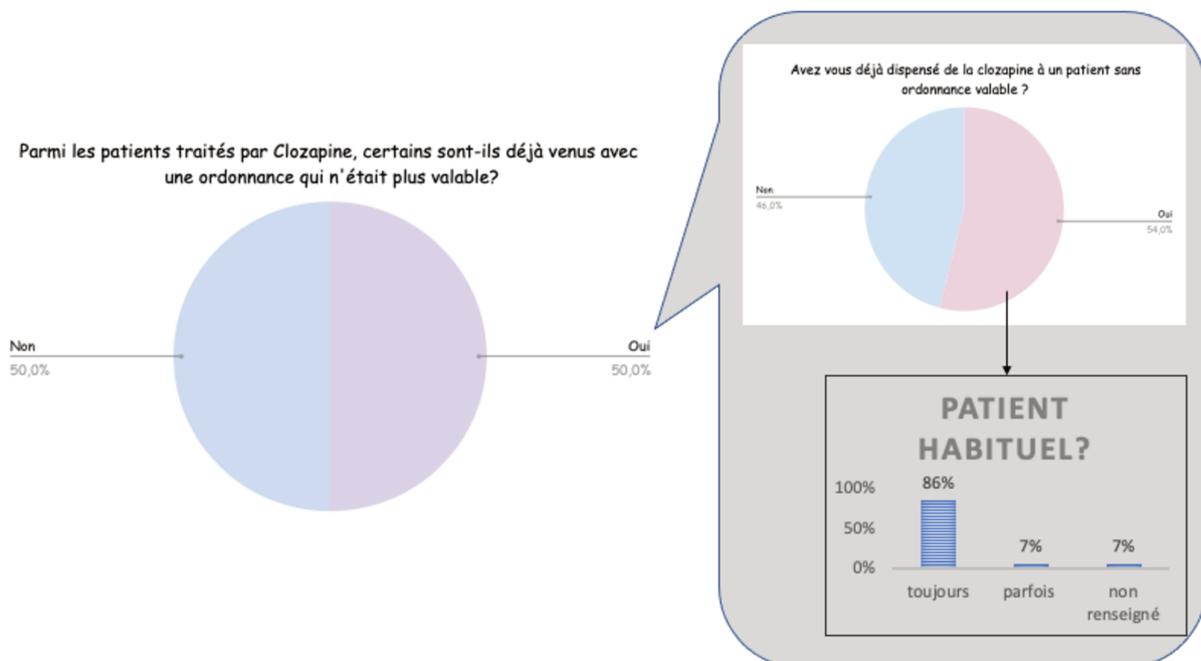
L'étude a récolté les réponses de 52 pharmaciens d'officine entre le 12 novembre 2020 et le 15 février 2021. Tous les participants avaient déjà dispensé de la clozapine en officine (52/52, 100%).

1. Gestion de patients traités par clozapine sans ordonnance valable

Parmi les 52 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 50 % d'entre eux (n=26) ont déjà eu le cas d'un patient se présentant avec une ordonnance qui n'était pas valable.

Et parmi ces 26 cas où l'ordonnance n'était plus valable, la clozapine a tout de même été dispensée dans 54 % des cas (n=14), dont 12 patients connus de l'officine. Les résultats sont résumés dans la figure 5.

Figure 5. Dispensation de la clozapine sans ordonnance valable



Les démarches effectuées lors de la dispensation de la clozapine en absence d'une ordonnance valable sont décrites dans le tableau 4.

Pour la majorité des cas, le pharmacien à contacter le médecin afin de trouver une solution pour les patients ayant une ordonnance qui n'était pas valable.

Pour la plupart cette solution était le dépannage en attente d'une ordonnance valide.

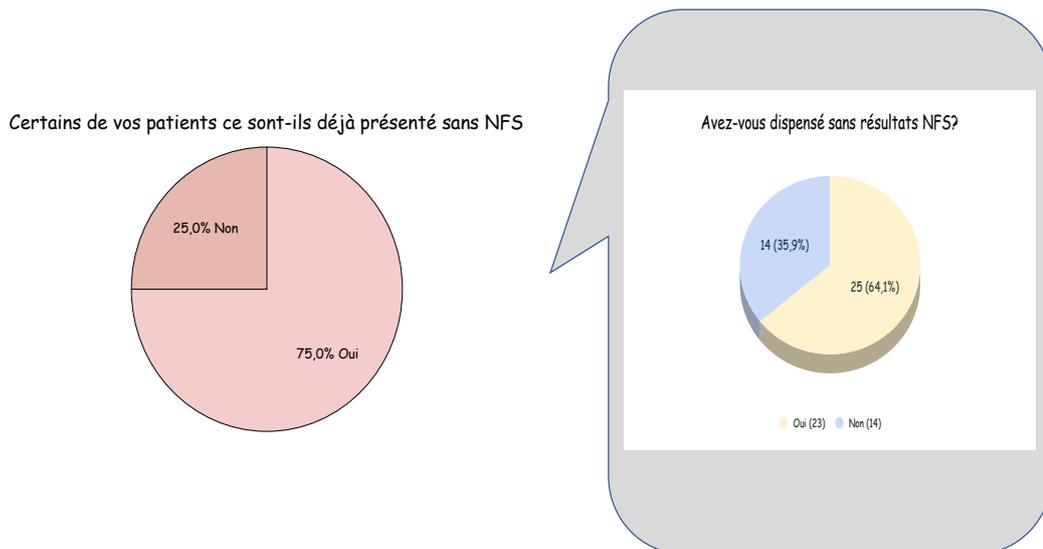
Tableau 4. Démarche d'une dispensation en l'absence une ordonnance de clozapine valide

Nombre de pharmacien ayant eu le cas (n)	Pourquoi l'ordonnance n'était pas valable	Démarche du pharmacien
12	Ancienne ordonnance	Dispensation de la clozapine avec accord du médecin en dépannage n=11
		Dispensation classique de la clozapine sans accord préalable avec le médecin n=1
2	Panne de médicament pour le patient → aucune ordonnance de présentée	Si le patient stable et dernière NFS correct alors dispensation classique. Sinon appel au médecin

2. Gestion de patients traités par clozapine n'ayant pas réalisé de NFS

Parmi les 52 pharmaciens, 75% d'entre eux (n=39) ont eu le cas de patients se présentant sans résultats de prise de sang ou sans carnet de suivi dans leur officine. Et parmi ces 39 pharmaciens, 64,1% (n=25) ont dispensé le traitement à leur patient (Figure 6).

Figure 6. Dispensation de la clozapine sans résultats de la NFS



Différents problèmes ont été rencontrés face à cette dispensation, pour la majorité des cas la NFS n'était pas mentionnée sur l'ordonnance. Face à ce problème, le prescripteur était contacté dans la plupart des cas leur donnant les résultats de la NFS ce qui leur permettait de dispenser la clozapine.

D'autre cas ont été rencontrés, comme la dispensation sans carnet de suivi, une NFS prescrite mais non réalisée par le patient, ou encore une NFS prescrite en retard par le prescripteur.

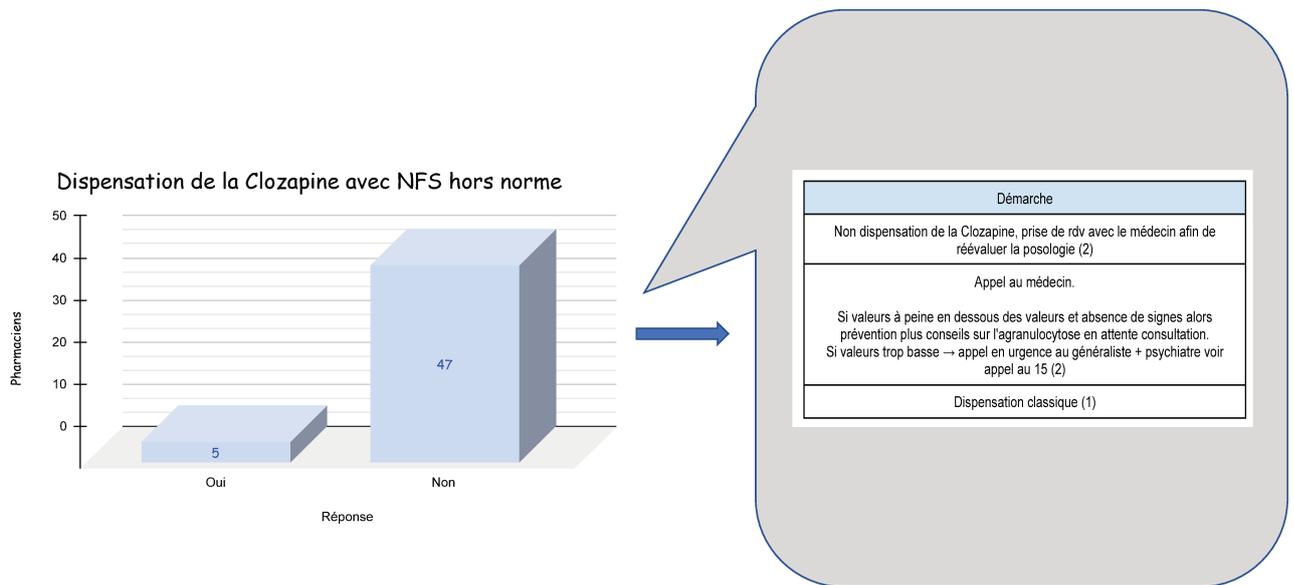
Le tableau 5 résume les problèmes rencontrés et la démarche suivie par les pharmaciens.

Tableau 5. Démarche en cas de présentation d'une ordonnance de clozapine sans prise de sang

Problème(s)	Démarche
<p>Le patient ne présente pas son carnet de suivi lors de la présentation de l'ordonnance ("NFS correct" sur ordonnance) (n*=5) <i>*n= nombre de cas</i></p>	<p>1-Appel au médecin (hôpital, généraliste, psychiatre) Le pharmacien a expliqué au patient tous les risques avant de dispenser le traitement par Clozapine. (n=2)</p> <hr/> <p>2- Apport du carnet dans les jours qui suivent afin de régulariser la situation ainsi qu'un rappel sur le principe du carnet de suivi. (n=3)</p>
<p>Pas d'indication de NFS réalisée sur l'ordonnance + pas de carnet avec résultat de la NFS (n=16)</p>	<p>1- Appel médecin,cabinet ou hôpital pour savoir si celle-ci a bien été effectuée avant de dispenser le traitement par Clozapine. (n=8)</p> <hr/> <p>2- Délivrance pour continuité de soin sans autres démarches. (n=4)</p> <hr/> <p>3- Recherche historique thérapeutique+biologique puis appel médecin.(n=1)</p> <p><u>Recherche signes d'agranulocytose :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - si absence de signes = prévention + conseils sur l'agranulocytose en attente consultation. - Si signe agranulocytose + absence du médecin : appel en urgence au généraliste + psychiatre + dépannage 1 plaquette en attente d'avoir un médecin au téléphone <hr/> <p>4- Dépannage et demande de régularisation (n=3)</p>
<p>NFS prescrite mais en retard par rapport à la date de délivrance du traitement (n=2)</p>	<p>1-Dispensation classique (n=1)</p> <hr/> <p>2- Appel médecin, vérification d'absence de signes d'agranulocytose et dispensation afin d'assurer la continuité des soins. (n=1)</p>
<p>Le patient n'a pas fait la NFS prescrite (n=1)</p>	<p>1-Appel médecin pour le prévenir et avoir son avis. (n=1) Dispensation sous condition de faire la NFS dans la journée et d'avoir les résultats par fax le plus rapidement possible</p>

3. Gestion de patients traités par clozapine ayant une NFS hors norme

Figure 7. Dispensation de la clozapine avec une NFS hors norme



Parmi les pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 10% (n=5) ont déjà eu un patient se présentant avec une analyse sanguine qui n'était pas dans les normes.

La démarche face à cette situation est présentée dans la figure 7.

C. DISCUSSION

L'objectif principal est d'évaluer l'adéquation de la procédure de dispensation de la clozapine et sa mise en place à l'officine. En effet, il existe une dichotomie de cette procédure entre le strict respect de la législation et la gestion des cas pratiques des exceptions.

L'apport principal de cette étude est de mettre en évidence le retour d'expérience des pharmaciens, rapporter les différents dysfonctionnements, et de contribuer à combler les lacunes de la législation en vigueur.

L'étude est basée sur des données empiriques en utilisant un questionnaire anonyme permettant de récolter le retour d'expérience de 52 pharmaciens d'officine concernant la législation du traitement par clozapine.

La HAS veille à sécuriser la bonne pratique de dispensation de la clozapine à l'officine. En effet, malgré l'efficacité du protocole de traitement par clozapine, celle-ci présente néanmoins des risques graves voire mortels avec une incidence d'agranulocytose de 0,7% survenant à 50-75% les 18 premières semaines et à 85-90% surviennent dans la première année [37], justifiant une rigueur de suivi et de dispensation *via* une réglementation stricte.

Hormis la charge de travail administrative supplémentaire pour le médecin, la réglementation lui permet de sécuriser la prescription de la clozapine et d'avoir un suivi rigoureux du patient durant tout le protocole.

D'après le retour d'expérience et au vu des résultats, la dispensation de la clozapine à l'officine est complexe si on l'on souhaite respecter sa réglementation *stricto sensu*.

La majorité des pharmaciens ayant répondu à ce questionnaire ont rencontré des cas où cette réglementation ne pouvait pas être respectée quand la question de la continuité de soin se posait.

En effet, les pharmaciens ont parfois dispensé ce traitement dans les cas suivants :

- Présentation d'une ancienne ordonnance,
- une ordonnance qui ne présente pas les valeurs biologiques obligatoires,
- l'absence de présentation du carnet de suivi,

D'autres l'ont même dispensé sans ordonnance, sans avoir la certitude au moment de la dispensation que la NFS du patient est correct, pour les raisons suivantes :

- panne de médicament
- perte du traitement par le patient

Pour la plupart, le médecin a été sollicité afin d'avoir l'autorisation de dispenser ou afin d'avoir un complément d'information qui permettrait de dispenser la clozapine suivant ses recommandations.

Cependant, le contact était parfois difficile avec le médecin voire même impossible, ce qui a mené le pharmacien à prendre la responsabilité de dispenser la clozapine au patient sans accord préalable afin d'assurer la continuité des soins.

L'échange entre le médecin, le laboratoire et le pharmacien peut être digitalisé pour fluidifier les échanges entre professionnels de santé et ainsi faciliter la gestion fiable et transparente des cas d'exception.

Le résultat de l'étude démontre une gestion Ad'hoc des problèmes de panne ponctuelle chez les patients. Ce qui met en évidence la nécessité d'une procédure systémique, en l'occurrence une dispensation minimale exceptionnelle de la clozapine afin de palier au risque de panne de traitement, le temps pour le patient de voir son médecin et d'effectuer sa prise de sang.

Suite à ce retour d'expérience, on note donc des limites à ces recommandations de dispensation de la clozapine. La continuité de soin reste la principale inquiétude des pharmaciens.

Tout d'abord, lorsqu'un patient perd ou n'a plus de traitement, comment le pharmacien doit-il réagir afin d'assurer la continuité des soins ? doit-il faire un renouvellement exceptionnel en considérant qu'une NFS faite il y a moins d'un mois reste valable ? doit-il diriger le patient vers le laboratoire afin de vérifier la présence d'une agranulocytose avant de dispenser la clozapine ? Les recommandations ne parlent pas du cas de la perte du traitement, et pourtant c'est un cas de figure plausible, malgré son occurrence faible dans cette étude (n=2/14).

A l'officine, comment le pharmacien doit-il réagir face à une ordonnance de clozapine mais sans réalisation de la NFS par le patient ? Doit-il prendre le risque de créer une rechute de la maladie ou le rapport bénéfice/risque est-il en faveur d'un dépannage de traitement en attendant une régularisation de la NFS ?

Face à l'impossibilité de contacter le médecin, le pharmacien se retrouve devant une situation difficile à gérer. En prenant le risque de dispenser le traitement sans accord manifeste du médecin, le pharmacien engage sa propre responsabilité professionnelle et personnelle. Ce point appuie l'intérêt de digitaliser et sécuriser les échanges entre les différents acteurs du parcours de soin.

Le nombre réduit des réponses reçues ne permet pas de confirmer des certitudes et l'étude ne couvre que le point de vue des pharmaciens.

En effet, il serait judicieux de contrebalancer la voix du pharmacien par la version du médecin et du patient afin d'avoir une opinion globale vis-à-vis de la réglementation en vigueur.

Cependant, les mécanismes d'extrapolation et de causalité supportent l'établissement d'hypothèses et la recommandation d'un plan d'action.

Dans le cadre d'optimiser la prise en charge et la sécurité du patient, les actions suivantes peuvent être proposées :

- La mise en place d'une application avec rappel automatique pour le patient, voire prise de rendez-vous, afin d'aller voir son médecin et de faire sa prise de sang dans les délais obligatoires.
- Une éducation thérapeutique renforcée afin de faire comprendre aux patients l'utilité et l'obligation d'effectuer la prise de sang ainsi que l'obligation de prendre son carnet de suivi à chaque fois qu'il se présente à la pharmacie.
- Une sensibilisation du pharmacien et du prescripteur afin de les mettre à jour sur la réglementation en vigueur.
- La mise en place d'un service de permanence pour les patients qui perdent leur traitement ou qui sont en panne afin de faciliter la prise de rendez-vous d'urgence et la prescription d'une nouvelle ordonnance.
- Une digitalisation des échanges entre professionnels de santé afin de fiabiliser et fluidifier les communications.
- Le renouvellement exceptionnel minimal afin de palier au risque de rechute.

PARTIE 4 : CONCLUSION

La clozapine est la molécule de référence dans la schizophrénie résistante.

Les études montrant son efficacité sont nombreuses mais aucune étude ne parle de sa dispensation dans la pratique courante.

Au vu des effets indésirables graves que la clozapine peut provoquer, une surveillance renforcée est nécessaire lors de la prescription et de la dispensation de cet antipsychotique (par le prescripteur, le patient et le pharmacien).

L'analyse de l'applicabilité de la réglementation en vigueur démontre une couverture quasi-complète des cas de figure de la dispensation de la clozapine.

En effet, certains cas exceptionnels ne sont pas couverts par cette réglementation, donnant lieu à une gestion au cas par cas et montrant la nécessité d'optimiser la réglementation pour une gestion holistique de la dispensation de la clozapine.

Suite à ce retour d'expérience, une réflexion sur de nouvelles recommandations peut être émise, faisant émerger un triptyque gagnant : automatisation-digitalisation-sensibilisation.

L'automatisation du parcours de soin permet de pallier aux oublis et manquements de planification des examens et consultations, la digitalisation, quant à elle, permet d'aligner les communications et de sécuriser la dispensation des pharmaciens en ayant accès aux résultats des examens.

Et enfin, la sensibilisation de tous les acteurs est un impératif majeur pour initier une éducation thérapeutique saine, et pour harmoniser les bonnes pratiques de dispensation et de suivi entre prescripteur, pharmacien et patient.

Ces recommandations peuvent effectivement rendre le parcours de soin plus fiable et donc rendre possible une diminution de la fréquence de la NFS, rendant ainsi le parcours de soins moins contraignant pour le patient, et plus simple pour le pharmacien.

D'ailleurs depuis le début de la pandémie du coronavirus, la réglementation de la dispensation de la clozapine a été allégée. Une dispensation de trois mois est

maintenant possible pour certains patients ainsi qu'une utilisation plus importante de la téléconsultation qui facilite la prise en charge du patient.

La pandémie du coronavirus a peut être ouvert la porte à une nouvelle réglementation afin de faciliter la continuité des soins.

Bibliographie

1. Schizophrénie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>
2. Alerte sur le devoir de conseil des pharmaciens ! [Internet]. France Assos Santé. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: https://www.france-assos-sante.org/bon_mauvais_point/alerte-sur-le-devoir-de-conseil-des-pharmaciens/
3. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
4. Code de la santé publique - Article R4235-11. Code de la santé publique.
5. Code de la santé publique - Article R4235-3. Code de la santé publique.
6. Code de la santé publique - Article R4235-64. Code de la santé publique.
7. Code de la santé publique - Article R4235-10. Code de la santé publique.
8. flash_rpps_prescrits_cpam93.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/flash_rpps_prescrits_cpam93.pdf
9. pédicures-podologues O national des. RPPS et carte CPS [Internet]. Ordre National des Pédicures-Podologues. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.onpp.fr/exercice/formalites-ordinales/rpps-et-carte-cps.html>
10. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/ordonnance.html>
11. Médicaments [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-et-dispositifs/medicaments>
12. Autorisation de mise sur le marché [Internet]. AFM-Téléthon. 2016 [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/glossaire/autorisation-mise-sur-marche-75828>
13. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
14. Cahier+thématique+1+-+Le+Dossier+Pharmaceutique.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/4938/57872/version/10/file/Cahier+th%C3%A9matique+1+-+Le+Dossier+Pharmaceutique.pdf>
15. DMP : Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.dmp.fr/>

16. Dossier médical partagé : en dépit des premiers succès, les obstacles demeurent [Internet]. Caducee.net. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14111/dossier-medical-partage-en-depit-des-premiers-succes-les-obstacles-demeurent.html>
17. pharmacies.fr LM des, Chanoine LB-K Jean CALOP, Sébastien. 50 ordonnances à la loupe - Tome 1 - Lilia Bakir-Khodja - Jean Calop - Sébastien Chanoine - 9782375190388 - Livre - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/boutique/livres/50-ordonnances-a-la-loupe-tome-1.html>
18. Notre mission générale [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/action/mission-generale/mission-generale>
19. Dispensation adaptée [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/facturation-remuneration/dispensation-adaptee/dispensation-adaptee>
20. avenant-20-convention-nationale-pharmacien.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/694090/document/avenant-20-convention-nationale-pharmacien.pdf>
21. Préparations magistrales et officinales [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/delivrance-preparations-magistrales-officinales/delivrance-preparations-magistrales-officinales>
22. Règles de délivrance et prise en charge | ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/regles-delivrance-prise-charge>
23. Règles de dispensation et de substitution [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>
24. Mention « non substituable » : des changements au 1er janvier 2020 [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/mention-non-substituable-des-changements-au-1er-janvier-2020>
25. Prescription et délivrance des médicaments : l'intervention du pharmacien d'officine sur les prescriptions - VIDAL [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-l-intervention-du-pharmacien-d-officine-sur-les-prescriptions-id15573.html>
26. Chapitre 1er bis : Pharmacovigilance (Articles L5121-22 à L5121-26) - Légifrance [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000025086413/2011-12-31/>

27. La responsabilité professionnelle du pharmacien – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/la-responsabilite-professionnelle-du-pharmacien/>
28. Visualisation de l'impression de l'article : Clozapine - EM Premium. :20.
29. Visualisation de l'impression de l'article : Clozapine - EM Premium. :20.
30. Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. :8.
31. Clozapine_Carnet_Patient_V1_10_2017.pdf.
32. Résumé des caractéristiques du produit - LEPONEX 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62552920&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>
33. Résumé des caractéristiques du produit - CLOZAPINE ACCORD 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68735825&typedoc=R>
34. ec-leponex-associated-names-international-non-proprietary-name-inn-clozapine-background-inform_en.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/summary-information-referral-opinion-following-arbitration-pursuant-article-30-council-directive/83/ec-leponex-associated-names-international-non-proprietary-name-inn-clozapine-background-inform_en.pdf
35. SyndromeMalindesNeuroleptiques_FR_fr_EMG_ORPHA94093.pdf [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeMalindesNeuroleptiques_FR_fr_EMG_ORPHA94093.pdf
36. Essais cliniques sur Hypersalivation induite par la clozapine: Metoclopramide, placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT02222220>
37. clozapine cafe.
38. stress.
39. Masson E. Le programme ARSIMED® dans les schizophrénies [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/957977/le-programme-arsimed-r-dans-les-schizophrenies>
40. Siskind D, Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, et al. Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic. J Psychiatry Neurosci. 1 mai 2020;45(3):222-3.

41. dp-uppc-clozapine-04oct2019.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-clozapine-04oct2019.pdf>

Annexes

Annexe 1. Ordonnance classique

Docteur Jean-Paul Santé
Médecine Générale
Maison Médicale
39 Avenue Jules Verne
75001 Paris
Tél : 09 99 99 99 99
Consultation sur rendez-vous
tous les jours sauf le jeudi après-midi



En cas d'urgence en mon absence, composez le 15.
L'absence d'un membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Annexe 2. Ordonnance bizonne

cerfa
n° 14465*01

Ordonnance bizonne
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et Identifiant)</i>	Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement ou N°AM, FINESS ou SIRET)</i>
Identification du patient <i>(nom de famille et naissance suivi du nom d'usage (Dobson et St) ou sexe) à compléter par l'opérateur</i>	
n° d'immatriculation (à compléter par l'immatriculé)	

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe 3. Liste des ALD

La liste actualisée est la suivante :

- ALD n°1 Accident vasculaire cérébral invalidant
- ALD n°2 Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
- ALD n° 3 Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
- ALD n°4 Bilharziose compliquée
- ALD n° 5 Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
- ALD n°6 Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
- ALD n°7 Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- ALD n°8 Diabète de type 1 et diabète de type 2
- ALD n° 9 Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave
- ALD n° 10 Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères
- ALD n° 11 Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
- ALD n° 13 Maladie coronaire
- ALD n° 14 Insuffisance respiratoire chronique grave
- ALD n° 15 Maladie d'Alzheimer et autres démences** (voir ci-dessous « carte d'urgence maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées »)
- ALD n° 16 Maladie de Parkinson
- ALD n°17 Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé
- ALD n°18 Mucoviscidose
- ALD n° 19 Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
- ALD n° 20 Paraplégie
- ALD n° 21 Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique
- ALD n° 22 Polyarthrite rhumatoïde évolutive
- ALD n° 23 Affections psychiatriques de longue durée
- ALD n° 24 Recto-colite hémorragique et maladie de Crohn évolutives
- ALD n° 25 Sclérose en plaques
- ALD n° 26 Scoliose idiopathique structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne
- ALD n° 27 Spondylarthrite grave
- ALD n° 28 Suites de transplantation d'organe
- ALD n° 29 Tuberculose active, lèpre
- ALD n° 30 Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Référence : article D. 322-1 du code de la sécurité sociale, modifié par le décret n° 2004-1049 du 4 octobre 2004 publié au JO du 5 octobre 2004, et par décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 publié au JO du 21 janvier 2011

Annexe 4. Ordonnance de médicaments d'exception

cefa n° 12708*02 **ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception** **VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)**

articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 212-1 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

personne recevant les soins et assurée (voir notice au verso du volet 2)

nom et prénom _____

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (scolarité) et s'il y a lieu)

numéro d'immatriculation _____

date de naissance _____

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assurée)

nom et prénom _____

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (scolarité) et s'il y a lieu)

numéro d'immatriculation _____

adresse de l'assuré(e) _____

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____

raison sociale _____

adresse _____

identifiant _____

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) ;
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise ;

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant _____

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une A.D. : oui non **soins dispensés au titre de l'art. L. 212-1**

accident du travail ou maladie professionnelle _____ date _____

Je soussigné(e), Docteur _____ atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescriptions et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.

S'il existe, le volet patient de cette fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement _____

date _____ signature du prescripteur _____

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____

raison sociale _____

adresse _____

identifiant _____

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance _____

Chaque page sera complétée de suite et de façon définitive par le prescripteur. A conserver et à impressionner (articles 333-1 à 333-3, 433-10, 443-1 et suivants du Code de la Sécurité Sociale, L. 112-1) du Code de la sécurité sociale.
Le lot n° 726 734 a pour vocation d'être rempli et imprimé, son contenu et son libellé s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3324b

Annexe 5. Ordonnance sécurisée

Docteur Prénom NOM

titre 1 _____
titre 2 _____
titre 2 _____

N° RPPS
100011090

adresse 1 _____
adresse 2 _____
cp-ville _____
ncl _____
mention secretariat _____
mention rendez-vous _____

N° AM
100011090

**En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15.
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires que l'établissement accepte.**

Annexe 6. Fiche opinion pharmaceutique issue de CESPARM, ordre national des pharmaciens.

OPINION PHARMACEUTIQUE

Document protégé par le Secret Professionnel

Date : .../.../..... Rédacteur de l'opinion pharmaceutique :
fonction :

Patient

N° identification :
Nom :
Prénom :
Date de naissance : .../.../..... ou âge :
sexe : taille : poids :

Prescripteur

Nom :
Fonction :
Service :
Unité fonctionnelle :

Objet

- Traitement médicamenteux qu'avait le malade à son arrivée.
- Traitement en cours d'instauration, le : .../.../.....
- Traitement prescrit pour la sortie du patient, le : .../.../.....

Relevé des médicaments prescrits et posologie

1 -	6-
2-	7-
3-	8-
4-	9-
5-	10-

Nature du problème*

	Médicaments concernés
Interactions médicamenteuses	
Contre-indications	
Anomalies de posologie	
Effets indésirables	
Interactions hors AMM	

***Pathologie impliquées :**
.....
.....

Tournez SVP ↻

Opinion pharmaceutique

Arguments :

.....
.....

Proposition :

.....
.....
.....

Références bibliographiques

- Dictionnaire (type Vidal (nom et édition).....
- Banque de données (nom et édition) :
- Autres :
- Consultation Centre Régional de Pharmacovigilance : Date/...../.....

Décision et arguments médicaux

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Arrêt du traitement | <input type="checkbox"/> Maintien du traitement |
| <input type="checkbox"/> Changement de classe thérapeutique | <input type="checkbox"/> Aménagement du traitement |
| <input type="checkbox"/> Adaptation de posologie | <input type="checkbox"/> Déclaration au centre de pharmacovigilance faite
le...../...../..... |

Arguments médicaux :

.....
.....
.....

**Validation :

date :/...../..... Nom du pharmacien : fonction Signature

date :/...../..... Nom du prescripteur : fonction : Signature

**** Ce document ne pourra être inséré au dossier du patient qu'après validation**

L'OP est une décision motivée, fondée sur l'historique pharmaco-thérapeutique connu d'un patient, dressée sous l'autorité d'un pharmacien, portant sur la pertinence pharmaceutique d'un ou d'un ensemble de traitements le concernant. Consignée dans l'officine, elle est communiquée sur un document normalisé au prescripteur ou/et au patient lorsqu'il invite à modifier ou réviser le traitement médicamenteux. (Art L5125-23, R4235-48 & R4235-61 du CSP).

Annexe II - CHRU de Tours / Collège d'enseignement hospitalo-universitaire.
Version n° 3.

Annexe 7. Liste médicaments « dispensation adaptée » issu de ameli.fr

LISTE DES CLASSES ÉLIGIBLES AU DISPOSITIF DE DISPENSATION ADAPTÉE

Code EPHMRA	Classe EPHMRA
A01A2	ANTISEPTIQUES ET ANTIINFECTIEUX POUR TRAITEMENT BUCCAL
A01A5	AUTRES PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES
A02A1	ANTIACIDES NON ASSOCIES
A02A4	ANTIACIDES AVEC ANTIFLATULENTS OU MEDICAMENTS CARMINATIFS
A02A7	ANTIFLATULENTS ET, OU MEDICAMENTS CARMINATIFS AVEC D'AUTRES SUBSTANCES
A03A	ANTISPASMODIQUES ET ANTICHOLINERGIQUES NON ASSOCIES
A03F	MEDICAMENTS DE LA MOTRICITE DIGESTIVE
A06A1	EMOLLIENTS INTESTINAUX
A06A2	LAXATIFS STIMULANTS
A06A3	LAXATIFS DE LEST
A06A4	LAVEMENTS
A06A6	LAXATIFS OSMOTIQUES
A07A	ANTIDIARRHEIQUES ANTIINFECTIEUX INTESTINAUX
A07H	INHIBITEURS DU TRANSIT
A07X	AUTRES ANTIDIARRHEIQUES
D02A	EMOLLIENT, PROTECTEUR
D08A	ANTISEPTIQUE ET DESINFECTANT
M01A1	ANTIRHUMATISMAUX NON STEROIDIENS NON ASSOCIES
M01A3	COXIBS NON ASSOCIES
M02A	ANTIRHUMATISMAL TOPIQUE ET ANALGESIQUES

29 mai 2020

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 102 sur 124

Code EPHMRA	Classe EPHMRA
N02B	NON NARCOTIQUES ET ANTIPYRETIQUES
S01K1	LARMES ARTIFICIELLES ET LUBRIFIANTS OCULAIRES

Annexe 8. Exemple plan de prise issu de OMEDIT Aquitaine

Logo
Etablissement

PLAN DE POSOLOGIE DES MEDICAMENTS

À la sortie du service :

Date de réalisation :

 *Ce document n'est pas une ordonnance, c'est un support pour vous accompagner dans la prise de vos médicaments.*

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Allergies médicamenteuses :

Régime alimentaire (à supprimer si non adapté) :

Date de sortie d'hospitalisation :

Réalisation :

- Conciliation médicamenteuse à l'admission et à la sortie
- Conciliation médicamenteuse à la sortie uniquement
- Absence de réalisation de conciliation médicamenteuse

Médicaments  (DCI / noms de spécialité)	Horaires de prise				Durée de traitement	Explication(s)	Commentaire(s)
	Matin 	Midi 	Soir 	Coucher 			

EN CAS D'OUBLI DE PRISE DE VOTRE TRAITEMENT :
 Il ne faut jamais prendre en double votre médicament oublié en pensant que cela permettra de rattraper votre erreur !!! Vous risquez un surdosage. Pensez surtout à signaler cet oubli à votre médecin.

DE MEME, EN CAS DE DOUBLE PRISE, contactez votre médecin traitant le plus rapidement possible.

Liste des médicaments qui ont été arrêtés par les médecins du service :



 **Pensez à rapporter à votre pharmacie les médicaments qui ont été arrêtés par les médecins du service.**

Pharmacien référent / Interne en pharmacie / PPH Médecin hospitalier



Thèse sur la dispensation de la clozapine et sa réglementation

La clozapine (Leponex®), antipsychotique de deuxième génération, fait partie des médicaments dont la réglementation est stricte. En effet, le médecin prescrit mensuellement une numération de la formulation sanguine, que le patient doit effectuer quelques jours avant son rendez-vous médical afin de bénéficier d'un traitement par clozapine.

La délivrance de la clozapine par le pharmacien peut parfois être complexe, notamment dans les cas de dépannage d'un patient habituellement traité par la clozapine.

Ce questionnaire a pour but d'obtenir un retour d'expérience sur la délivrance de clozapine dans des cas particuliers.

***Obligatoire**

Avez-vous déjà dispensé de la clozapine (Leponex®) ? *

- Oui
- Non

Parmi vos patients traités par clozapine (Leponex®) : Certains sont-ils venus pour une délivrance de clozapine avec une ordonnance qui n'était plus valable ? *

- Oui
- Non

Si oui, avez-vous dispensé ?

- Oui
- Non

Était-ce pour un patient habituellement traité et suivi au sein de votre officine ?

- Oui, toujours
- Parfois
- Habituel
- Non renseigné

Expliquez votre démarche *

Votre réponse

Parmi vos patients traités par clozapine (Leponex®) : Certains se sont-ils présentés sans résultat de prise de sang (prélèvement biologique non réalisé dans les 28 jours ou prélèvement 1/semaine non réalisé les 18 premières semaines) ? *

- Oui
- Non

Si oui, avez-vous dispensé ?

Oui

Non

Était-ce pour un patient habituellement traité et suivi au sein de votre officine ?

Oui, toujours

Parfois

habituel

Non renseigné

Expliquez votre démarche *

Votre réponse

Parmi vos patients traités par clozapine (Leponex®) : Certains de vos patients se sont-ils déjà présentés avec des résultats qui n'étaient pas dans les normes ? *

Oui

Non

Si oui, quelle attitude avez-vous adopté ? *

Votre réponse

N'hésitez pas à laisser votre adresse mail afin d'obtenir les résultats de l'étude.

Votre réponse

Dépôt du sujet

Thèse d'Exercice

Internat

Ces renseignements dactylographiés sont à fournir au bureau des thèses, **minimum 2 mois avant la date prévue de soutenance.**

Nom : El Mansouf **Prénom :** Amel.....

Année d'étude : 5^{ème} année de pharmacie, filière officine.....

Adresse : 27 rue Carpeaux
59100 Roubaix



SUJET

Thèmes abordés et mots clés :

- réglementation de la dispensation de la clozapine à l'officine (délivrance, conseils patient...)
- état des lieux : questionnaire pratique de délivrance de la clozapine dans les officines

Titre prévu :

La dispensation de la clozapine à l'officine et sa réglementation

DESIGNATION ET AVIS DU CONSEILLER OU DIRECTEUR DE THESE

Nom : CUVELIER..... **Prénom :** Elodie.....

Fonctions (si extérieur à la Faculté) :

Remarque :

L'étudiant	Le Conseiller ou directeur de thèse	Avis et signature du Doyen
Date : 21/11/19 Signature :	Date : 21/11/2019 Signature :	<input checked="" type="checkbox"/> Avis Favorable <input type="checkbox"/> Avis défavorable Date : 28/11/19 Le Doyen B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : EL MANSOUF

Prénom : Amel

Titre de la thèse : Dispensation de la clozapine et sa réglementation à l'officine

Mots-clés : Dispensation, pharmacie, clozapine, agranulocytose, réglementation, NFS, pharmacien

Résumé :

La schizophrénie est une maladie fréquente qui touche 0,7 à 1% de la population mondiale et environ 600 000 personnes en France, et parmi elle jusqu' à ¼ des patients en France présentent une résistance aux antipsychotiques.

La clozapine, premier antipsychotique atypique est le traitement de référence de la schizophrénie résistante. En effet cette molécule présente des résultats significatifs sur les effets positifs type hallucinations et délires au long terme et permet également la diminution importante des effets secondaires de type extrapyramidaux d'où son utilisation dans la maladie de Parkinson pour traiter les hallucinations. Malgré le bénéfice clinique de cette molécule, sa prescription est associée à l'apparition d'effets indésirables pouvant être graves voir mortels.

La Haute Autorité de Santé a donc instauré une réglementation stricte pour sa prescription ainsi que pour sa dispensation à l'officine.

Cette thèse reprend donc les différentes parties de la dispensation, notamment celle de la clozapine et permet également de mettre en évidence des cas d'exceptions présent sur le terrain *via* un questionnaire à destination des pharmaciens.

Membres du jury :

Président : GRESSIER, Bernard, Professeur des universités Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie Pharmacologie à Lille

Assesseur(s) : CUVELIER, Elodie, AHU pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie au CHU de Lille ;

LEHMANN Hélène, Maitre de conférence Législation et Déontologie pharmaceutique

Membre(s) extérieur(s) : IBERIT, Stéphanie, Docteur en Pharmacie à Wattrelos.