

Décompensation psychotique suite au changement apporté à un régime médicamenteux stabilisé

- Effectuer une revue des médicaments pour aider à déterminer quelles conséquences thérapeutiques, le cas échéant, peuvent résulter de la nécessité de modifier un régime médicamenteux.
- Améliorer les logiciels servant à vérifier les interactions de médicaments afin d'alerter les prescripteurs et les pharmaciens des conséquences de l'élimination d'une interaction médicamenteuse cliniquement pertinente par l'interruption d'un médicament.

Dans le cadre d'une collaboration continue avec un service provincial d'enquête médicolegale, l'ISMP Canada a reçu une déclaration décrivant une personne dont les troubles psychiatriques avaient été stabilisés par un régime médicamenteux comprenant à la fois de la clozapine et de la fluvoxamine. Une pénurie de fluvoxamine a entraîné une cascade d'événements qui ont conduit à une décompensation psychotique de l'individu. Ce bulletin fait part des possibilités recensées et des recommandations connexes pour éviter de semblables tragédies.

DESCRIPTION DE L'INCIDENT

Un patient présentant des diagnostics de schizophrénie et de troubles obsessionnels-compulsifs recevait depuis plusieurs années 100 mg de clozapine, 300 mg de fluvoxamine et 100 mg de clomipramine par jour au coucher. Ce régime médicamenteux a permis de stabiliser l'état du patient. En raison d'une pénurie de

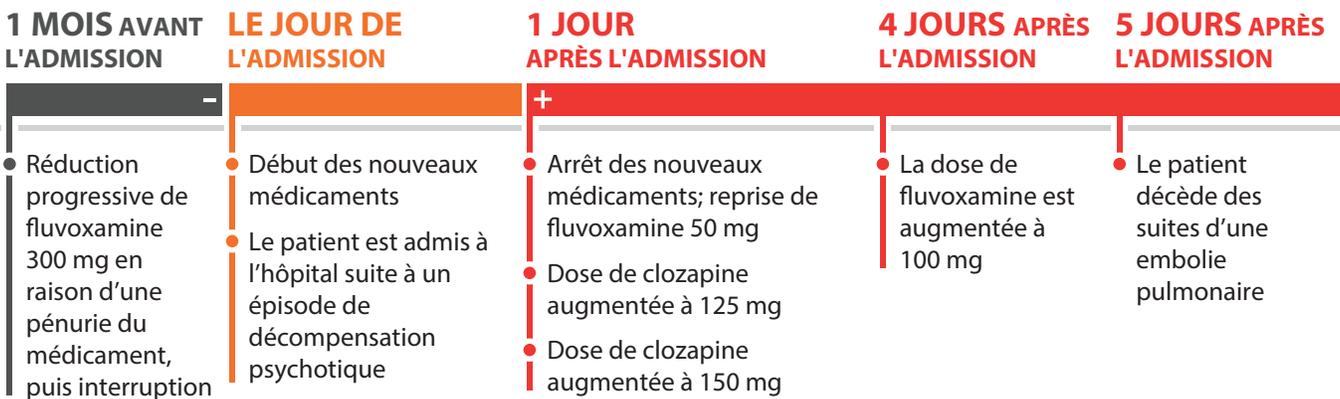
fluvoxamine dans la communauté, le prescripteur a réduit progressivement le traitement à la fluvoxamine sur une période d'environ un mois, en prévoyant d'introduire deux autres agents (tous deux des antidépresseurs aux propriétés sérotoninergiques) après l'arrêt du traitement. Pendant la période de diminution progressive, le patient a connu une décompensation psychotique.

Le jour où le patient a commencé à prendre les nouveaux médicaments, il a dû être hospitalisé pour traiter une décompensation psychotique et des symptômes évoquant une surcharge en sérotonine. Comme l'hôpital disposait encore d'une réserve de fluvoxamine, ce médicament a été réintroduit après l'arrêt rapide des nouveaux agents. De plus, les doses de fluvoxamine et de clozapine ont été augmentées, dans le but de contrôler les symptômes psychotiques du patient. Quelques jours plus tard, le patient est décédé d'une embolie pulmonaire secondaire à une thrombose veineuse profonde dans la jambe. La chronologie présentée dans la figure 1 décrit les changements de médicaments au cours de la période précédant le décès du patient.

CONTEXTE

La schizophrénie peut perturber gravement la façon de penser et les sensations et sentiments d'une personne ainsi que ses relations avec son entourage¹. Les médicaments antipsychotiques sont généralement prescrits pour réduire l'intensité et la fréquence des symptômes de la schizophrénie. La clozapine est un médicament antipsychotique dont les effets indésirables

Figure 1. Chronologie des événements juste avant (-) et après (+) l'admission à l'hôpital



graves sont connus; en raison de ces effets indésirables, elle est généralement réservée à la prise en charge de la schizophrénie qui s'est avérée résistante au traitement par d'autres antipsychotiques². Le traitement par la clozapine expose notamment les patients à un risque de granulocytopénie et d'agranulocytose; par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'analyses de sang régulières lorsqu'ils prennent ce médicament³. La thromboembolie veineuse, dont l'embolie pulmonaire fatale, a été rapportée comme un effet indésirable de la clozapine, ainsi que de certains autres antipsychotiques⁴⁻⁷. Pour la période de janvier 1965 à décembre 2020, la base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance contient 188 déclarations de cas d'embolie pulmonaire décrivant une issue grave, dont 81 cas mortels, pour lesquels l'administration de clozapine était un facteur contributif présumé⁸.

La fluvoxamine est un antidépresseur et un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine qui est indiqué dans le traitement des troubles obsessionnels-compulsifs⁹. La fluvoxamine inhibe le métabolisme de la clozapine, de sorte que l'administration simultanée des deux médicaments entraîne une augmentation notable des concentrations plasmiques de clozapine¹⁰. En fait, les cliniciens prescrivent parfois délibérément la fluvoxamine et la clozapine en même temps, afin de tirer parti de cette interaction et de réduire ainsi la dose de clozapine (et le fardeau posologique) nécessaire à la prise en charge des patients atteints de schizophrénie réfractaire¹¹.

Les perturbations de la chaîne d'approvisionnement en médicaments peuvent avoir une incidence négative sur les patients, les professionnels de la santé et le système

de santé dans son ensemble. Lorsqu'un produit n'est pas disponible, pour quelque raison que ce soit, les pharmaciens s'efforcent d'obtenir l'approvisionnement nécessaire auprès de différents grossistes, fabricants ou autres pharmacies et hôpitaux de leur communauté. Si le produit reste inaccessible, malgré ces efforts, un médicament de substitution peut s'avérer nécessaire.

Lorsqu'un nouveau médicament est ajouté au profil pharmaceutique d'un patient, les professionnels de la santé, notamment les pharmaciens et les prescripteurs, utilisent des logiciels de vérification des interactions médicamenteuses dans les pharmacies et les systèmes de dossiers médicaux électroniques (DME) pour faciliter la reconnaissance des interactions médicamenteuses potentielles¹². Présentement, ces logiciels ne possèdent pas la fonctionnalité nécessaire pour alerter les praticiens de l'effet thérapeutique, le cas échéant, de l'interruption d'un des médicaments interagissants, et ces programmes ne fournissent pas non plus d'aide à la décision clinique connexe.

DISCUSSION

Pénuries de médicaments

Dans le contexte d'une pénurie de médicaments, la modification d'un régime médicamenteux établi ne doit être envisagée que si aucun produit supplémentaire ne peut être obtenu et si la pénurie risque de se prolonger. Lorsqu'ils modifient le régime médicamenteux d'un patient, les fournisseurs de soins de santé doivent évaluer dans quelle mesure le médicament est essentiel pour le patient et si le changement entraînera des répercussions cliniques¹³. Dans l'incident décrit plus haut, le prescripteur a modifié le régime médicamenteux auparavant stable du patient parce que

la fluvoxamine n'était pas disponible, ce qui a entraîné un épisode de décompensation psychotique. Le patient a dû être hospitalisé suite à cet épisode.

Fonctionnalité des logiciels de vérification des interactions médicamenteuses

Il serait avantageux de perfectionner la fonctionnalité des logiciels des systèmes des pharmacies et des DME afin d'alerter les praticiens lorsque la modification du régime médicamenteux d'un patient (c.-à-d. l'ajout ou l'interruption d'un médicament) risque d'affecter une interaction médicamenteuse existante et cliniquement souhaitable. Cette fonctionnalité pourrait être renforcée par une aide à la décision clinique afin de promouvoir des pratiques optimales de prescription et d'utilisation sécuritaire des médicaments.

Dans le cas qui nous occupe, le prescripteur initial avait intentionnellement prescrit la clozapine et la fluvoxamine ensemble pour tirer parti de leur interaction médicamenteuse. Plus précisément, le traitement concomitant des deux médicaments a permis de stabiliser l'état du patient avec une dose plus faible de clozapine, réduisant ainsi non seulement le risque d'effets indésirables liés à la dose, mais également le fardeau posologique. Lorsqu'un autre prescripteur (qui n'était peut-être pas au courant de cette interaction et de ses avantages) a arrêté la fluvoxamine en raison de la pénurie, ni le logiciel de la pharmacie ni celui du DME n'ont signalé les conséquences cliniques.

STRATÉGIES D'AMÉLIORATION DE LA SÉCURITÉ MÉDICAMENTEUSE

Des recommandations visant à améliorer la sécurité des médicaments ont été présentées par le service d'enquête médicolegale. Il s'agit notamment de la normalisation des protocoles de test des concentrations plasmiqes de clozapine, de l'amélioration des systèmes de DME pour faciliter l'accès aux renseignements sur les traitements antérieurs et leurs résultats, de l'amélioration de la communication entre les praticiens sur la prise en charge des patients touchés par une pénurie de médicaments et du perfectionnement des fonctionnalités des logiciels de vérification des interactions médicamenteuses. Les stratégies suivantes sont axées sur l'amélioration de la communication (tant entre les praticiens qu'avec les patients) concernant les pénuries de médicaments et sur l'amélioration de la fonctionnalité des logiciels.

Pharmaciens et équipes des pharmacies communautaires

- Lorsqu'une pénurie de médicaments a une incidence directe sur les soins aux patients, il faut vérifier toutes les options possibles d'approvisionnement en médicaments. Le Guide sur les pénuries de médicaments de l'Association des pharmaciens du Canada ([CPhA's Drug Shortages Guide](#)) présente une approche systématique pour évaluer l'incidence de la rupture d'approvisionnement en médicaments et la prise en charge subséquente des patients.
- Pour tout patient dont le traitement sera affecté par une pénurie de médicaments, procéder à une revue des médicaments. Discuter des options de soins avec les prescripteurs.
- Conseiller les patients ou leurs aidants sur les pharmacothérapies de remplacement et sur les conséquences potentielles d'un changement de régime médicamenteux.
- Ajouter des notes au profil du patient pour communiquer aux autres membres de l'équipe des renseignements importants sur le plan clinique (comme une interaction médicamenteuse intentionnelle et souhaitable).
- Conseiller aux patients de tenir une liste de médicaments à jour et de conserver un dossier sur les raisons pour lesquelles des changements de médicaments ont été effectués dans le passé. Les [5 questions à poser à propos de vos médicaments](#) et l'application [MediCarnet](#) peuvent aider les patients à clarifier, enregistrer et partager ces renseignements avec l'équipe soignante.

Prescripteurs

- Lorsque la pharmacothérapie d'un patient dont l'état a été stabilisé au moyen d'une polymédication doit être modifiée pour une raison non clinique, telle qu'une pénurie de médicaments, s'assurer qu'une revue des médicaments a été effectuée afin de déceler tout effet indésirable potentiel (p. ex. en raison de l'élimination d'une interaction médicamenteuse connue et souhaitable).
- Consigner dans le DME du patient la justification de chaque médicament du régime médicamenteux et toute modification apportée.
- Communiquer au pharmacien, au moyen de l'ordonnance (qu'elle soit écrite, verbale ou électronique), la justification de chaque médicament du régime médicamenteux et toute modification apportée.
- Établir des rappels dans le DME du patient à la suite d'un changement significatif du régime

- médicamenteux pour effectuer une surveillance clinique et, s'il y a lieu, des tests de laboratoire.
- S'assurer que le patient ou son aidant connaissent les raisons de tout changement de médicament et s'assurer de leur capacité à consentir à ce changement. Pour certains patients, en particulier ceux qui reçoivent des soins psychiatriques, un intervenant peut être nécessaire pour aider au processus¹³.

Fournisseurs de logiciels de pharmacie et de DME

- Améliorer les logiciels de vérification des interactions médicamenteuses pour alerter les praticiens de l'interruption d'un médicament lié à une interaction souhaitable et cliniquement pertinente.
- Fournir, si possible, une aide à la décision clinique dans les logiciels de vérification des interactions.

CONCLUSION

Les enseignements tirés de cette enquête médicolegale illustrent la nécessité d'améliorer la communication au sein de l'équipe soignante, notamment en veillant à ce que tous les fournisseurs de soins aient accès aux notes concernant les décisions relatives au schéma thérapeutique. Il est nécessaire d'élaborer des protocoles permettant de modifier le traitement en toute sécurité chez les patients à haut risque (c.-à-d. au moyen d'une revue complète des médicaments). Il est également possible d'améliorer la fonctionnalité des logiciels de vérification des interactions médicamenteuses (pour alerter les praticiens des conséquences de l'interruption de certains médicaments) et d'améliorer les logiciels d'aide à la décision clinique (afin de promouvoir des soins optimaux).

REMERCIEMENTS

L'ISMP Canada tient à remercier les personnes suivantes (par ordre alphabétique) de leur révision à titre d'experts : Lynne Duquette B.Sc.(phm.), directrice des Services de pharmacie, Centre de soins de santé mentale Waypoint, Penetanguishene, Ont.; Rachel Koehler B.Sc.(phm.), RPh, gestionnaire principale, Enterprise Pharmacy Continuous Improvement & Clinical Excellence, Shoppers Drug Mart, Toronto, Ont.; Rachel Lee B.Sc.Méd., CC3, Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, Toronto, Ont.; Melanie McLeod BSP ACPR PharmD BCPP, pharmacienne clinicienne spécialisée – Psychiatrie, Autorité sanitaire de la Saskatchewan, Regina, Sask.

REFERENCES

1. La schizophrénie. Toronto (Ont.) : Centre de toxicomanie et de santé mentale; [référence consultée le 9 oct 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-schizophrénie>
2. Remington, G., D. Addington, W. Honer, Z. Ismail, T. Raedler et M. Teehan, « Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults », *Can J Psychiatry*, 2017; 62 : 604–616.
3. Milliken, H.I., « Schizophrenia and related psychotic disorders », dans : RxTx [ressource en ligne], Ottawa (Ont.) : Association des pharmaciens du Canada; [référence révisée le 5 sept 2019; consultée le 14 janv 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.e-therapeutics.ca/search> [abonnement requis pour accéder au contenu]
4. Poudyal, R. et S. Lohani, « Clozapine associated pulmonary embolism: systematic review », *J Community Hosp Intern Med Perspect.*, 2019; 9(4) : 300-304.
5. Jönsson, A.K., J. Schill, H. Olsson, O. Spigset et S. Hägg, « Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: a review of current evidence », *CNS Drugs*, 2018; 32 : 47-64.
6. Sarvaiya, N., Y. Lapitskaya, L. Dima et P. Manu, « Clozapine-associated pulmonary embolism: a high-mortality, dose-independent and early-onset adverse effect », *Am J Ther.*, 2018; 25(4) : e434-e438.
7. Clozaril [monographie de produit], dans : e-CPS. Ottawa (Ont.) : Association des pharmaciens du Canada; [référence mise à jour le 23 janv 2020; consultée le 3 janv 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.e-therapeutics.ca/search> [abonnement requis pour accéder au contenu]
8. Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance, Ottawa (Ont.) : Santé Canada; 2020 [cherchée le 30 déc 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables.html>
9. Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Monographie de l'APhC]. Dans : e-CPS, Ottawa (Ont.) : Association des pharmaciens du Canada; [référence révisée le 19 oct 2019; consultée le 3 janv 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.e-therapeutics.ca/search> [abonnement requis pour accéder au contenu].
10. Lu, M.L., H.Y. Lane, K.P. Chen, M.W. Jann, M.H. Su et W.H. Chang, « Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients », *J Clin Psychiatry*, 2000; 61(8) : 594-599.
11. Gee, S. et O. Howes, « Optimising treatment of schizophrenia: the role of adjunctive fluvoxamine », *Psychopharmacology*, 2016; 233 : 739-740.
12. Kheshti, R., M. Aalipour et S. Namazi, « A comparison of five drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness », *J Res Pharm Pract.*, 2016; 5(4) : 257-263.
13. Ressources sélectionnées qui soutiennent la participation des patients pour accroître la sécurité des soins qui leur sont prodigués. Edmonton (Alb.) : Institut canadien pour la sécurité des patients; [référence consultée le 30 déc 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/patient-engagement-in-patient-safety-guide/pages/selected-resources-to-support-patient-engagement-in-patient-safety.aspx>

Dans le cadre de son mandat, l'ISMP Canada participe aux enquêtes sur les incidents médicamenteux à travers le Canada. Le rôle de l'ISMP Canada lors de ces enquêtes se concentre sur l'analyse des incidents, la mise en place de stratégies pour prévenir la répétition d'erreurs similaires et la promotion de pratiques d'utilisation sécuritaire des médicaments. Ce document est le premier d'une série qui présente les principales conclusions d'enquêtes spécifiques.

Enquête médico-légale

Principales conclusions d'une enquête médico-légale

Détérioration clinique soudaine : Suspecter une erreur de médicament

L'ISMP Canada a participé à l'enquête entourant le décès inattendu d'une personne en réadaptation à l'hôpital après une chirurgie. Plus d'une semaine après le début de son séjour à l'hôpital, le patient a commencé à souffrir d'hypotension, de bradycardie et de détresse généralisée. Le patient a été transféré dans une unité de soins actifs du même hôpital et est décédé plus tard le même jour. Les premières constatations post mortem ont suggéré que la cause du décès était une pneumonie; toutefois, les résultats des analyses toxicologiques, communiqués plusieurs mois plus tard, ont révélé la présence inattendue de vérapamil, un médicament qui n'avait pas été prescrit au patient. À la lumière de cette découverte, l'attention s'est portée sur le cabinet de distribution automatisée (CDA) de l'unité de réadaptation. L'enquête complémentaire sur ce dispositif a révélé que le bac étiqueté pour le vérapamil à libération prolongée avait été ouvert et utilisé en association avec le profil du patient le matin de son décès. Malheureusement, aucun autre détail relatif à l'incident n'a été élucidé par cette enquête complémentaire.

PRINCIPALES CONCLUSIONS

- La possibilité d'une erreur médicamenteuse n'a pas été soupçonnée jusqu'à ce que les rapports de toxicologie post mortem soient rendus, plusieurs mois après le décès du patient. La combinaison du vérapamil trouvé dans le corps du patient (lors des tests toxicologiques post mortem) et de l'accès documenté au vérapamil dans le CDA suggère fortement que le vérapamil a été administré par erreur et que ce médicament a pu contribuer à la détérioration observée de l'état clinique du patient.
- Bien que l'accès aux médicaments ait été lié au profil du patient, les fonctionnalités disponibles du CDA n'ont peut-être pas été entièrement mises en œuvre ou optimisées. La mise en œuvre de fonctionnalités de CDA permettant de réduire les erreurs peut améliorer la sécurité en limitant l'accès des fournisseurs de soins de santé aux médicaments incorrects.

RECOMMANDATIONS

- **Reconnaître** qu'une **erreur médicamenteuse** pourrait être la cause de la détérioration clinique soudaine d'un patient. La possibilité d'un incident médicamenteux peut être sous-estimée lors de l'élaboration d'un diagnostic différentiel dans cette situation¹.
- **Optimiser la fonctionnalité des CDA** pour réduire le risque d'erreurs médicamenteuses. Les fonctions intégrées du CDA peuvent restreindre l'accès aux mauvais médicaments et peuvent également aider à détecter plus facilement les erreurs grâce à la documentation de l'activité du CDA et à des pratiques de vérification régulières.

RÉFÉRENCE

1. « Hypoglycémie inattendue : Considérer un accident lié à la médication lors du diagnostic différentiel », Bulletin de l'ISMP Canada, 2007 [référence consultée le 20 janv 2020]; 7(1) : 1-3. Disponible à l'adresse : <https://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/BISMPC2007-01.pdf>



Série de webinaires sur la sécurité médicamenteuse

Le mercredi 19 mai 2021

Joignez-vous à vos collègues de partout au Canada pour un webinaire gratuit afin de partager, d'apprendre et de discuter de rapports d'incidents, des tendances et des problèmes émergents en matière de sécurité des médicaments.

Pour en savoir plus, visitez
www.ismp-canada.org/MedSafetyExchange/



Le Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux (SCDPIM) est un regroupement pancanadien de Santé Canada, en partenariat avec l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) et l'Institut canadien pour la sécurité des patients (ICSP). Le SCDPIM a pour but de réduire et de prévenir les incidents médicamenteux indésirables au Canada.



L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada est un organisme national indépendant à but non lucratif engagé à la promotion de l'utilisation sécuritaire des médicaments dans tous les secteurs de la santé. Les mandats de l'ISMP Canada sont les suivants : recueillir et analyser les déclarations d'incidents/accidents liés à l'utilisation des médicaments, formuler des recommandations pour prévenir les accidents liés à la médication et porter assistance dans le cadre des stratégies d'amélioration de la qualité.

Pour déclarer les accidents liés à la médication

(incluant les évités de justesse)

En ligne : www.ismp-canada.org/fr/form_dec.htm

Téléphone : 1-866-544-7672

ISMP Canada s'efforce d'assurer la confidentialité et la sécurité des renseignements reçus et respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications. Les bulletins de l'ISMP Canada contribuent aux alertes mondiales sur la sécurité des patients.

Inscrivez-vous

Pour recevoir gratuitement le Bulletin "Bulletin de l'ISMP Canada", inscrivez-vous à l'adresse :

www.ismp-canada.org/subscription.htm

Ce bulletin partage des informations sur les pratiques de médication sécuritaires, est non commerciale, et est par conséquent exempté de la législation anti-pourriel canadienne.

Contactez-nous

Adresse courriel : cmirps@ismpcanada.ca

Téléphone : 1-866-544-7672

©2021 Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada.