

UNIVERSITÉ RENNES I
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques

Année 2008

n°

THÈSE de
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de
Mémoire en vue de l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
de Pharmacie hospitalière et des collectivités

Charlotte TANGUY épouse GOARIN
Née le 27 juin 1979 à Brest

LE RÔLE DU PHARMACIEN AU SEIN D'UNE
ÉQUIPE SOIGNANTE :
Mise en place et évaluation d'une activité de pharmacie
clinique dans le service d'hospitalisation continue
d'oncologie et d'hématologie du CHU de Brest.

Présenté et soutenu publiquement le 24 octobre 2008

Président :	Madame le Professeur Gwénola BURGOT
Directeur de thèse :	Madame le Docteur Nathalie MUGNIER
Membres du jury :	Madame le Docteur Nicole BORGNIS-DESBORDES
	Madame le Docteur Florence DALBIES
	Monsieur le Docteur François LEMARE

FACULTE DE PHARMACIE

CORPS ENSEIGNANT



Année universitaire 2007-2008

Monsieur le Professeur Honoraire Jean-Pierre ANGER
Monsieur le Professeur Honoraire Pierre-Louis BIGET
Monsieur le Professeur Honoraire Jean HUET
Monsieur le Professeur Honoraire Pierre JOUAN
Monsieur le Professeur Honoraire Jean-Yves LEBORGNE
Monsieur le Professeur Honoraire Bernard RAULT
Madame le Professeur Honoraire Armelle SAULEAU
Monsieur le Professeur Honoraire Guy TAIEB
Monsieur le Professeur Honoraire Louis TREBAUL

Madame le Professeur Liliane ACAR
Monsieur le Professeur Joël BOUSTIE
Madame le Professeur Gwénola BURGOT
Monsieur le Professeur Jean-Louis BURGOT
Madame le Professeur Josiane CILLARD
Monsieur le Professeur Pierre CILLARD
Monsieur le Professeur Michel CORMIER
Monsieur le Professeur Jean DEUNFF
Monsieur le Professeur Olivier FARDEL
Monsieur le Professeur Brice FELDEN
Madame le Professeur Noëlle GENETET
Monsieur le Professeur André GUILLOUZO
Monsieur le Professeur Vincent LAGENTE
Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE
Monsieur le Professeur Alain LEGRAND
Monsieur le Professeur Roger LEVERGE
Madame le Professeur Isabelle MOREL
Monsieur le Professeur Pierre SADO
Monsieur le Professeur Alain SEGUI
Monsieur le Professeur Philippe URIAC
Monsieur le Professeur Pierre VAN DE WEGHE
Monsieur le Professeur Laurent VERNHET

Monsieur le Professeur Associé Didier FONTANEL
Monsieur le Professeur Associé Denis GIBASSIER

Madame Marie-Laurence ABASQ-PAOFI, Maître de Conférences
Mademoiselle Caroline ANINAT, Maître de Conférences
Mademoiselle Latifa BOURSARGHIN, Maître de Conférences
Madame Laurence BUNETEL, Maître de Conférences
Mademoiselle Marylène CHOLLET-KRUGLER, Maître de Conférences
Monsieur Xavier COLLIN, Maître de Conférences
Monsieur Jean-Charles CORBEL, Maître de Conférences
Madame Michèle DAVID, Maître de Conférences
Madame Elisabeth DELAGE, Maître de Conférences
Monsieur Gilles DOLLO, Maître de Conférences
Monsieur Reynald GILLET, Maître de Conférences
Monsieur David GILOT, Maître de Conférences
Monsieur Nicolas GOUAULT, Maître de Conférences
Madame Anne GOUGEON, Maître de Conférences
Madame Annie GUILLER, Maître de Conférences
Monsieur Nabil HANNOUCHE, Maître de Conférences
Monsieur Eric HITTI, Maître de Conférences
Monsieur Alain HOUEIX, Maître de Conférences
Madame Elisabeth LAGENTE, Maître de Conférences
Monsieur Eric LE FERREC, Maître de Conférences
Madame Marie LE FLOCH, Maître de Conférences
Madame Béatrice LEGOUIN-GARGADENNEC, Maître de Conférences
Madame Valérie LECUREUR-ROLLAND, Maître de Conférences
Madame Brigitte LEROY, Maître de Conférences
Madame Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT, Maître de Conférences
Madame Corinne MARTIN-CHOULY, Maître de Conférences
Monsieur Didier MEILLARD, Maître de Conférences
Monsieur Laurent METZINGER, Maître de Conférences
Monsieur Jacques MINET, Maître de Conférences
Madame Liza MOURET, Maître de Conférences
Madame Christine OLLIVIER, Maître de Conférences
Monsieur Jacques RENAULT, Maître de Conférences
Mademoiselle Odile SERGENT, Maître de Conférences
Madame Lydie SPARFEL-BERLIVET, Maître de Conférences
Mademoiselle Sophie TOMASI, Maître de Conférences

Monsieur DA COSTA Grégory, ATER

REMERCIEMENTS

A Mme Burgot,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être présidente de mon jury de thèse.

A Nathalie Mugnier,

Merci de m'avoir permis de mettre en place cette activité et de m'avoir fait confiance pour cela.

A Mme Borgnis-Desbordes,

J'apprends beaucoup à travailler dans votre équipe et je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A Florence Dalbiès,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir contribué au bon déroulement de cette étude et à mon intégration dans le service. De plus, je vous remercie de nous faire partager votre opinion de médecin quant à ce travail.

A François Lemare,

Vous m'avez beaucoup appris concernant la pharmacie clinique en cancérologie. Je vous remercie également d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Dr Carlhant,

Merci d'avoir consacré du temps à cette étude.

A Virginie,

De tout cœur, merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et tes précieux conseils.

A Caroline,

Merci pour le temps que tu as passé à participer à ce travail, à me conseiller et à m'écouter.

A mes parents,

Merci pour le soutien et le dévouement dont vous avez toujours fait preuve. Vous m'avez encouragée à persévérer pendant toutes ces années et avez été présents à chaque fois que j'en ai eu besoin. C'est l'occasion pour moi de vous exprimer toute mon affection, ma reconnaissance et mon attachement.

A Frédéric,

Pour ton enthousiasme, toutes tes attentions, tes encouragements et ton soutien dans tous ces moments. Pour tout ce que nous partageons chaque jour.
Avec tout mon amour.

A Matthieu et Héloïse,

Avec toute mon affection.

A ma famille,

A tous ceux qui ne sont pas là aujourd'hui pour partager ce moment avec moi.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
1^{ère} partie : Situation, contexte et impacts de la pharmacie clinique	13
I- <u>La pharmacie clinique</u>	14
1. Définition de la pharmacie clinique.....	14
2. Etat des lieux de la pharmacie clinique.....	15
2.1 La pharmacie clinique en Amérique du Nord.....	15
2.2 La pharmacie clinique en Europe.....	19
2.3 La pharmacie clinique en France.....	21
3. Développement et perspectives dans le contexte économique actuel.....	24
II- <u>Champs d'activité du pharmacien clinicien</u>	25
III- <u>Contexte et enjeux</u>	30
1. Enjeux de santé publique.....	30
1.1 La iatrogénie.....	30
1.1.1 Définition de la iatrogénie.....	30
1.1.2 Ampleur de ce phénomène.....	33
1.2 La sécurisation du circuit du médicament.....	35
2. Enjeux à l'échelle institutionnelle.....	37
2.1 Contrat de bon usage et tarification à l'activité.....	38
2.2 L'accréditation.....	40
2.3 L'aspect médico-légal.....	41
IV- <u>Impacts</u>	41
1. Impacts cliniques.....	41
2. Impacts économiques.....	45

2^{ème} partie : Design de l'étude47

I-	<u>Introduction</u>	48
II-	<u>Objectifs</u>	50
III-	<u>Matériel et méthode</u>	50
	1. Description générale de l'étude.....	50
	2. Outils de recueil et d'évaluation.....	54
	2.1 Evaluation des interventions pharmaceutiques.....	54
	2.1.1. Outil de recueil : la fiche d'intervention pharmaceutique.....	54
	2.1.2. Analyse des interventions pharmaceutiques.....	57
	2.1.2.1 Outils d'analyse.....	57
	2.1.2.1.1 Site de la SFPC.....	57
	2.1.2.1.2 Echelle de cotation des interventions pharmaceutiques.....	58
	2.1.2.2 Analyse de la pertinence.....	59
	2.2 Evaluation de l'activité pharmaceutique sur le circuit du médicament.....	59
	2.2.1 Outil de recueil de l'activité.....	59
	2.2.2 Valorisation de l'impact sur le circuit.....	60

3^{ème} partie : Résultats et discussion.....61

I-	<u>Résultats</u>	62
	1. Description quantitative de l'activité pharmaceutique.....	62
	2. Analyse des interventions pharmaceutiques.....	64
	2.1 Analyse descriptive des interventions pharmaceutiques.....	64
	2.1.1 Palmarès des classes thérapeutiques concernées.....	64
	2.1.2 Palmarès des principes actifs les plus concernés.....	65
	2.1.3 Répartition des interventions pharmaceutiques selon l'origine de l'ordonnance.....	67

2.1.4	Problèmes pharmacothérapeutiques rencontrés.....	69
2.1.5	Nature des propositions pharmaceutiques.....	70
2.1.6	Résultats de la cotation d'impact.....	72
2.1.6.1	Comparaison des deux évaluations.....	72
2.1.6.2	Cotation d'impact par type d'intervention pharmaceutique.....	74
2.2	Evaluation de la pertinence des interventions pharmaceutiques.....	76
2.2.1	Taux d'acceptation médicale.....	76
2.2.2	Taux d'interventions pharmaceutiques cotées non nulles...	77
2.2.3	Résultats par type de cotation.....	78
3.	Description de l'activité sur le circuit du médicament.....	80
3.1	Erreurs et risques d'erreur relevés.....	80
3.2	Actions menées sur le circuit du médicament.....	82
4.	Autres actions pharmaceutiques menées dans le service.....	83
II-	<u>Discussion</u>	84
	CONCLUSION.....	99
	ANNEXE 1 : Fiche d'intervention pharmaceutique.....	101
	ANNEXE 2 : Fiche de déclaration d'erreur médicamenteuse.....	102
	ANNEXE 3 : Procédure d'analyse d'ordonnance.....	104
	BIBLIOGRAPHIE.....	107

FIGURES

<u>Figure 1</u> : Prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient hospitalisé ou résident. Activités au sein des processus du soin médicamenteux (alias « circuit du médicament »).....	35
<u>Figure 2</u> : Répartition du nombre d'interventions pharmaceutiques et du nombre d'heures de présence dans le service par mois.....	62
<u>Figure 3</u> : Nombre d'interventions pharmaceutiques par heure passée dans le service de soins.....	63
<u>Figure 4</u> : Nombre d'interventions pharmaceutiques par classe thérapeutique (ATC).....	65
<u>Figure 5</u> : Nombre d'interventions pharmaceutiques par type de problème pharmacothérapeutique.....	69
<u>Figure 6</u> : Nombre d'interventions pharmaceutiques par type de proposition.....	71
<u>Figure 7</u> : Répartition de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques en fonction du professionnel l'ayant évalué.....	78
<u>Figure 8</u> : Types d'erreurs médicamenteuses relevés.....	80
<u>Figure 9</u> : Conséquences potentielles pour le patient des erreurs médicamenteuses relevées.....	81
<u>Figure 10</u> : Moment de détection des erreurs médicamenteuses.....	82

TABLEAUX

Tableau I : Interventions pharmaceutiques sur les ordonnances d'entrée et sur les prescriptions hospitalières.....68

Tableau II : Cotation de l'impact clinique potentiel des interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs.....73

INTRODUCTION

La pharmacie clinique regroupe différentes activités qui se sont développées à différentes vitesses selon les pays, l'Amérique du Nord étant pionnière dans le domaine. Cette discipline a pour but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision d'utilisation des traitements des patients. Cet objectif est une préoccupation majeure des professionnels de santé. Le pharmacien, spécialiste du médicament, peut participer à l'amélioration et/ou la sécurisation des soins promulgués aux patients.

La volonté d'intégrer un pharmacien au sein d'une équipe soignante s'inscrit donc dans une démarche qualité d'amélioration continue de la prise en charge des patients. C'est dans une situation de forte iatrogénie médicamenteuse, de sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux et de maîtrise des dépenses de santé que tente de se mettre en place la pharmacie clinique en France.

Dans ce contexte et pour développer le partenariat existant déjà entre les pharmaciens, les prescripteurs et les autres professionnels de santé de l'Institut de Cancérologie et d'Hématologie du CHU de Brest, nous avons mis en place une nouvelle activité de pharmacie clinique. Pour cela, nous avons mené une étude prospective et non comparative de six mois dans le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie visant à définir et à évaluer le rôle d'un pharmacien au sein d'une équipe soignante. Une interne en dernière année d'internat a donc intégré l'équipe de ce service à temps partiel afin de suivre les visites médicales et de créer un partenariat avec les infirmiers. En pratique, elle a alors procédé à deux types d'actions : sur les prescriptions d'une part et sur le circuit des produits de santé d'autre part. Ce travail présente donc l'étude que nous avons menée.

L'objectif principal était de réaliser l'analyse descriptive des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions et d'en évaluer la pertinence. Parallèlement, l'objectif secondaire visait à mesurer l'impact de la présence d'un pharmacien sur l'amélioration et la sécurisation des produits de santé.

Dans une première partie généraliste, la situation, le contexte et les impacts de la pharmacie clinique seront présentés. La méthodologie de l'étude est, quant à elle, expliquée dans une seconde partie. Enfin, les résultats et leur analyse font l'objet d'une troisième partie.

1^{ère} PARTIE

**SITUATION, CONTEXTE et
IMPACTS de la PHARMACIE
CLINIQUE**

I- LA PHARMACIE CLINIQUE

1. Définition de la pharmacie clinique

En 1961, Charles Walton, pharmacien américain pionnier dans le développement de la pharmacie clinique, définissait le concept de pharmacie clinique comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Ce concept fait référence à une pratique pharmaceutique centrée sur le patient. Cet élan d'une profession s'inscrit dans la mouvance générale des systèmes de santé. En effet, depuis le début des années 80, le patient revient au centre des préoccupations de l'hôpital. L'une des pierres angulaires de ce mouvement reste sans conteste la loi du 4 mars 2002 (1). Elle marque une étape importante dans la reconnaissance des droits des malades et consacre les droits attachés à la personne dans ses relations avec le système de santé et les droits des usagers.

De nos jours, le terme de pharmacie clinique est communément employé dans la pratique pharmaceutique et dans la littérature. Il s'agit d'un concept décrivant les activités et les services effectués par un pharmacien pour développer et promouvoir une utilisation rationnelle et appropriée des produits de santé. Alors que d'un côté, la discipline de la pharmacie englobe les connaissances des synthèses, préparations, propriétés chimiques, galéniques et pharmacologiques des médicaments ainsi que les connaissances techniques des dispositifs médicaux, la pharmacie clinique est plus orientée vers l'analyse des besoins particuliers des patients en tenant compte des médicaments, de la voie d'administration, des modalités d'administration et des effets des thérapeutiques sur les patients. La pharmacie clinique revêt de multiples facettes et il est par conséquent difficile d'en donner une définition exacte et exhaustive.

2. État des lieux de la pharmacie clinique

2.1 La pharmacie clinique en Amérique du Nord

C'est aux USA qu'est née la pharmacie clinique, au travers des procès intentés par les patients contre leurs médecins lorsqu'une erreur thérapeutique ou une pathologie iatrogène pouvait être suspectée. De par leur proximité géographique, les médecins canadiens ont rapidement souhaité pouvoir profiter eux aussi de la présence des pharmaciens dans leurs équipes.

Dans ces deux pays, les pharmaciens ont répondu à un besoin au départ spécifique, mais ensuite plus global, d'assurer un usage rationnel des produits de santé. Deux grandes orientations ont été suivies. En premier lieu, en Amérique du Nord, l'expertise des pharmaciens a été mise au service des patients dans le domaine de la pharmacocinétique et du monitoring pharmaceutique, c'est-à-dire de la surveillance des traitements médicamenteux (2). Ceci a conduit les pharmaciens à contribuer de façon importante à l'optimisation des traitements. En parallèle, les pharmaciens se sont progressivement intégrés aux équipes des investigateurs cliniques, en participant activement à la conception même des études dans différents domaines cliniques.

La notion de « soins pharmaceutiques » est apparue d'abord en Amérique du Nord. Ce concept regroupe l'ensemble des activités menées par le pharmacien afin d'assurer l'issue favorable du traitement du patient (3). En 1975, Mikeal et al. ont proposé une définition des soins pharmaceutiques en s'inspirant de la définition existant alors du soin médical (« medical care ») de l'American Public Health Association (4). Elle inclut déjà les relations multidisciplinaires entre professionnels de santé, nécessaires à la prise en charge thérapeutique des patients. Au cours du temps, cette définition évolue. Ce concept de « pharmaceutical care » a été élaboré dans l'objectif de prévenir les effets indésirables médicamenteux par une approche globale des problématiques particulières du patient (2). Il a beaucoup influencé la pratique de la pharmacie. Les soins pharmaceutiques sont définis

en 1990 par Hepler et Strand (2) comme étant « l'ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient dans le but d'atteindre les résultats cliniques souhaités qui améliorent la qualité de vie du patient. Ces résultats cliniques peuvent être :

- la guérison du malade
- la disparition ou la réduction des symptômes de la maladie,
- l'arrêt ou le ralentissement de l'évolution de la maladie,
- la prévention de la survenue de la maladie. »

Ce concept confirme l'engagement du pharmacien envers le patient afin de lui permettre d'atteindre ses objectifs de santé. Fillipi et al. estiment que (5) : « le champ d'action du pharmacien se trouve ainsi élargi : partant de la pharmacie clinique, ancrée dans les disciplines fondamentales (pharmacologie, biopharmacie, physiologie et thérapeutique) s'attachant à la mise en sécurité du patient et à l'optimisation de sa thérapeutique médicamenteuse, le « pharmaceutical care » intègre le contexte social, comportemental, économique dans lequel vit le patient. » Les Québécois évoluent en fait vers une approche plus « sociale » du travail de pharmacien clinicien. Cette démarche l'engage dans un processus visant, non seulement la gestion de la thérapeutique adaptée à un patient donné (interactions, effets indésirables, résultats biologiques, adaptations posologiques), mais aussi l'accompagnement et l'évaluation comportementale, sociale et économique de ce dernier. Ces champs, très éloignés du domaine de compétence principal du pharmacien, peuvent cependant influencer sur la mise en place et le suivi de la prescription (mauvaise observance). La finalité des soins pharmaceutiques est de construire un processus cognitif complet et systématique de suivi du patient, basé sur son évaluation (historique médicamenteux, médical, comportemental, social), la définition d'un plan d'action (thérapeutique, économique, social) concerté avec le patient et les autres acteurs de la chaîne de soins, l'évaluation des résultats (cliniques, économiques, de qualité de vie, sociaux). Cette démarche suppose l'investissement de tous les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers ; il place le patient au centre de sa prise en charge. D'étroites collaborations et communications doivent ainsi s'établir entre ces trois acteurs. (6,7,8)

Enfin, dans l'ensemble de ces pays, divers changements économiques et sociaux dans l'organisation des systèmes de santé ont également contribué au développement de la pharmacie clinique. Restreinte au départ à des services très ciblés, la pharmacie clinique a

connu depuis lors une expansion très importante. Tout d'abord, l'intérêt de la pharmacie clinique a été reconnu par les autorités sanitaires à l'échelle locale et nationale dans les pays considérés. En effet, certains de ces services font l'objet d'un remboursement spécifique, comme les frais d'exécution d'ordonnance remboursés pour chaque dispensation de médicaments au Canada. Par ailleurs, des sociétés scientifiques et professionnelles très actives ont été créées, comme the American College of Clinical Pharmacy, the American Society of Health-System Pharmacists, the Board of Pharmaceutical specialities, ou the Canadian College of Clinical Pharmacy, ou the Canadian Association of Pharmacy in Oncology. En termes de formation, le parcours universitaire du pharmacien a été adapté, en particulier, la pharmacothérapie et l'approche inhérente aux soins pharmaceutiques, de même que la place devenue primordiale des stages en milieu hospitalier.

L'intérêt qu'ont trouvé tous les acteurs du monde médical dans la pharmacie clinique est démontré par le fait qu'aujourd'hui un hôpital universitaire au Canada ou aux Etats-Unis (comme en Angleterre) compte en moyenne un pharmacien pour dix à trente lits. Une enquête de 2006 menée aux Etats-Unis (9) a montré que les pharmaciens participent au suivi des traitements des patients dans 93,4% des hôpitaux.

Depuis 2004, la durée des études en pharmacie aux États-Unis est la même qu'en France. Un cursus de quatre années suivi de deux ans d'expérience pratique aboutit à l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie ou Pharm D, diplôme minimum requis à l'exercice de la pharmacie depuis 2004. Les programmes de formation continue sont constitués de certificats non diplômants. La possibilité d'exiger plus de formation pour pratiquer la pharmacie clinique, comme une « résidence » obligatoire ou une certification nationale est encore discutée. Les pharmaciens fournissant des services dans un domaine dans lequel une certification existe devront être qualifiés dans cette spécialité (10). L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) est à l'origine de ce projet de spécialisation qualifiante pour les pharmaciens qui travaillent à l'hôpital. Ainsi, à terme, après avoir reçu leur diplôme, des années de stages et des certifications seraient obligatoires pour les pharmaciens hospitaliers (11). Cela correspondrait alors à l'internat en pharmacie hospitalière et des collectivités français. The Board of pharmaceutical specialities, littéralement le conseil des spécialités pharmaceutiques, a été créé en 1976 par the American Pharmaceutical Association avec pour mission d'améliorer la santé publique

par la reconnaissance et le fait de promouvoir les cursus spécialisés, les connaissances et les expertises en pharmacie, ainsi que la certification des spécialités pharmaceutiques. Cette certification a été conçue afin de permettre aux pharmaciens de faire reconnaître leurs compétences cliniques et idéalement leur capacité à améliorer la prise en charge des patients. Cette structure propose une formation continue post-diplôme mais non obligatoire actuellement.

Au Canada, les étudiants peuvent suivre un baccalauréat en pharmacie auprès de l'une des neuf facultés de pharmacie canadiennes dont deux sont francophones et situées au Québec. L'obtention du diplôme de pharmacien demande un parcours de quatre années. Au Québec, on peut être admis au programme de pharmacie si l'on a réussi un DEC (diplôme d'études collégiales) ou une ou plusieurs années d'un autre programme universitaire ; les cours préalables du DEC sont requis quelle que soit leur orientation. Compte tenu du contingentement élevé, les abandons sont rares et 85 % des étudiants admis en première année terminent le programme. (12).

En 2000, les facultés québécoises ont diplômé 755 étudiants, contre 2250 la même année en France, soit trois fois plus, alors que la population française est plus de huit fois supérieure à la population québécoise. Bien que la majorité de ces étudiants ne poursuive pas leurs études et débute leur carrière de pharmaciens, d'autres entreprennent un programme d'études spécialisées ou supérieures. Ces programmes incluent des formations destinées à l'industrie, à l'université ou aux milieux hospitaliers. Au Québec, comme en France, on doit valider une formation pour pratiquer en établissement de santé public. Pour l'année 2001, sur les 60 postes au programme d'études supérieures de maîtrise en pratique pharmaceutique, 95 % se dirigent en pharmacie hospitalière. Enfin, quelques établissements de santé offrent des résidences spécialisées sans diplôme, en collaboration avec des professeurs de clinique de la Faculté de pharmacie.

La part des matières en rapport direct avec la clinique est plus importante au Canada qu'en France, puisqu'elle représente environ un tiers des enseignements, contre 15% en France. Au Québec, l'idée d'exiger une formation continue fait son chemin mais il n'existe aucun minimum établi.

Au Québec, la pratique pharmaceutique s'est considérablement développée au cours des vingt dernières années. Ses principaux enjeux pour la prochaine décennie seront notamment de gérer la pénurie de pharmaciens estimée à 10%, d'évaluer la possibilité de

convertir le baccalauréat en pharmacie en doctorat clinique de pharmacie (Pharm. D), et de poursuivre le développement des soins pharmaceutiques. A l'Université de Montréal, le baccalauréat a été aboli en septembre 2007 pour laisser place au doctorat de premier cycle en pharmacie, de la même manière que les médecins doivent obtenir un doctorat de premier cycle pour exercer. C'est la première faculté canadienne à instaurer ce nouveau programme.

Il est important de rappeler que la pratique pharmaceutique québécoise se distingue de la pratique nord-américaine à certains égards : droit de propriété exclusif aux pharmaciens uniquement au Québec, rémunération de nombreux actes en milieu communautaire, les pharmaciens d'établissement sont membres à part entière du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens.

Par ailleurs, certains états américains reconnaissent aux pharmaciens un droit de prescrire. Les pharmaciens aux Etats-Unis ont le droit de prescrire des protocoles pré-établis en collaboration avec les médecins, alors qu'au Canada ils ont acquis le droit de prescrire la contraception d'urgence sans validation médicale, ainsi que des vaccins. (12)

Des différences existent également entre les pays européens.

2.2 La pharmacie clinique en Europe

En Europe, on assiste depuis une dizaine d'années au développement de services pharmaceutiques centralisés, c'est-à-dire depuis la pharmacie de l'hôpital, avec occasionnellement un pharmacien qui visite les unités, visant à une amélioration de la qualité et une rationalisation de l'utilisation des thérapeutiques. Il s'agit du modèle de pratique le plus répandu en Europe. De façon plus ponctuelle et plus restreinte, certains projets d'intégration de pharmaciens au sein des équipes de soins ont été menés.

En Angleterre, un besoin urgent d'amélioration de la qualité de prescription et d'administration des médicaments, en termes de prévention des effets secondaires, des interactions médicamenteuses, ou des erreurs d'administration a été mis en évidence. Ceci a conduit progressivement à l'intégration systématique des pharmaciens dans les services cliniques. Les activités de pharmacie clinique sont très diverses (13). Les pharmaciens participent aux comités concernant le médicament, au monitoring thérapeutique des patients, à l'étude de l'historique médicamenteux, c'est-à-dire aux activités classiquement retrouvées en Amérique du Nord et ayant pour objectif d'améliorer la qualité des soins aux patients ainsi que d'optimiser l'utilisation des médicaments (14). De plus, ils ont acquis la possibilité de prescrire, après validation d'une qualification spécifique, des protocoles adaptés à chaque patient. La première prescription d'un pharmacien remonte à mars 2004. (15)

En Belgique, dès les années 70, une réflexion sur l'importance de la pharmacie clinique avait commencé. Mais c'est vers les années 90 que s'est matérialisé le début d'une politique volontariste visant à l'amélioration de la qualité en ce qui concerne l'usage des médicaments (16). En effet, les tâches cliniques du pharmacien sont reconnues dans les textes légaux belges avec la publication de l'arrêté royal du 4 mars 1991 et l'arrêté royal du 20 août 2000. Les activités de pharmacie clinique sont en plein essor en Belgique avec de nombreuses expériences pilotes et une orientation de l'enseignement vers la connaissance de l'utilisation des médicaments dans le but de soigner ou de prévenir une maladie. (17)

Une enquête européenne sur les services assurés par les pharmacies hospitalières a été conduite en 2005 par la European Association of Hospital Pharmacy (18). Dans la majorité des hôpitaux européens ayant participé à cette enquête, un service de pharmacie clinique centralisé existe et dans lesquels les pharmaciens ne sont pas présents quotidiennement dans les services de soins. Ceci a été rapporté dans tous les hôpitaux du Danemark, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Lituanie, Luxembourg, Slovaquie et Suisse. Dans seulement 13% d'entre eux, un pharmacien participe à la visite médicale quotidiennement : 45% des hôpitaux irlandais, 38% en Belgique, 20% en Grèce et Espagne et 16% aux Pays Bas. Les services de pharmacie clinique décentralisés, c'est-à-dire dans les services de soins, sont majoritairement développés en Pologne et Norvège, où 40 à 50% des établissements sont concernés. Dans 85% des hôpitaux participants, les pharmaciens pratiquent ces activités. Cette proportion s'est légèrement réduite par rapport à l'enquête

menée en 2000. Durant les dix dernières années, les activités de pharmacie clinique ne se sont pas développées de manière significative. Dans 9% des hôpitaux européens un pharmacien passe au moins la moitié de son temps de travail dans un service de soins.

La tendance européenne est finalement assez difficile à décrire car certains pays comme la Grande-Bretagne ont beaucoup développé leurs activités cliniques, contrairement à d'autres. La situation européenne est donc assez hétéroclite.

2.3 La pharmacie clinique en France

La pharmacie clinique en France a une histoire marquée par deux dates-clés.

En 1984, la réforme des études pharmaceutiques introduit la pharmacie clinique dans le cursus des études. Cette réforme instaure un enseignement officiel de la pharmacie clinique dans les facultés, mais également dans les hôpitaux. La cinquième année hospitalo-universitaire est alors créée. L'intégration des étudiants de cinquième année à l'hôpital a pu être le point de départ d'activités de pharmacie clinique pour certaines structures.

Puis, en 1986, la discipline a été reconnue comme une discipline universitaire spécifique, ce qui s'est fait en plusieurs étapes.

Trois réformes des études pharmaceutiques se sont succédées. La première, en 1962, a supprimé le stage de première année et créé les options en cinquième année. Ce régime a existé jusqu'en 1978. La réforme Bohuon de 1978, en créant les stages hospitaliers en quatrième année, permettait la rencontre de l'étudiant en pharmacie avec le prescripteur et le malade. Cependant, aucune préparation à ces stages n'était assurée. La troisième réforme, dite réforme Laustriat-Puisieux, s'est mise en place en 1984 ; elle crée la cinquième année hospitalo-universitaire et une sixième année de formation professionnelle. Elle renforce et amplifie également ce qui avait été commencé par le groupe Bohuon concernant les stages hospitaliers et l'enseignement de la pharmacie clinique. Cette réforme correspond à la mutation de l'exercice de la pharmacie d'officine vers laquelle 80% des étudiants se dirigent. La cinquième année hospitalo-universitaire apparaît dans les textes officiels en 1987, concept fermement soutenu par la Société

Française de Pharmacie Clinique (SFPC). C'est une mesure très importante qui conserve comme objectif de mettre en relation directe des professionnels de santé comme les médecins, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les pharmaciens,... autour du patient. Avec la cinquième année hospitalo-universitaire, les U.F.R. ont d'avantage axé la formation sur la relation entre le prescripteur, le patient et le dispensateur en impliquant mieux le pharmacien. Cependant, cela n'a pas été suivi de la mise en place de cours théoriques spécifiques de pharmacie clinique destinés à les préparer en parallèle.

Par ailleurs, un autre aspect des études pharmaceutiques peut mener à faire de la pharmacie clinique. En effet, elles peuvent être complétées par quatre années de stage d'internat en pharmacie afin d'exercer la profession de pharmacien dans les établissements de santé. Cependant, cette formation n'est pas qualifiante. En effet, il est possible d'exercer en établissements privés sans validation de cette formation complémentaire. La volonté de faire de l'internat un pré-requis pour accéder à la pharmacie hospitalière entre dans le cadre de la promulgation de la fonction technique et scientifique des pharmaciens de hôpitaux au travers des compétences reconnues, comme pour les médecins et les biologistes.

La Société Française de Pharmacie Clinique est née en assemblée constitutive à l'initiative des pharmaciens hospitaliers le 18 novembre 1986. Elle regroupe des pharmaciens qui exercent dans les différents secteurs pharmaceutiques : hôpital, université, officine, biologie, industrie, organismes de tutelle, institutions diverses. La société est administrée par un bureau de cinq membres et un conseil d'administration de vingt membres. Le conseil scientifique dirige les orientations scientifiques et se charge d'évaluer les actions de recherche initiées par la SFPC. Sous son égide, est réalisée une revue trimestrielle publiant des articles originaux, des synthèses bibliographiques et des lettres de rédaction, approuvés par un comité de lecture : le Journal de Pharmacie Clinique. La Société Française de Pharmacie Clinique s'engage à développer et à promouvoir les travaux scientifiques de pharmacie clinique. Outre ses missions dans le domaine éducatif, elle a mis en place des groupes d'intérêt pluridisciplinaires qui travaillent dans les domaines de l'économie de la santé, de la pharmacie oncologique, de la pharmacocinétique de population et de l'innovation thérapeutique.

La traduction du terme « pharmaceutical care » proposée par la SFPC est « optimisation, vigilance et suivi pharmaceutique » (19). Le terme de « soins pharmaceutiques » n'est pas officiellement reconnu en France, car le terme de « soins » se rapporte usuellement aux actes infirmiers et médicaux.

Certains pharmaciens français procèdent à l'optimisation, la vigilance et le suivi pharmaceutique des traitements des patients dans leur pratique quotidienne, d'autres ont mis en place l'analyse pharmaceutique des prescriptions. On retrouve dans la littérature différentes expériences de pharmacie clinique menées par certains centres ; d'autres hôpitaux ont également privilégié les activités cliniques des internes et des pharmaciens, mais n'ont pas publié. L'activité la plus répandue est l'analyse des prescriptions médicales avec une présence pharmaceutique (de durées différentes) dans les services de soins. La mise en place de consultations pharmaceutiques destinées à l'éducation des patients et à l'amélioration de l'observance est rapportée dans la littérature. Les premières activités de consultation mises en place ont commencé il y a une quinzaine d'années et ont pour objet le diabète, l'asthme, la prise en charge des stomisés et celle des fumeurs (20). Des initiatives plus récentes ont ensuite été développées. Elles concernent notamment les traitements antirétroviraux (21,22), anticoagulants (AVK) (23,24), psychiatriques (25,26) ainsi que la cancérologie, domaine dans lequel cette activité est encore émergente (27).

En France, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a initié en 2003 un groupe de travail visant à évaluer et standardiser les activités de pharmacie clinique. Ce groupe a récemment créé des indicateurs de mesure et des outils d'analyse qualitative de cette activité ainsi qu'un observatoire national des interventions pharmaceutiques et des erreurs médicamenteuses liées aux différentes étapes du circuit du médicament. Ceci a pour objectif d'aider les pharmaciens d'établissement de santé à développer les activités de pharmacie clinique, à les suivre, ainsi qu'à les comparer avec ceux des autres centres.

Aujourd'hui, si la pharmacie clinique française se situe dans la moyenne européenne, elle reste encore timide.

3. Développement et perspectives dans le contexte économique actuel

Le déroulement des études pharmaceutiques varie selon les pays, avec particulièrement une durée plus importante en France pour devenir pharmacien hospitalier en établissement de santé public. Les salaires sont également différents. Par exemple, un pharmacien exerçant en services de soins touche 56 000 \$ au Canada (soit 37500 €), sans grande évolution de salaire, alors qu'en France, un praticien hospitalier a un salaire allant de 48 000 € à 87 000 € selon l'échelon. Par conséquent, les travaux publiés dans la littérature ne sont pas comparables d'emblée, notamment lorsque des études de coût et de bénéfice sont effectuées.

Aux Etats-Unis, le fait de consentir à ce que des pharmaciens sans formation complémentaire exercent dans les services de soins en tant que pharmaciens cliniciens a permis l'essor de cette activité. Les impacts cliniques et économiques ont ainsi pu être largement démontrés. Mais, comme nous l'avons dit précédemment, on observe le développement d'une formation diplômante dans ce pays, ce qui signifie peut-être, à terme, une reconnaissance salariale et par conséquent une augmentation de rémunération. On peut alors s'interroger à propos de la pérennité du système. En effet, un tiers des établissements de santé sont en faillite et ils n'auront donc probablement pas les moyens financiers d'assumer cette augmentation de budget, même si les activités de ces professionnels de santé sont reconnues comme étant sources de bénéfices.

La France, quant à elle, n'a pas suivi la même évolution. L'un des freins au développement de la pharmacie clinique au lit du malade est le coût des prestations pharmaceutiques. Afin d'assurer cette nouvelle activité, il faudrait augmenter l'effectif des pharmaciens hospitaliers. Or, les centres hospitaliers ne sont actuellement pas en situation financière favorable pour pouvoir assumer le surcoût lié à la généralisation de la pharmacie clinique au lit du malade sans avoir démontré un impact économique majeur.

Dans ces deux pays, le contexte de récession économique est comparable au niveau des établissements de santé. Ils tendent en effet à avoir un statut dans lequel les activités développées doivent être rentables, c'est-à-dire générer des bénéfices. Par ailleurs, le seul soutien du corps médical ne suffit plus, il faut également obtenir celui des personnes

contrôlant les ressources financières. Les bénéfices effectués sur la iatrogénie et la qualité de prise en charge thérapeutique des patients sont indispensables mais ne sont plus suffisants. (28)

Ces objectifs font partie de ceux du pharmacien clinicien dont le champ d'activité est relativement large.

II- CHAMPS D'ACTIVITÉ DU PHARMACIEN CLINICIEN

Formé de longue date à la connaissance du médicament en termes de propriétés chimiques, pharmacologiques et pharmacocinétiques, le pharmacien ne s'est tourné que plus récemment vers l'aspect pharmacothérapeutique. Or, en tant que spécialiste du médicament, il peut apporter une valeur ajoutée dans la qualité des soins promulgués aux patients. En effet, la formation commune de base de tout pharmacien lui permet d'œuvrer pour le patient. Du fait de ce travail, nous allons cependant nous restreindre au champ de la pharmacie hospitalière.

La pharmacie hospitalière est régie par deux textes législatifs définissant ses missions réglementaires.

Tout d'abord, l'arrêté du 31 mars 1999 (29) qui définit notamment le rôle du pharmacien hospitalier dans le circuit du médicament en reprenant les modalités de dispensation à partir de la prescription et les informations médicales nécessaires à l'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses : *« le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale,..., la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament,..., il doit par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. ... pour accomplir cette dispensation, le pharmacien peut demander au prescripteur tous renseignements utiles ».*

Cet arrêté introduit la notion de nécessité d'une ordonnance médicale pour l'acte de dispensation de médicaments à l'hôpital. Il replace le pharmacien hospitalier comme acteur dans la prise en charge des patients. En effet, désormais ce professionnel de santé doit analyser les prescriptions avant toute dispensation et a ainsi la possibilité de contribuer au bon usage du médicament. Cet arrêté fut une avancée dans la reconnaissance de la pharmacie hospitalière et une première pièce à l'édifice de la pharmacie clinique.

Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 (30) fixe quant à lui les missions obligatoires et optionnelles des pharmacies à usage intérieur (PUI) et a ainsi redessiné les missions des pharmaciens hospitaliers. En France, le rôle du pharmacien hospitalier vis-à-vis du médicament concerne principalement l'organisation et la gestion du circuit du médicament et la préparation, l'évaluation et l'achat du médicament (souvent dans le cadre du comité du médicament et des dispositifs médicaux), sa gestion et son approvisionnement. En parallèle, le pharmacien développe des méthodes d'assurance qualité.

D'après l'article R. 5104-15 du décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur, « *Les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, moyens en personnel, de moyens en équipement et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble des missions suivantes : 1° La gestion, l'approvisionnement et la dispensation des médicaments ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles ; 2° La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ; 3° La division des produits officinaux.* ». Le pharmacien est le professionnel de santé qui a pour mission de dispenser le médicament au patient, à partir d'une ordonnance, en assurant toute la sécurité que le patient est en droit d'attendre. La dispensation, déjà définie par l'arrêté du 31 mars 1999, est de nouveau intégrée dans les missions des PUI à travers l'article R. 5015-48 du code de la santé publique comme l'acte pharmaceutique associant à la délivrance des médicaments l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle de doses à administrer, la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.

L'analyse de l'ordonnance médicale s'applique à toutes les prescriptions avant leur délivrance et leur administration. Elle est scindée en deux parties qui sont l'analyse

règlementaire et l'analyse pharmacothérapeutique. Cette dernière consiste à vérifier la sécurité, la qualité et l'efficacité de la prescription, notamment sa conformité avec les résumés des caractéristiques des produits, issus de la base de données de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), les recommandations et les protocoles élaborés et validés dans l'établissement, les conférences de consensus établies par les sociétés savantes, les données pharmaco-économiques, les avis et informations sur les médicaments élaborés notamment par la Commission de transparence. Le pharmacien peut émettre un avis pharmaceutique s'il constate que la sécurité, l'efficacité, le confort ou la rationalisation des dépenses de santé peuvent être améliorés. Les interventions pharmaceutiques sont définies comme : « Toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » (31). Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse. Cette opinion est communiquée au médecin de diverses manières : oralement, par écrit ou par message informatique. De cette manière, le pharmacien renforce ses missions d'organisation et de bon déroulement du circuit du médicament.

Pour effectuer cette analyse, le pharmacien clinicien a besoin d'avoir accès à toutes les informations. Les systèmes informatisés d'aide à l'analyse pharmacothérapeutique se sont développés et viennent compléter le regard pharmaceutique.

Parallèlement, la préparation galénique de doses à administrer peut être nécessaire. Il s'agit en fait de préparations magistrales, de division des présentations multidoses et de leur reconditionnement sous forme unitaire, ainsi que leur étiquetage. Elles sont réalisées selon « les Bonnes Pratiques de Préparation Hospitalière » et la mise en place de l'assurance qualité est indispensable à l'acte de préparation afin de garantir une prestation de qualité. La préparation de médicaments adaptés aux patients consiste à mettre en forme un principe actif afin de faciliter son administration et d'optimiser son action. Être au contact des patients permet de détecter au quotidien les difficultés d'administration et de proposer une solution, soit en adaptant les modalités d'administration, soit en substituant le médicament par une forme galénique plus adaptée au patient (galénique commercialisée ou fabriquée par la pharmacie).

L'objectif est de rendre maximal l'effet clinique des médicaments, en utilisant le traitement le plus efficace pour chaque patient, tout en minimisant les risques d'effets indésirables. Cela passe aussi par la surveillance de la biologie du patient ainsi que son observance.

Le conseil aux patients, visant notamment à améliorer cette observance, est aussi une part importante du rôle du pharmacien clinicien et contribue à l'efficacité et à la sécurité des thérapeutiques. La prévention de la iatrogénie médicamenteuse, cause de nombreuses hospitalisations et d'augmentations de durée d'hospitalisation, est un aspect important de cette activité.

La présence du pharmacien dans les services de soins permet le développement des vigilances sanitaires et facilite l'information scientifique sur les produits de santé des autres professionnels de santé, mais également l'information des patients.

De surcroît, ce professionnel réalise l'évaluation pharmaco-économique des stratégies thérapeutiques afin de mesurer les rapports bénéfice/risque et coût/bénéfice. Ces données permettent par la suite de déterminer, en partenariat avec les médecins, la place des différents produits de santé dans la prise en charge des patients au sein de l'établissement. Une circulaire ministérielle de 1976 (32) est à l'origine de l'instauration de comités du médicament au sein des établissements hospitaliers publics. « *Ce comité participe, par ses avis, à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de chaque établissement de santé, notamment à l'élaboration de la liste des médicaments et des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement ainsi que des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles et de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.* » Ce comité doit être composé de différents membres, dont des pharmaciens hospitaliers ainsi qu'un préparateur en pharmacie. Il s'agit d' « *un lieu de concertation entre les médecins prescripteurs et les pharmaciens de l'hôpital où sont traités tous les sujets relatifs aux médicaments et dispositifs médicaux* » (32). Le décret du 26 décembre 2000 (30) a, quant à lui, rendu obligatoire ce comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) au sein des établissements de santé. Ces textes de loi maintiennent et renforcent donc le rôle du pharmacien comme spécialiste des produits de santé (pharmacie clinique, traçabilité, vigilances, information, ...).

Un rôle plus étendu (participation aux visites avec les médecins, dosage du médicament) est à coordonner avec d'autres professions concernées de façon variable selon les établissements.

Le pharmacien hospitalier a pour rôle de promouvoir une utilisation sûre, efficace et rationnelle des produits de santé. Pour cela, il peut développer des activités de pharmacie clinique centralisées et/ou des activités décentralisées.

Dans un établissement de santé, la contribution d'un pharmacien complète l'approche du patient sur le plan de la prise en charge thérapeutique. Lorsqu'il est intégré dans l'équipe de soins, le pharmacien clinicien participe à la définition, puis à la surveillance des stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre, à partir des données physiopathologiques du patient (fonctions hépatique et rénale, tolérance) dans un souci d'optimisation individuelle des ratios risque/bénéfice et coût/bénéfice et d'amélioration de la qualité d'utilisation des produits de santé. (33)

La pharmacie clinique recouvre des activités variées, dont certaines peuvent être exercées à distance.

La profession de pharmacien hospitalier est souvent associée au rôle de coordination, notamment au sein du circuit des produits de santé. C'est en effet un aspect primordial de ce métier. Par conséquent, il doit travailler en lien avec les équipes soignantes et donc connaître leur fonctionnement ainsi que leurs spécificités, tout comme ceux de la pharmacie. Son implication dans ces domaines et sa présence à la fois à la pharmacie de l'hôpital et dans l'unité de soins sont donc nécessaires. L'analyse des prescriptions dans le service et la participation à la visite médicale sont les activités principales de la pharmacie clinique, mais ne sont pas ses seuls aspects. Le pharmacien hospitalier a sa place au sein de l'unité de soins, mais pas seulement. La définition du concept de pharmacie clinique ne fait pas apparaître la notion de présence du pharmacien au lit du malade. La pharmacie clinique peut s'exercer dans de nombreux domaines d'activité du pharmacien hospitalier. Il s'agit d'une valeur ajoutée au service rendu. Par exemple, la préparation d'une forme galénique adaptée à un patient nécessite la connaissance des besoins particuliers du patient pour la mise au point de la formulation et

sa dispensation s'accompagne de conseils. Cet exemple montre qu'une activité purement pharmaceutique présente un caractère clinique également. Les activités du pharmacien hospitalier depuis la pharmacie de l'hôpital l'amènent à faire de la pharmacie clinique. En effet, la contribution au bon usage des produits de santé n'est pas un objectif pouvant être uniquement atteint avec des pharmaciens au lit du malade. La notion de collaboration avec les équipes soignantes reste fondamentale mais est également complémentaire d'une activité réalisée depuis la pharmacie de l'hôpital. Il s'agit d'un ensemble cohérent et indissociable.

III- CONTEXTE ET ENJEUX

Pour définir le contexte et les enjeux de la pharmacie clinique aujourd'hui en France, nous nous sommes placés selon deux échelles. La première est celle de la santé publique avec les problèmes de iatrogénie médicamenteuse et de sécurisation du circuit des produits de santé. La seconde est celle de l'établissement de santé qui fait appel au contrat de bon usage et à la tarification à l'activité, à l'accréditation ainsi qu'à l'aspect médico-légal.

1. Enjeux de santé publique

1.1 La iatrogénie

1.1.1 Définition de la iatrogénie

La iatrogénie est un véritable problème de santé publique, qui, par définition, fait partie intégrante du système de soins actuel. En janvier 2001, l'AFSSAPS a mené une étude (34) aboutissant aux faits suivants : « Chaque année, la iatrogénie médicamenteuse

serait responsable d'environ 128 000 hospitalisations, avec un nombre de journées d'hospitalisations s'élevant à 1 146 000 et un coût estimé à 320 millions d'euros. ».

Sont considérées comme iatrogènes les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé (35). La survenue des événements indésirables est consécutive à l'exposition des patients à des dangers. En santé, les dangers sont nombreux car ils sont présents dans toute activité de soins (acte diagnostique, intervention chirurgicale, mais aussi utilisation de médicaments, mise en place d'un dispositif médical, information donnée au patient,...). Les produits de santé sont également concernés par cette notion de danger potentiel puisque leur administration peut être à l'origine d'effets indésirables. Par effet indésirable, on entend (36,37,38) une « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit de santé ». Ils peuvent survenir lors d'une utilisation conforme ou non aux recommandations officielles (AMM ou marquage CE) ou du fournisseur.

L'erreur médicamenteuse n'est actuellement pas définie dans les textes réglementaires.

La seule définition « légitime » est celle de l'erreur thérapeutique donnée par l'OMS : « tout événement fortuit survenant à un niveau quelconque dans le circuit qui va de la fabrication, à la prescription et à l'administration des médicaments et incluant les erreurs causées par tout acte de soin, qu'il soit médicamenteux, chirurgical ou de diagnostic ». Le terme fortuit souligne le caractère inattendu de l'événement pouvant être interprété comme non intentionnel.

En 2006, la Société Française de Pharmacie Clinique a proposé une nouvelle définition dans la première édition du dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse (39). Elle reprend l'ensemble des concepts énoncés et propose une définition complète : « L'erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, elle est

évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique d'un patient. L'erreur médicamenteuse peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique ; mais aussi ses interfaces telles que transmissions ou transcriptions ».

Un sous-groupe de travail, mis en place à l'AFSSAPS, dans le cadre du groupe plénier de réflexion sur les erreurs médicamenteuses évitables, propose une définition simplifiée : « Dans le domaine de la santé, l'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'analyse a posteriori de l'erreur permettra de la caractériser et de la qualifier par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'erreur peut trouver sa source dans une mauvaise conception du médicament, et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information,...) ou dans l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, ...) ». Ce groupe a par ailleurs revu la définition du mésusage en ajoutant la notion d'intentionnalité: « Utilisation intentionnelle d'un médicament, non conforme aux mentions légales du RCP, aux référentiels institutionnels, aux recommandations des sociétés savantes, ou non étayée par des données scientifiques établies. Le mésusage est un acte volontaire sans intention de nuire mais pour lequel la probabilité d'un bénéfice pour le patient est incertaine. »

Il est à noter que l'erreur médicamenteuse peut être définie comme (40) :

- avérée, lorsqu'elle résulte de l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, par une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique, etc. ;
- potentielle si elle est interceptée avant l'administration du produit au patient ;
- latente (ou risque d'erreur) s'il s'agit d'une observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient.

1.1.2 Ampleur du phénomène

A partir de cinq enquêtes épidémiologiques rétrospectives effectuées en France sur revue de dossier médical, la part de la iatrogénie globale évitable se situerait entre 30% et plus de 50% (41). Différentes études (42,43) ont estimé la prévalence de la iatrogénie médicamenteuse hospitalière entre 6 et 10% des patients hospitalisés un jour donné. Entre un tiers et la moitié de ces événements étaient considérés comme graves. Par extrapolation, on peut estimer que 1 300 000 patients présentent chaque année un effet indésirable médicamenteux en cours d'hospitalisation.

Une enquête nationale sur les événements indésirables graves (EIG) liés aux soins a été menée par la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) en 2004 dans plus de soixante-dix établissements de santé (44). Ces EIG ont été définis comme des événements « ayant une nature négative pour le patient, un certain caractère de gravité (cause ou prolongation du séjour hospitalier, incapacité, risque vital) et qui ont un lien avec les soins de prévention, de diagnostic, de thérapeutique ou de réhabilitation ». Ils peuvent être classés en deux catégories : les événements à l'origine même du séjour à l'hôpital et ceux identifiés pendant la période d'hospitalisation.

Ces derniers représentent plus de la moitié (56,7%) des EIG recensés dans cette étude.

Leur caractère évitable ou non a également été déterminé en considérant qu'un événement indésirable était évitable « si l'on pouvait estimer qu'il ne serait pas survenu si les soins avaient été conformes à la prise en charge considérée comme satisfaisante au moment de la survenue de cet événement ».

Cette étude évalue à 50 000, voire 80 000, par an le nombre d'événements indésirables graves liés au médicament. Elle conclut également que 3 à 5% des séjours hospitaliers ont pour cause un événement indésirable grave dont 46,2% ont été jugés évitables. Une autre étude menée en Aquitaine et publiée en février 2003 (44) confirme cette proportion des EIG évitables.

De plus, dans le cadre de l'hospitalisation, 6,6 EIG pour 1000 journées d'hospitalisation ont été comptabilisés, dont 35,4% ont été considérés comme évitables.

A ces chiffres, il convient d'ajouter le risque iatrogène médicamenteux pour les malades suivis en ambulatoire. Peu de données ont été actuellement publiées à ce sujet. Une étude menée en 1998 sur les hospitalisations dues à un effet indésirable de

médicament (45) a montré un taux d'incidence de 3,2%. La iatrogénie médicamenteuse serait responsable de 128 000 hospitalisations par an pour les seuls hôpitaux publics.

La France se situe, en termes de fréquence et de gravité des événements indésirables, à un rang comparable à celui des pays développés qui ont fait de la iatrogénie ou de l'erreur médicale une priorité de santé publique.

De surcroît, le coût de la iatrogénie est considérable. En France, le coût de la seule iatrogénie médicamenteuse hospitalière a été estimé à 1,2% de la dotation globale hospitalière en 1996. Selon les résultats de l'étude nationale de 1998 (46), la consommation en soins hospitaliers consécutifs à une hospitalisation de cause iatrogène médicamenteuse représentait 1 285 000 journées d'hospitalisations sur l'ensemble du territoire français et le coût de l'ensemble des hospitalisations s'élevait à 335 millions d'euros (soit environ 2500 euros par hospitalisation). La même année, le coût des événements iatrogènes hospitaliers évitables était estimé à 4% des dépenses nationales de santé aux USA.

Ces définitions et ces chiffres montrent le rôle potentiellement important du médicament et des produits de santé dans la iatrogénie, les effets indésirables graves et les erreurs médicamenteuses.

Les problèmes de iatrogénie médicamenteuse concernent la médecine hospitalière comme libérale.

En France, la lutte contre ce risque s'est progressivement organisée autour des produits susceptibles d'être incriminés (médicaments, sang, dispositifs médicaux) et du type de problème rencontré. Les actions correctives et préventives doivent donc porter sur toutes les prescriptions qui concernent le patient. Il existe donc réellement un contexte de iatrogénie médicamenteuse dans lequel les acteurs de soins, parmi lesquels le pharmacien, ont un rôle préventif et informatif à jouer, dans l'optique d'une diminution de l'incidence de ces EIG.

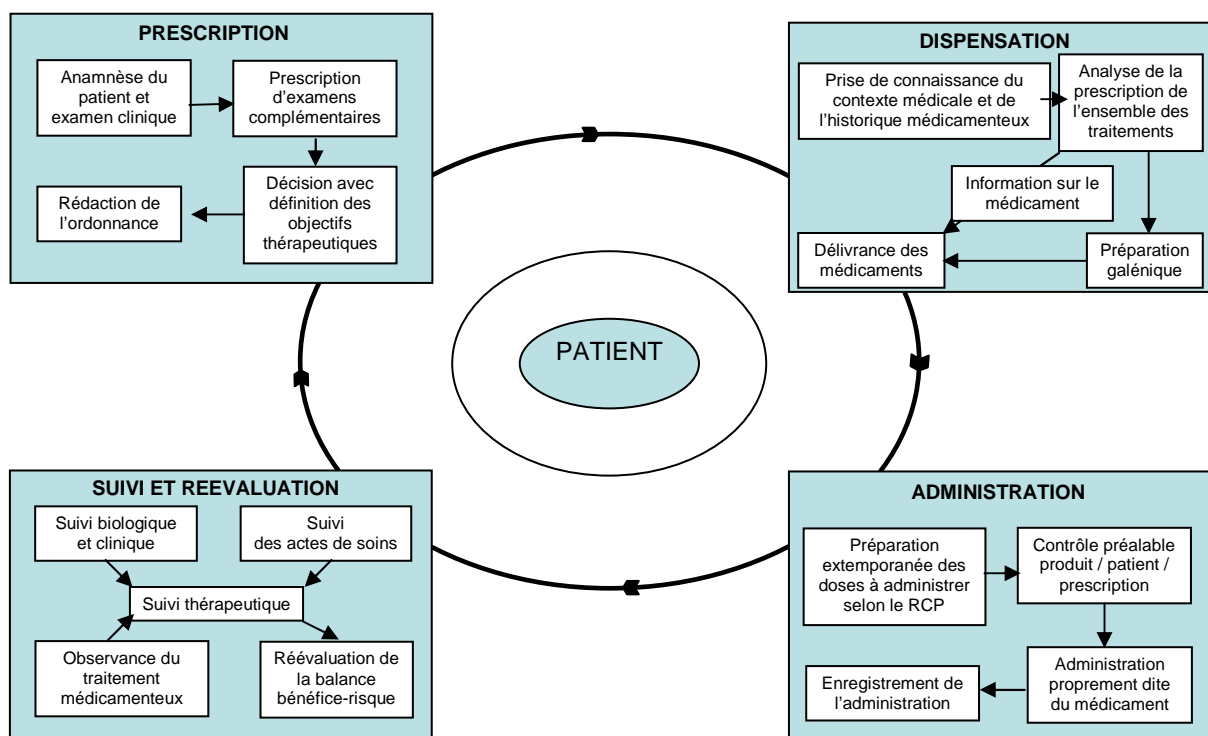
La iatrogénie est donc bel et bien un véritable problème de santé publique contre lequel il est indispensable d'agir.

L'organisation du circuit du médicament en établissement de santé est notamment un moyen de lutte contre cette iatrogénie médicamenteuse.

Ceci suggère par conséquent que le pharmacien a sa place dans leur prévention et que la pharmacie clinique au lit du malade peut être un moyen à développer pour atteindre cet objectif.

1.2 La sécurisation du circuit du médicament

Le circuit du médicament en établissement de santé est composé d'une série d'étapes successives réalisées par des professionnels de santé différents : la prescription est un acte médical, la dispensation, un acte pharmaceutique et l'administration, un acte infirmier ou médical. Cependant, le contexte dans lequel sont réalisés ces actes au quotidien ne doit pas être cloisonné. En effet, ces étapes du circuit du médicament sont interdépendantes, tout comme le rôle de chaque professionnel de santé y intervenant. Le bon déroulement nécessite par conséquent une collaboration étroite entre les différents acteurs.



Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – 1^{ère} édition – SFPC 2006

Figure 1 : Prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient hospitalisé ou résident.

Activités au sein des processus du soin médicamenteux

(alias « circuit du médicament »)

Le circuit du médicament est un élément complexe dans lesquels les intervenants sont multiples ; la difficulté à en maîtriser tous les rouages lui donne une forte susceptibilité à être source de iatrogénie, d'où l'importance de le sécuriser.

La gestion du risque lié à l'erreur médicamenteuse évitable représente un objectif majeur de la gestion globale des risques. Les erreurs médicamenteuses évitables, secondaires au dysfonctionnement du circuit du médicament peuvent être à l'origine d'une perte d'efficacité thérapeutique et de préjudices tels qu'une aggravation de(s) la pathologie(s), un handicap prolongé, voire d'une mise en jeu du pronostic vital.

L'objectif est avant tout qualitatif : obtenir le bon médicament pour le bon patient au bon moment à la bonne posologie en sécurisant le circuit du médicament. La sécurisation s'inscrit dans le cadre du bon usage des produits de santé.

Le pharmacien, acteur fondamental de ce circuit par sa connaissance du médicament et particulièrement sensibilisé aux erreurs médicamenteuses, doit pouvoir mettre ses compétences au service des patients et des autres professionnels de santé. Il a donc naturellement sa place dans les services de soins au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Une présence pharmaceutique dans le service de soins favorise la réalisation de ces missions ainsi que leur efficience.

En 2005, la Haute Autorité de Santé a élaboré un référentiel relatif au circuit du médicament (47). Ce dernier préconise une analyse pharmaceutique de l'ordonnance, et ce, à deux niveaux :

- une analyse règlementaire consistant à vérifier que tous les éléments définis par l'arrêté du 31 Mars 1999 (29) sont respectés ;
- une analyse pharmacothérapeutique qui consiste à vérifier le bon usage du médicament : indication, posologies, mode d'administration, incompatibilités, redondances éventuelles de prescription, interactions médicamenteuses,...

Le développement d'une activité de pharmacie clinique au sein des services de soins, option testée puis retenue dans d'autres systèmes de santé, comme l'Angleterre, le Canada ou les Etats-Unis, semble être une réponse possible dans ce contexte général de forte iatrogénie médicamenteuse et de réglementation relative au circuit des produits de santé et à leur bon usage. La prise en charge thérapeutique des patients est basée sur la mise en commun de compétences multidisciplinaires pour promouvoir un usage correct et approprié des produits de santé. Cette démarche, centrée sur le patient, permet un

décloisonnement entre professionnels des services de soins et pharmaciens. Elle consiste en une intervention sur la prescription après analyse pharmaceutique de l'ordonnance et proposition, si besoin, d'une modification de la thérapeutique médicamenteuse. Elle s'accompagne d'un dialogue ouvert avec le prescripteur dans lequel il est possible de diffuser des informations ciblées ainsi que des conseils pharmaceutiques. Cette démarche repose sur l'identification, la prévention et la résolution des problèmes et a pour objectif d'optimiser l'efficacité thérapeutique des médicaments en utilisant la spécialité la plus adaptée à chacun des patients tout en minimisant le risque d'effets indésirables iatrogènes.

Le pharmacien a un rôle global de sécurisation du circuit du médicament à toutes ses étapes. Pour que celle-ci soit pleinement effective, une interactivité et une collaboration sont nécessaires afin d'assurer le bon déroulement et la qualité du circuit. Le circuit du médicament doit s'adapter et répondre aux exigences du contrat de bon usage.

2. Enjeux à l'échelle institutionnelle

Dans le contexte actuel de la santé en France prédominent les problèmes financiers au niveau de la Sécurité sociale se répercutant au sein des établissements de santé. Il est demandé aux professionnels de santé de faire de la qualité tout en maîtrisant les dépenses de santé. Ce sont les raisons pour lesquelles une nouvelle réglementation s'est mise en place, instaurant le contrat de bon usage et l'accréditation des établissements de santé.

Pour chaque institution, il s'agit dans un premier temps d'appliquer la réglementation, dont l'arrêté du 31 mars 1999 (29) et le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale (48). Mais au-delà du respect des différents cadres législatifs, d'autres enjeux sont primordiaux pour les établissements de santé.

2.1 Contrat de bon usage et tarification à l'activité

Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage (48) des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale a pour but d'engager les établissements de santé dans une démarche qui favorise le bon usage dans la perspective d'une amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. Le contrat est établi entre le représentant légal de l'établissement et l'Agence Régionale de l'Hospitalisation (ARH) pour une durée de trois à cinq ans après avis conforme de la commission médicale d'établissement (CME). Il « *fixe son calendrier d'exécution et mentionne les objectifs qualitatifs et quantitatifs ainsi que les indicateurs de suivi et de résultats attendus nécessaires à son évaluation périodique.* » (48). En contrepartie du respect de ces engagements, « *le remboursement intégral de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie est garanti à l'établissement pour les spécialités pharmaceutiques et les produits et prestations mentionnés à l'article L.162—22-7 sous réserve des dispositions des articles D.162-12 à D.162-15.* » , c'est-à-dire sous réserve du respect par l'établissement des engagements consentis et de la conformité aux limitations du champ de prise en charge fixé. L'établissement doit pour cela fournir régulièrement un rapport d'étape ainsi qu'un rapport final à l'ARH au terme du contrat. En cas de non-respect de ces éléments, le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie peut être réduit pour l'année suivante.

Un observatoire régional a été créé au sein de l'ARH. Il a pour rôle de suivre et d'analyser les pratiques de prescription observées au niveau régional.

Ce système entre dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité (T2A). Ceci signifie que les établissements de santé sont désormais financés en fonction de leur activité réelle (déclarée). L'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux implantables (DMI) hors des groupes homogènes de séjour (GHS) doit être encadrée. En effet, les indications dans lesquelles ces produits sont utilisés sont tracées et doivent respecter les protocoles thérapeutiques définis par l'AFSSAPS, la HAS, l'INCA (Institut National du Cancer), l'OMEDIT (Observatoire du MEDicament et de l'Innovation Thérapeutique) au niveau régional ou sur justification spécifique (sociétés savantes ou publication de la littérature internationale). La prescription et la dispensation sont

nominatives et tracées. Ce contrat a pour objectif de garantir le bien-fondé des prescriptions des spécialités et dispositifs médicaux inscrits sur la liste des produits remboursés en sus des prestations d'hospitalisation. En effet, un des enjeux institutionnels majeurs est la maîtrise des dépenses de santé. Celle-ci inclut la lutte contre la iatrogénie. Le pharmacien est de ce point de vue un interlocuteur privilégié des financiers pour ses connaissances des traitements, des pratiques locales et des chaînes de facturation. En étant présent au lit du malade où il collabore quotidiennement avec l'équipe soignante, le pharmacien connaît les habitudes thérapeutiques et les besoins des services de soins, ce qui lui permet d'être un interlocuteur compétent des financiers. Cette mission a été renforcée suite à la parution du décret relatif au contrat de bon usage (48) avec l'instauration de la tarification à l'activité. Les prescriptions doivent être faites selon les référentiels car les indications conditionnent le taux de remboursement des spécialités pharmaceutiques financées en sus des prestations d'hospitalisation. En effet, en cas de non respect des recommandations, les sanctions consistent en une diminution du remboursement de la totalité des médicaments onéreux utilisés au sein de l'établissement (70% au lieu de 100%). Les risques financiers pour l'établissement sont donc majeurs.

En plus de ces engagements spécifiques aux produits remboursés en sus des GHS, l'établissement de santé s'engage à une amélioration et une sécurisation du circuit du médicament, des produits et prestations, ainsi qu'à un développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et au respect des référentiels. Ce décret relatif au contrat de bon usage instaure une médicalisation du financement du système de santé. L'activité de pharmacie clinique entre dans ce cadre d'exigences puisqu'elle va permettre d'améliorer la qualité du circuit des produits de santé en limitant les erreurs médicamenteuses, en favorisant l'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux dans les indications recommandées et donc en contribuant à leur bon usage.

Le contrat de bon usage a été créé par le Ministère de la Santé dans un objectif de maîtrise des dépenses de santé pour juguler le déficit de l'assurance-maladie. Le pharmacien hospitalier est acteur de ce système dans lequel il doit contribuer à la maîtrise des dépenses de santé tout en conservant ses objectifs de bon usage des produits de santé. Cependant, la croissance très importante des dépenses au titre des médicaments onéreux à l'hôpital depuis deux ans continue à creuser ce déficit. L'avant-projet de loi de financement de la Sécurité sociale de 2009 (49) laisse présager le basculement d'une

régulation médicalisée vers une régulation sensiblement plus comptable. En effet, des mesures punitives financières se mettraient en place. Un montant cible de prise en charge des spécialités remboursées en sus des GHS serait déterminé par établissement de santé. Si celui-ci le dépasse, il devrait reverser à l'assurance-maladie, selon le projet de loi, une part importante de ce dépassement. Dans ce contexte, de quelle manière seront alors sollicités les pharmaciens ?

Il s'agit d'enjeux institutionnels forts pour lesquels une appropriation et un investissement des professionnels de santé sont indispensables, et notamment des pharmaciens hospitaliers en collaboration directe avec les prescripteurs et les financiers.

2.2 L'accréditation

Un deuxième enjeu institutionnel est l'accréditation.

Introduite au sein du système de santé français par l'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme hospitalière, précisée par le décret n°97-311 du 7 avril 1997 (50), et transformée en certification par la loi du 13 août 2004 (51), la procédure d'accréditation a pour objectif de s'assurer que les établissements de santé développent une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins délivrés aux patients. L'accréditation concerne l'ensemble du fonctionnement et des pratiques d'un établissement et s'applique aux activités qui participent directement ou indirectement à la prise en charge des patients. Elle s'intéresse en premier lieu au parcours du patient et à la coordination des soins au sein de l'établissement de santé. Dans le bilan des certifications V1 et V2, la référence concernant le circuit du médicament est très fréquemment concernée par les réserves émises par l'HAS.

L'intégration de pharmaciens au sein des équipes soignantes contribue à aller dans le sens de l'accréditation, c'est-à-dire à améliorer la qualité de prise en charge des patients et la sécurisation du circuit des produits de santé. De plus, elle favorise une meilleure collaboration entre professionnels de santé et ainsi contribue à une meilleure coordination des soins.

2.3 L'aspect médico-légal

L'aspect médicolegal intervient. En effet, la iatrogénie existe et coûte cher à la collectivité comme le démontrent les chiffres cités précédemment. La lutte contre ce phénomène fait également partie des enjeux institutionnels. En effet, la mise en place locale de mesures de lutte contre la iatrogénie permet de contribuer au bon usage des thérapeutiques, à la limitation des effets indésirables graves et de cette manière elle participe à une amélioration de la qualité des soins fournis par l'établissement de santé.

Ces éléments font partie des objectifs de la pharmacie clinique. Les impacts de la collaboration entre professionnels de santé ont été étudiés et mesurés en fonction de divers indicateurs.

IV- IMPACTS

L'impact de la présence des pharmaciens dans les services cliniques a déjà été évalué, tant d'un point de vue clinique (52,53,54,55,56) qu'économique (57,58,59,60,61). De multiples études ont démontré la nécessité et les bénéfices de cette présence.

1. Impacts cliniques

Une réduction des événements indésirables médicamenteux évitables a été démontrée à plusieurs reprises, au travers de la publication de nombreux travaux.

Certaines études sont fréquemment citées en référence dans la littérature. Une étude comparative de trois mois a été menée aux Etats-Unis par Kucukarslan et al. (62) dans un service de médecine interne constitué de deux unités. L'une a servi de témoin, les patients y ont reçu les soins standards habituels, sans présence de pharmacien dans le service, contrairement à la seconde. Six pharmaciens ont participé à tour de rôle à ce travail. Dans le groupe contrôle, un relevé rétrospectif des problèmes iatrogènes potentiels a été effectué à partir des prescriptions médicales et des relevés d'administration, tandis que dans le second groupe, le relevé était prospectif. Les prestations pharmaceutiques ont

été assurées entre 7h et 15h30, du lundi au vendredi. 165 patients ont été inclus dans cette étude, répartis dans deux groupes non significativement différents. Les données relatives aux interventions pharmaceutiques effectuées ont été évaluées selon un procédé en aveugle par un pharmacien sénior indépendant ainsi que par un médecin sénior. Un événement indésirable médicamenteux prévisible était défini comme une réaction indésirable à un médicament, laquelle aurait pu être évitée par un choix ou une surveillance appropriée du traitement. Les auteurs ont ainsi montré que la présence d'un pharmacien pendant la visite médicale a réduit les événements indésirables prévisibles de 78%.

En 1999, Leape et al. (63) ont évalué l'impact du pharmacien clinicien sur les effets indésirables lors d'une étude réalisée dans un service de soins intensifs aux Etats Unis. Il s'agit d'une étude, avec un groupe contrôle, comparant la fréquence des effets indésirables et des effets indésirables prévisibles avant et après l'affectation d'un pharmacien à mi-temps dans le service. 75 patients ont été inclus dans chaque groupe sur une période de six mois. La présence d'un pharmacien dans le service a conduit à :

- une baisse statistiquement significative de 66% des événements indésirables médicamenteux,
- une différence statistiquement significative de 72% du nombre d'effets indésirables prévisibles, par rapport au groupe contrôle.

Les informations sur l'utilisation des molécules sont faites au moment même de la prescription, pendant la visite. Les interventions pharmaceutiques ont été acceptées par les prescripteurs à 99%, résultat très dépendant des relations personnelles médecins-pharmaciens.

Par ailleurs, l'acceptation des interventions pharmaceutiques est meilleure lorsque leur transmission se fait par voie orale (64), au cours de la visite médicale et lorsque le pharmacien est présent quotidiennement dans le service de soins (65) plutôt que par transmission de messages informatiques (66). La validation des prescriptions à l'aide d'un logiciel informatique par les pharmaciens, bien que permettant un accès plus aisé aux prescriptions médicales des patients ne peut remplacer de manière aussi efficace la présence et la communication d'un pharmacien directement dans le service clinique (64). De surcroît, l'impact clinique des interventions pharmaceutiques est majoritairement significatif ou très significatif (67).

Plus récemment, Bond et al. ont publié en 2006 (68) les résultats obtenus à partir d'une banque de données regroupant 584 hôpitaux depuis 1998. La population étudiée ici

représente 5,71% de la totalité des patients hospitalisés dans les hôpitaux des Etats-Unis. Les auteurs ont démontré que plusieurs activités effectuées par les pharmaciens avaient un impact significatif sur la réduction du taux des événements indésirables médicamenteux, comme l'éducation thérapeutique, l'information, la participation aux visites des médecins, la gestion des protocoles médicamenteux et le fait de procéder à l'historique médicamenteux à l'entrée des patients.

Une étude publiée en avril 2007 par Bond également (69) a démontré que certaines activités de pharmacie clinique ont un impact significatif sur la mortalité hospitalière. Les résultats présentés proviennent, de la même manière que précédemment, d'une base de données regroupant 885 hôpitaux des Etats-Unis, soit plus de 2,8 millions de patients. Les hôpitaux sans service de pharmacie clinique ont été comparés à ceux qui en possèdent un. La moitié des services de pharmacie clinique sont considérés comme ayant un impact significatif sur la réduction du taux de mortalité par diverses démarches. Il s'agit d'actions centralisées comme l'évaluation de l'utilisation des médicaments, ou la formation des personnels de santé par les pharmaciens, mais surtout d'actions décentralisées dans les services de soins, comme l'historique médicamenteux à l'admission, la participation aux visites des médecins, la présence du pharmacien dans l'équipe de réanimation ou encore la gestion des effets indésirables. On retrouve des activités similaires à celles permettant de diminuer les taux des événements indésirables médicamenteux.

Une méta-analyse réalisée par Kaboli et al. (70) dans le but d'évaluer les études publiées dans la littérature entre juillet 1985 et avril 2005 concernant les interventions effectuées par des pharmaciens cliniciens dans des services d'hospitalisation adulte. Les critères d'inclusion étaient l'existence d'un groupe contrôle et des indicateurs objectifs spécifiquement liés aux patients permettant d'évaluer les conséquences des opinions pharmaceutiques. Les auteurs ont inclus trente-trois études. Ils en ont conclu que l'exercice de la pharmacie clinique au sein d'un service de soins améliore la qualité de prise en charge des patients, sans mettre en évidence de nuisance.

En France, Guignon et al. (67) a évalué l'impact clinique des interventions pharmaceutiques effectuées durant un période de trois mois par un interne présent à temps plein dans l'unité de soins de médecine spécialisée. Ces opinions ont été évaluées rétrospectivement par un comité indépendant constitué d'un médecin et d'un pharmacien.

65% des interventions ont un impact clinique significatif et 22% un impact clinique très significatif. Cette étude a permis de montrer localement l'importance de l'intégration d'un pharmacien au sein de l'équipe soignante dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse, avec parfois un rôle dans la prévention de conséquences cliniques graves pour le patient.

Les travaux ayant pour sujet l'évaluation de l'impact clinique de la présence d'un pharmacien dans une équipe de soins sont peu nombreuses en France et effectués à petite échelle.

Certains auteurs ont mené des études au sein de services de cancérologie. On retrouve beaucoup d'activités de conseil et d'éducation thérapeutique des patients ambulatoires (71,72) atteints de cancer ainsi que la prescription de protocoles préétablis en collaboration avec les médecins, notamment concernant la prise en charge des nausées et vomissements. (73)

Une étude menée en Suède par Bremberg et al. (33) dans un service d'oncologie a évalué l'importance de l'intégration d'un pharmacien dans une équipe soignante sur l'amélioration d'utilisation des médicaments. Le pharmacien, à mi-temps dans l'unité d'oncologie, a suivi la visite médicale, vu les patients et leurs proches en entretien, a étudié les dossiers médicaux, fait l'historique médicamenteux des patients hospitalisés. Cette étude a été faite sur une durée de 84 jours pendant lesquels 114 problèmes médicamenteux ont été relevés dans le traitement de 58 patients. La conclusion de ce travail a été que les pharmaciens ont un rôle à jouer dans les services d'oncologie en tant que membre de l'équipe de soins avec comme objectif de promouvoir le bon usage des médicaments.

Une méta-analyse allemande publiée en 2007 (74) regroupe les études publiées entre 1980 et 2007 qui ont pour objet les contributions spécifiques des pharmaciens pour minimiser les risques associés aux traitements dans le domaine de la cancérologie. Elle conclut à un important potentiel d'action, notamment dans les problèmes les plus souvent rencontrés et qui sont les effets indésirables, les interactions et les erreurs médicamenteuses, et la non observance.

En plus d'un impact clinique démontré, l'activité de pharmacie clinique a également des répercussions au niveau économique.

2. Impacts économiques

Dans une étude publiée en 2000 (59), Bond a évalué les économies réalisées pour un dollar investi dans le salaire d'un pharmacien, en fonction de l'activité de pharmacie clinique réalisée. Les résultats sont probants : près de 3000\$ économisés pour 1\$ investi dans la gestion des effets indésirables, 1048\$ économisés pour 1\$ investi dans le management des protocoles thérapeutiques par les pharmaciens et 780\$ économisés grâce à l'historique médicamenteux.

La méta-analyse réalisée par Schumock et al., (61) regroupe 59 publications de 1996 à 2000. Les études retenues sont randomisées, menées en aveugle dans différents sites et concernent diverses activités de pharmacie clinique. La synthèse de ces données démontre un bénéfice économique des services de pharmacie clinique. Cette méta-analyse démontre que le ratio coût-bénéfice de l'intervention pharmaceutique (rapport entre investissement et retour sur l'investissement) se situe entre 1/1,7\$ et 1/17\$ (médiane à 1/ 4,7\$). La grande majorité des articles inclus ont été écrits par des équipes des Etats-Unis, cependant certains proviennent de pays autres et, en dehors des USA, seule l'Australie est représentée par plus d'une étude. Ceci illustre le fait que, même si la situation a évolué depuis les années 2000, les autres pays que les USA, et notamment la France, ont encore à préciser l'impact économique de leurs activités de pharmacie clinique.

Dans un travail publié en 2005 en France (75), il a été mis en évidence que les interventions d'un pharmacien clinicien intégré dans un service de chirurgie viscérale permettaient d'économiser 1,19 à 2,31 € par euro investi.

Ces chiffres montrent que si les interventions de pharmacie clinique ont un impact économique certain aux Etats-Unis, celui-ci demande à être évalué plus en détails en France.

En France, le nombre de pharmaciens hospitaliers est très inférieur à celui que l'on peut observer aux Etats-Unis, les pharmaciens ont la responsabilité des médicaments, mais aussi des dispositifs médicaux stériles et de la stérilisation, ce qui n'est pas le cas aux USA. Par ailleurs, le coût unitaire des médicaments est plus élevé aux Etats-Unis qu'en France, contrairement au salaire des pharmaciens hospitaliers exerçant une activité de pharmacie clinique. Le contexte est par conséquent sensiblement différent, ce qui rend impossible

toute extrapolation directe des résultats chiffrés des études américaines à la situation française. Pour autant, l'efficacité de la pharmacie clinique en France n'est pas remise en cause par ces différences de contexte. De plus se pose le problème de l'évaluation du coût de la prévention à partir de coûts économisés. En effet, il est très complexe de chiffrer le coût des événements évités et d'en déduire l'impact économique d'une prévention, qui elle aussi a un coût (plus facilement chiffrable celui-ci).

2^{ème} PARTIE

MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

I- INTRODUCTION

Au CHU de Brest, à l'hôpital Morvan, une collaboration entre pharmaciens, prescripteurs et autres personnels de soins s'est déjà mise en place en particulier au sein de l'Institut de Cancérologie et d'Hématologie (ICH), notamment grâce à l'existence d'une antenne de la pharmacie située dans le bâtiment. Cette antenne, appelée pharmacie oncologique, est une unité de reconstitution centralisée des chimiothérapies. Cette collaboration multidisciplinaire porte aujourd'hui essentiellement sur la gestion des protocoles de chimiothérapie et des traitements annexes. Cette proximité géographique a permis une approche pluridisciplinaire des patients atteints de cancer et a créé une relation privilégiée.

L'expérience positive de la pharmacie oncologique a conduit assez naturellement à développer le partenariat existant autour du patient atteint de cancer à l'ensemble de ses thérapeutiques.

Sur proposition de la pharmacie en bureau du pôle de l'ICH, le corps médical s'est également associé à cette approche multidisciplinaire en acceptant d'intégrer un pharmacien dans l'équipe soignante du service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie.

Le suivi des chimiothérapies est réalisé par les pharmaciens de permanence à la pharmacie oncologique qui analysent ces prescriptions et encadrent la préparation des traitements anticancéreux. Par conséquent, les services d'hôpital de jour et d'hôpital de semaine sont particulièrement concernés par cette activité. Le choix du service d'hospitalisation continue, qui prend en charge les patients d'oncologie médicale et d'hématologie, est lié surtout au fait que les traitements hors chimiothérapie y sont nombreux, lourds, coûteux et ciblent plusieurs domaines : la douleur, l'infectiologie, la nutrition.... De surcroît, des lits sont dédiés aux soins palliatifs, ils sont occupés par des patients dans la prise en charge thérapeutique desquels le pharmacien peut jouer un rôle intéressant. Les traitements autres que les chimiothérapies anticancéreuses seront donc particulièrement concernés par cette étude.

Le pharmacien clinicien peut pleinement exercer dans les services de cancérologie. En effet, ceci s'explique d'une part car les chimiothérapies anticancéreuses sont des

thérapeutiques particulières responsables de nombreuses toxicités, et d'autre part car il s'agit d'une population de patients polymédiqués et très souvent fragiles (76).

Le rôle particulier du pharmacien clinicien dans un service de cancérologie a été décrit aux Etats-Unis dès 1981 (76). En 1996, la pharmacie oncologique a été reconnue comme une spécialité par le US Board of Pharmaceutical practices (77). Il s'agit de la branche américaine d'une instance internationale représentant les intérêts de la pratique de la pharmacie à travers le monde. Par ailleurs, un standard national pour la pharmacie oncologique a été développé au Canada. (78). La pharmacie clinique oncologique évolue au fil des années, en prenant de l'importance. En effet, l'optimisation des traitements est fondamentale, avec une nécessité de tenir compte et de prendre en charge les toxicités. Ce professionnel de santé peut centrer son activité dans ces services de soins sur les anticancéreux, mais également sur tous les traitements annexes avec pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer. Il s'agit en effet majoritairement de sujets âgés, c'est-à-dire physiologiquement affaiblis, et par conséquent plus sensibles aux potentiels effets indésirables iatrogènes. Par ailleurs, leur état de santé peut demander de fréquentes adaptations, tant concernant la forme galénique que les posologies, ou de fréquentes modifications, ajouts et arrêts de traitement.

Si en France les études d'impact de la pharmacie clinique sont encore peu développées, la littérature internationale apporte par contre de nombreuses données. Les études sont alors essentiellement réalisées dans des services de chirurgie, de pédiatrie, de réanimation soins intensifs ainsi que dans des services de différentes spécialités médicales. Cependant, en cancérologie, les études réalisées concernent surtout le rôle d'éducation thérapeutique du pharmacien auprès des patients ambulatoires sur leurs traitements anticancéreux (éventuellement pris par voie orale), ainsi que sur la prise en charge des symptômes et effets indésirables annexes. Les études menées lors de l'intégration d'un pharmacien dans un service clinique d'hospitalisation continue de cancérologie sont à développer.

II- OBJECTIFS

L'hypothèse initiale est que la présence d'un pharmacien au sein d'un service de soins contribue à améliorer la prise en charge du patient par deux grands types d'actions : sur les prescriptions d'une part, et sur le circuit des produits de santé au sein de l'unité de soins d'autre part.

L'objectif global de cette étude est d'évaluer l'activité de pharmacie clinique d'un pharmacien dans un service de soins.

L'objectif principal est donc de réaliser l'analyse descriptive des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions et d'en évaluer la pertinence. Le critère de jugement principal retenu est la cotation des interventions pharmaceutiques au regard de leur impact clinique potentiel.

Parallèlement, l'objectif secondaire est de mesurer l'impact de la présence d'un pharmacien sur l'amélioration et la sécurisation du circuit des produits de santé.

De plus, nous allons ainsi pouvoir participer à l'observatoire des interventions pharmaceutiques créé par la Société Française de Pharmacie Clinique.

III- MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Description générale de l'étude

L'étude, prospective et non comparative, a été menée dans un service clinique d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie du CHU de Brest. Il s'agit d'une unité comprenant vingt-deux lits, dont deux lits de curiethérapie. La population concernée par cette étude est constituée par l'ensemble des patients hospitalisés dans ce service pendant toute la période de l'étude, sans restriction. La moyenne des durées de séjour observées dans cette unité de soins est de 8,1 jours.

Ce travail a été conduit sur une période de six mois, du 15 décembre 2007 au 15 juin 2008. Une interne en pharmacie, en dernière année de diplôme d'études spécialisées, a intégré le service à temps partiel, le matin au moment de la visite par les médecins et internes en médecine. Le temps passé dans le service n'est pas fixé de manière précise car aucun moyen supplémentaire n'a été attribué à la mise en place de cette activité ; il n'est donc pas possible de prédire le temps disponible dégagé. Ce service accueille à la fois des patients d'oncologie et des patients dont la pathologie relève de l'hématologie. Il y a une équipe médicale pour chacune des deux spécialités et les visites ont lieu en même temps. Il n'est par conséquent pas possible pour le pharmacien de voir tous les patients le même jour.

Durant cette étude, le pharmacien présent dans le service a deux types d'actions. Le premier type doit répondre à l'objectif principal. Il s'agit de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Le deuxième type doit répondre à l'objectif secondaire. Il s'agit d'actions visant à améliorer et sécuriser le circuit des produits de santé.

Concernant l'analyse des prescriptions, la méthodologie retenue est la suivante. Durant l'étude, le pharmacien suit la visite médicale d'une des deux spécialités, consulte les dossiers médicaux des patients ainsi que leurs résultats biologiques quand cela est nécessaire et analyse les prescriptions. Celles-ci sont, quant à elles, analysées de manière exhaustive, c'est-à-dire celles concernant l'ensemble des patients hospitalisés dans le service, lors de chaque matinée passée dans le service. Cette activité est réalisée de manière standardisée, en suivant une procédure d'analyse d'ordonnances (Cf. annexe 3) écrite pour cette étude. Cette procédure répond notamment à dix objectifs de la prise en charge médicamenteuse des patients déjà définis par Juste et al. (79) et qui sont les suivants :

1. Justification des traitements prescrits
2. Contrôle des interactions médicamenteuses
3. Contrôle des posologies
4. Corrélation à l'historique médicamenteux et au profil particulier du patient (allergies, caractéristiques anthropomorphiques,...)
5. Prescription au regard des objectifs thérapeutiques choisis par le médecin prescripteur et le patient
6. Optimisation et acceptation des modalités d'administration
7. Optimisation de l'observance

8. Contrôle des durées de traitement
9. Optimisation des rapports coût-efficacité
10. Contrôle du suivi clinico-biologique et réévaluation des thérapeutiques.

Ces éléments ont également été pris en compte dans des visites médicales ou dans des discussions à propos d'un choix thérapeutique pour un patient.

Pour prendre en compte l'ensemble de ces éléments, la procédure d'analyse d'ordonnance que nous avons créée comporte trois parties.

La première consiste en une définition de la situation clinique du patient ainsi qu'en la détermination de son traitement habituel. Son objectif est de poser les indications, les besoins et les antécédents du patient, ainsi que ses données anthropomorphiques.

La seconde partie organise l'analyse pharmacothérapeutique proprement dite de la prescription. Afin de détecter les interactions médicamenteuses existantes dans les prescriptions analysées, nous nous sommes basés sur les données des RCP des médicaments du dictionnaire Vidal® (versions papier et électronique), le supplément « interactions médicamenteuses » du Vidal®, le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS ainsi que sur la base de données Thériaque®. Ces sources d'informations sont consultées à chaque fois que cela est nécessaire.

Cette action pharmaceutique concerne donc les prescriptions réalisées par les médecins du service ainsi que celles effectuées par des praticiens exerçant dans d'autres unités ou bien en cabinet de ville (ordonnances d'entrée).

Enfin, lorsque le pharmacien le juge nécessaire, il émet une opinion pharmaceutique à propos des traitements prescrits qu'il communique oralement au médecin concerné. C'est cette étape qui est décrite dans la troisième partie.

Une fiche d'intervention pharmaceutique est alors systématiquement remplie afin de relever différents éléments et d'avoir, de cette manière, les informations nécessaires à l'analyse.

Même si les traitements par chimiothérapies anticancéreuses ne sont pas au centre de cette étude, leur administration est prise en compte lors de l'analyse des prescriptions.

Concernant les actions relatives à l'amélioration et la sécurisation du circuit, le pharmacien répond aux questions posées par les différents membres de l'équipe soignante

(infirmiers, cadre de santé, aides-soignants, internes et médecins séniors) et effectue les recherches éventuellement nécessaires à la documentation de la réponse donnée.

De plus, le pharmacien procède à l'analyse du plan de soins infirmier au regard de la prescription médicale. Il existe en effet un support spécifique à chacun de ces éléments dans le dossier de soins des patients, ce qui peut être source d'erreur médicamenteuse.

La présence du pharmacien dans l'unité de soins lui permet d'observer son fonctionnement et ainsi les erreurs médicamenteuses concernant les autres étapes du circuit des produits de santé que la prescription, celle-ci étant analysée comme décrit précédemment. Il est cependant à noter que l'interne en pharmacie ne suit pas particulièrement les infirmiers dans leur travail, ce qui signifie que les erreurs médicamenteuses concernant l'étape d'administration des produits de santé seront peu relevées.

Son rôle consiste aussi à faire le lien entre la pharmacie et le service de soins afin de faciliter la logistique, la communication, trouver les bons interlocuteurs, et ainsi à régler plus facilement les divers problèmes rencontrés, dont ceux relatifs à l'organisation. Les actions concernant le circuit du médicament sont faites selon les besoins relevés dans l'unité de soins ou au niveau de la pharmacie.

Pour évaluer l'ensemble de ces actions pharmaceutiques, il faut pouvoir d'une part quantifier son activité sur le terrain, et d'autre part l'évaluer d'un point de vue qualitatif. Pour ce faire, nous avons utilisé un outil de codification et d'évaluation mis au point et validé par le groupe de travail « standardisation et valorisation des actes pharmaceutiques » de la SFPC (80).

2. Outils de recueil et d'évaluation

2.1 Evaluation des interventions pharmaceutiques

2.1.1. Outil de recueil : la fiche d'intervention pharmaceutique

Une des activités principales du pharmacien dans le service est l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

Comme précisé dans la description de l'étude, l'analyse pharmaceutique des prescriptions aboutit, le cas échéant, à la formulation d'interventions pharmaceutiques. A partir des données de la littérature et de l'expérience acquise sur le terrain, la SFPC a élaboré un outil de recueil et de classification des interventions pharmaceutiques. Il a pour objectif de relever les différents indicateurs grâce à une codification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse rencontrés, des interventions pharmaceutiques correspondantes, des familles de médicaments concernées ainsi que du devenir des interventions.

En 2007, le groupe de travail « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique, constitué sous l'égide de la SFPC a mis au point une interface internet accessible sur le site de la SFPC intitulée Act-IP. Nous avons utilisé la version papier de la page de saisie afin de faciliter le travail ultérieur de renseignement des items sur le site internet.

La mesure de l'impact sur les prescriptions s'effectue donc par un recueil sur cette fiche d'intervention pharmaceutique (Cf. Annexe 1) intégrant les différents indicateurs cités précédemment (81,82). Cette fiche comprend différents items. Tout d'abord la date, ainsi que des informations concernant le patient (identité, âge et sexe) sont demandés. Les médicaments mis en cause dans l'intervention pharmaceutique sont renseignés. Puis la fiche est divisée en trois grandes parties : « Problème », « Intervention » et « Devenir de l'intervention ».

Dans un premier temps, le problème lié à la thérapeutique médicamenteuse est identifié en sélectionnant l'un des items proposés. Ceux-ci sont séparés en dix catégories qui sont les suivantes :

1. **Non-conformités aux référentiels / Contre-indications** avec trois situations distinctes : une « non-conformité au livret », une « non-conformité aux consensus » et une « contre-indication ». La non-conformité au livret consiste simplement à trouver un équivalent disponible à l'hôpital qui puisse correctement se substituer au médicament initialement prescrit, tandis qu'une non-conformité aux référentiels doit pouvoir être justifiée, particulièrement s'il s'agit de médicament remboursés en sus des GHS ; enfin une contre-indication à l'usage d'un médicament peut avoir des effets néfastes pour le patient, le patient pouvant par exemple présenter un terrain qui contre-indique le médicament prescrit. Ces trois situations peuvent avoir des conséquences très variables et par conséquent un impact d'intervention pharmaceutique très différent ; c'est pourquoi, cette catégorie sera à analyser avec précision afin de bien différencier les sous-catégories.

2. **Indication non traitée.** Il peut s'agir d'une « absence de thérapeutique pour une indication médicale valide », c'est-à-dire que le patient présente une symptomatologie nécessitant une prise en charge thérapeutique qui n'a pas été effectuée, ou bien le traitement peut ne pas avoir été reconduit par le médecin après un changement de service, ou bien encore, le prescripteur a omis une prophylaxie, une prémédication ou un médicament synergique ou correcteur à associer au traitement existant.

3. **Sous-dosages** : concernent la prescription d'une posologie infra-thérapeutique qui ne sera par conséquent pas efficace ou insuffisamment, ou à une durée de traitement anormalement raccourcie.

4. **Surdosages** : correspondent à des posologies supra-thérapeutiques et à la prescription à plusieurs reprises du même principe actif, ce qui risque d'être toxique, ou au moins d'avoir des conséquences néfastes pour le patient.

5. **Médicament non indiqué** : Il s'agit de « médicaments prescrits sans indication justifiée », c'est-à-dire que la symptomatologie n'explique pas ou plus la prise du traitement, également de « médicaments prescrits sur une durée trop longue sans risque de surdosage », ou bien d'une « redondance pharmacologique », soit deux principes actifs différents appartenant à la même classe thérapeutique. Dans ce dernier cas, les effets thérapeutiques s'ajoutent, mais aussi leurs effets indésirables, ce qui peut être responsable d'une toxicité, soit par une action thérapeutique trop forte, soit par apparition d'effets indésirables potentialisés par l'association.

6. **Interaction médicamenteuse** : Elle peut être de niveaux variables : à prendre en compte, précaution d'emploi, association déconseillée ou contre-indication.

7. **Effet indésirable** qu'il est nécessaire de prendre en compte dans la poursuite du traitement (adaptation de posologie, arrêt, substitution du médicament par un autre mieux toléré...).

8. **Voie / Administration non appropriée**. Une adaptation de la voie ou des modalités d'administration peut être nécessaire dans certains cas. En effet, une autre voie plus efficace et/ou moins coûteuse avec une efficacité équivalente existe, ou la méthode d'administration n'est pas adéquate, le choix de la galénique n'est pas adapté au patient (les comprimés peuvent par exemple être substitués par une solution buvable lorsque celle-ci existe et que le patient a du mal à avaler), le plan de prise peut être optimisé (répartition horaire et moment) et le libellé précisé lorsqu'il est incomplet.

9. **Traitement non reçu**. Ce problème peut être dû à une incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables ou bien à une mauvaise observance possiblement rencontrée par le pharmacien dans le service de soins.

10. **Monitoring à suivre**. Le pharmacien est parfois amené à conseiller une surveillance particulière lors d'un traitement à cause d'un état clinique rendant le patient plus susceptible à une toxicité, ou bien à cause d'une caractéristique particulière du médicament utilisé.

Dans un deuxième temps, après identification du problème, le pharmacien doit proposer des modifications dans la thérapeutique. Celles-ci sont codifiées de la manière suivante :

1. **Ajout (prescription nouvelle)** d'un médicament jugé nécessaire,
2. **Arrêt d'un médicament** dont l'utilité a été rediscutée, ou dont la tolérance n'est pas bonne,
3. **Substitution ou échange** d'un médicament avec un autre, conforme au livret thérapeutique de l'établissement et/ou jugé plus adapté aux caractéristiques du patient,
4. **Choix de la voie d'administration** si l'actuelle est devenue difficile ou impossible, ou si elle peut être remplacée par une autre voie plus confortable, ou moins coûteuse, mais avec une efficacité conservée,

5. **Suivi thérapeutique** afin de vérifier que les concentrations plasmatiques de principe actif sont conformes à celles attendues, ou qu'un paramètre susceptible de varier conserve des valeurs normales ou considérées comme,

6. **Optimisation des modalités d'administration**, qui consiste en une modification du rythme ou de l'heure de prise, ou bien en des conseils aux infirmiers,

7. **Adaptation posologique** lorsque la dose n'est pas en adéquation avec les concentrations sanguines ou les fonctions rénale et/ou hépatique, ou que cette dose ne prend pas en compte les effets indésirables potentiels ou avérés.

Enfin, dans un troisième temps, la fiche d'intervention pharmaceutique permet au pharmacien ayant réalisé l'action, de renseigner son devenir, c'est-à-dire si celle-ci a été acceptée ou non.

Un encart « détail de l'intervention » permet de préciser le contexte, le problème médicamenteux, les caractéristiques du patient et l'intervention proposée. Il nous a également permis de préciser si l'intervention concernait ou non l'historique médicamenteux.

2.1.2. Analyse des interventions pharmaceutiques

2.1.2.1 Outils d'analyse

2.1.2.1.1 Site de la SFPC

L'impact sur les prescriptions est mesuré qualitativement grâce aux indicateurs créés par la SFPC et décrits précédemment dans la fiche d'intervention pharmaceutique.

Chaque fiche est saisie sur le site Internet de la SFPC (83), permettant une codification. Une analyse des interventions pharmaceutiques (statistiques descriptives) est réalisée à partir des fiches saisies par une fonctionnalité directement disponible sur le site de la SFPC. Cette saisie alimente également l'observatoire national des interventions de pharmacie clinique.

2.1.2.1.2 Echelle de cotation des interventions pharmaceutiques

Mais surtout, l'impact clinique potentiel des interventions pharmaceutiques acceptées est interprété grâce au calcul d'un score basé sur une cotation particulière (84,85). Cette cotation dérive de celles utilisées aux États-Unis dans les études de Bayliff (86) et de Hatoum (87). Ce score est retenu comme critère de jugement principal.

En pratique, un score est attribué à chaque intervention pharmaceutique selon le principe que l'importance de l'impact clinique potentiel est corrélée à la gravité des conséquences cliniques évitées du fait de la présence du pharmacien. L'échelle employée est la suivante :

- **0 point** : intervention pharmaceutique **sans impact clinique direct** mais à objectif financier, informatif ou proposée après l'événement.
- **1 point** : intervention **avec impact clinique significatif** : augmente l'efficacité du traitement et/ou la sécurité du patient et/ou améliore la qualité de vie du patient.
- **2 points** : intervention **avec impact clinique très significatif** : empêche un dysfonctionnement organique, évite une surveillance médicale intensive ou une séquelle irréversible.
- **3 points** : intervention **avec impact clinique vital** : évite un accident potentiellement fatal.

Dans notre étude, la cotation des interventions pharmaceutiques a été réalisée par un binôme de professionnels indépendants de l'étude et n'exerçant pas dans le service concerné par l'étude : un médecin du centre régional de pharmacovigilance de Brest et le pharmacien assistant de la pharmacie oncologique du CHU de Brest. Le comité a évalué rétrospectivement l'impact clinique potentiel pour le patient de chaque opinion émise au cours des six mois et acceptée par le prescripteur.

Une analyse descriptive de l'estimation de l'impact clinique par le binôme médecin-pharmacien est réalisée. Un test statistique adapté (test T) est effectué afin de comparer les attributions de score de chaque professionnel du binôme et de voir si elles sont comparables.

2.1.2.2 Analyse de la pertinence

La pertinence des interventions pharmaceutiques est alors évaluée par l'intermédiaire de trois paramètres.

Le premier est le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques, calculé par le rapport du nombre d'interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs sur le nombre total d'interventions pharmaceutiques.

Le second est le nombre d'interventions pharmaceutiques cotées non nulles par au moins un des évaluateurs.

Le troisième paramètre est l'analyse des interventions pharmaceutiques par type de score : intervention pharmaceutique sans impact clinique, avec impact clinique significatif, très significatif ou vital.

2.2 Evaluation de l'activité pharmaceutique sur le circuit du médicament

2.2.1 Outils de recueil de l'activité

Pour mesurer l'activité sur le circuit du médicament, deux types de relevés sont réalisés.

D'une part, les erreurs ou les risques d'erreurs médicamenteuses, l'étape du circuit en cause, le type d'erreur, le(s) traitement(s) impliqué(s) et les réorganisations mises en œuvre sont recueillis et analysés. L'étape de prescription sera exclue puisque analysée grâce aux interventions pharmaceutiques.

Le relevé des erreurs médicamenteuses est effectué sur une fiche de relevé d'erreur ou de risque d'erreur (Cf. Annexe 2) réalisée par la pharmacie du CHU, utilisée actuellement au niveau de l'établissement. Elle n'a pas été modifiée pour l'étude.

Cette fiche est composée de différents items à renseigner. Le type d'erreur doit être déterminé : risque d'erreur, erreur potentielle évitée ou erreur avérée, ainsi que différents

renseignements sur le patient et le(s) médicament(s) concerné(s). Les définitions considérées pour chaque type d'erreur sont les suivantes :

- **Risque d'erreur** : observation témoignant d'un danger potentiel pour le patient
- **Erreur potentielle** : erreur interceptée avant l'administration du produit au patient
- **Erreur avérée** : erreur résultant de l'administration au patient d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, par une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique, etc.

Les circonstances de survenue de l'erreur sont ensuite à décrire en précisant les étapes de l'incident, les étapes du circuit du médicament concernées puis les conditions de détection de l'erreur.

Ensuite, les conséquences de l'erreur médicamenteuse pour le patient sont identifiées. Enfin, le pharmacien peut faire des propositions de prévention pour éviter qu'une erreur analogue ne se reproduise. Toutes les erreurs relevées au cours de ce travail devront être détectées directement par le pharmacien, et non par le personnel du service.

D'autre part, un relevé des actions de type organisationnel et/ou sécuritaire sur le circuit du médicament est effectué.

2.2.2 Valorisation de l'impact sur le circuit

Une analyse quantitative et qualitative est réalisée pour décrire les erreurs, leur contexte de survenue ainsi que leurs conséquences.

3^{ème} PARTIE

RÉSULTATS et DISCUSSION

I- RÉSULTATS

1. Description quantitative de l'activité pharmaceutique

Au cours des six mois de l'étude, l'interne en pharmacie a passé 188 heures dans le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie. Cette durée correspond à une moyenne de sept heures et quinze minutes par semaine, soit 0,2 ETP (équivalent temps plein).

Il a effectué 188 interventions pharmaceutiques, ce qui correspond à une moyenne d'une intervention par heure passée dans l'unité de soins. La répartition est visible sur les figures 2 et 3.

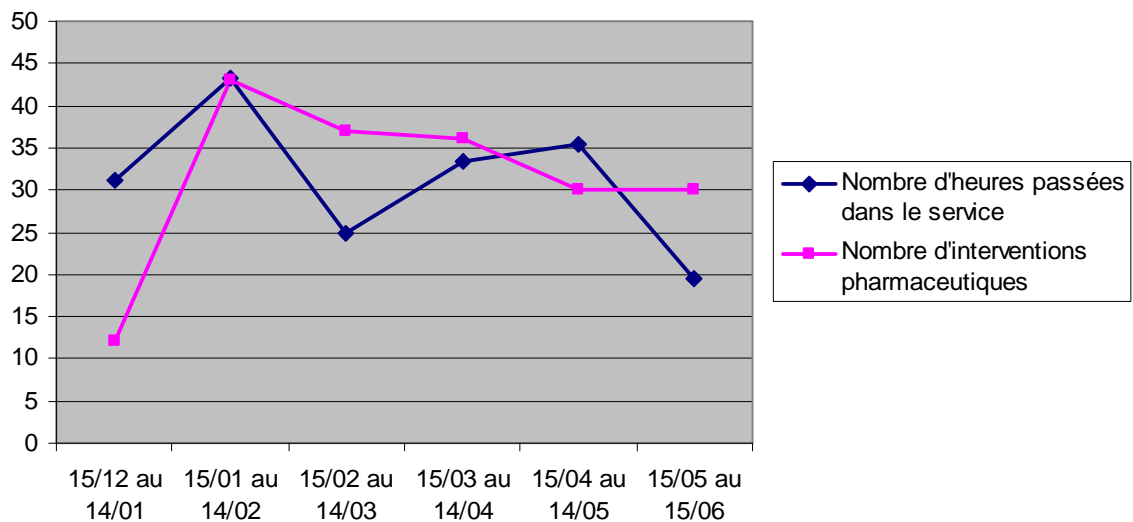


Figure 2 : Répartition du nombre d'interventions pharmaceutiques et du nombre d'heures de présence dans le service par mois.

La figure 2 montre que le temps passé par l'interne en pharmacie dans le service de soins est variable en fonction des périodes.

Le nombre d'interventions pharmaceutiques effectuées par heure a de même été variable au cours de l'étude (Cf. figure 3). Il est compris entre 0,4 et 1,6 interventions pharmaceutiques par heure. Ce nombre a augmenté régulièrement au cours des trois premiers mois, correspondant à une adaptation progressive à l'environnement de travail.

On observe un pic entre le 15 janvier et le 14 février, mois pendant lequel l'interne a été présent un maximum de temps dans le service (43 heures). Le nombre d'interventions pharmaceutiques effectuées par heure diminue pour arriver à son maximum pendant la période du 15 mai au 15 juin.

Sur la figure 3 représentant le nombre d'interventions pharmaceutiques par heure, la droite de régression a été tracée et le coefficient de corrélation linéaire calculé. Il a une valeur de 0,3788, illustrant le fait que le nombre d'interventions pharmaceutiques effectuées par heure n'est pas stable sur toute la période de l'étude.

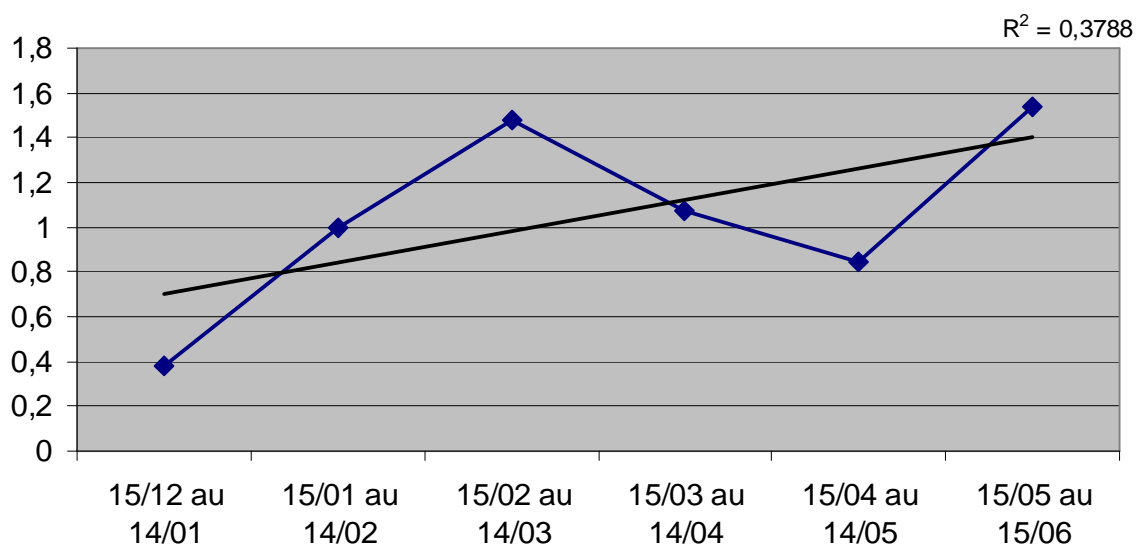


Figure 3 : Nombre d'interventions pharmaceutiques par heure passée dans le service de soins.

On note en particulier :

- un minimum sur le premier mois, correspondant à la période d'adaptation de l'interne dans le service,
- un maximum entre le 15 février et le 14 mars, période où le temps de présence a été pourtant un des plus faibles,
- une diminution importante en avril/mai, période où le temps de présence dans le service est relativement important (35 heures).

Ces résultats, pour être interprétés, devraient être corrélés à l'activité du service, mais ils semblent suggérer qu'il n'y a pas de corrélation entre une présence soutenue dans le service et le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées.

Au cours des six mois de l'étude, 451 patients ont été hospitalisés dans le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie, dont 58,7% étaient de sexe masculin. Cette population a une moyenne d'âge de 61 ans.

L'interne est intervenue dans la prise en charge thérapeutique de 101 patients, dont la moyenne d'âge est de 61,4 ans. 57,5% sont de sexe masculin. Ces deux éléments caractérisant les patients concernés par les interventions pharmaceutiques sont proches de ceux définissant la population générale des patients hospitalisés.

22,4% des personnes hospitalisées ont vu leur traitement modifié par au moins une intervention pharmaceutique. Le nombre moyen d'interventions effectuées par le pharmacien par patient est de 1,86.

Pendant cette même période de six mois, l'interne a relevé 24 erreurs médicamenteuses.

De plus, diverses actions ont été menées dans le service de soins. Elles ont concerné la gestion des stupéfiants de l'unité, la gestion des médicaments remboursés en sus des GHS, les déclarations de pharmacovigilance, le suivi des ATU. Il a, par ailleurs, procédé à diverses recherches bibliographiques afin de répondre de manière documentée aux questions de l'équipe soignante.

2. Analyse des interventions pharmaceutiques

2.1 Analyse descriptive des interventions pharmaceutiques

2.1.1 Palmarès des classes thérapeutiques concernées

Selon la classification utilisée par la SFPC, sur les 188 interventions pharmaceutiques effectuées, les classes thérapeutiques principalement concernées sont celles des médicaments :

- des voies digestives et du métabolisme (27, 8%),
- du système nerveux (22,2%),

- du sang et des organes hématopoïétiques (12,1%),
- du système cardiovasculaire (11,6%)
- et des anti-infectieux généraux à usage systémique (10,6%).

Il est à noter que les antalgiques font partie de la catégorie « médicaments du système nerveux ».

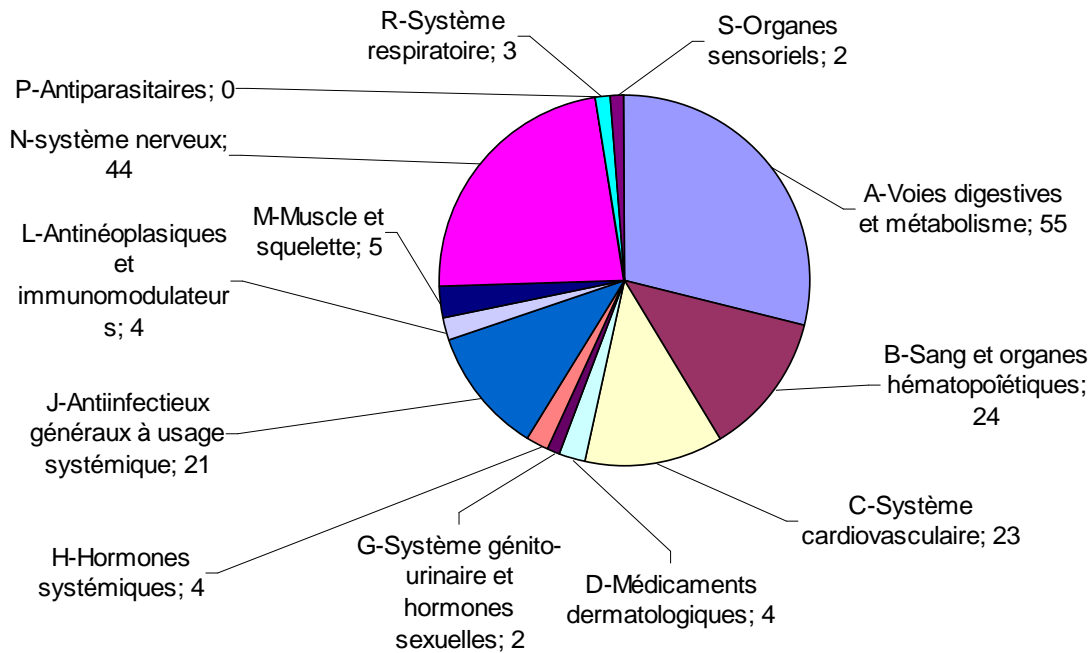


Figure 4 : Nombre d'interventions pharmaceutiques par classe thérapeutique (ATC).

Le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie n'est pas ou peu concerné par certaines classes thérapeutiques, telles les antiparasitaires, pour lesquels l'interne n'a émis aucune opinion pharmaceutique.

2.1.2 Palmarès des principes actifs les plus concernés

Le principe actif le plus concerné par les interventions pharmaceutiques est le paracétamol (9,6%). Les formes galéniques orales et injectables sont toutes deux impliquées. Le problème thérapeutique rencontré le plus fréquemment est une posologie infra ou supra-thérapeutique (44,4%) ; par ailleurs, le tiers des interventions a eu pour objectif de modifier la voie d'administration de ce médicament afin de procéder au relai per os de la voie injectable. En effet, la voie d'administration orale permet au patient un

meilleur confort avec une diminution des gestes invasifs (avec libération de temps infirmier) et ainsi moins de risques infectieux. De surcroît, ces interventions ont un impact financier non négligeable puisqu'un traitement injectable coûte plus de 52 fois plus lorsqu'il est administré par voie injectable.

Le second principe actif est l'oméprazole que l'on retrouve dans 8,5% des interventions pharmaceutiques effectuées au cours de cette étude. Il s'agit d'un médicament ne figurant pas au livret thérapeutique du CHU de Brest, cause majoritaire des interventions le concernant (75%). Ces interventions ont pour objectif de proposer un inhibiteur de la pompe à protons équivalent selon l'indication parmi les spécialités référencées au CHU. Le pharmacien a de plus adapté la posologie prescrite en cas de posologie supra-thérapeutique (12,5%) ; il a également modifié la voie d'administration lorsque celle-ci n'était pas la plus efficace et/ou la moins coûteuse (12,5%). Comme pour le paracétamol, il y a ici un intérêt pour le patient, mais également un gain financier en jeu.

Le troisième des principes actifs les plus souvent cités lors des interventions pharmaceutiques est l'érythropoïétine (5,3%). La majorité des interventions concerne une substitution du fait de la prescription d'une spécialité ne faisant pas partie de l'arsenal thérapeutique du CHU de Brest (60%). Les autres ont pour objet une non-conformité aux consensus (20%) avec un doublement de la posologie hebdomadaire, une prescription jugée sans indication justifiée (10%) chez une patiente qui n'est plus anémique, l'ajout d'un médicament synergique ou correcteur jugée nécessaire (10%) chez un patient débutant une chimiothérapie anticancéreuse avec un taux d'hémoglobine égal à 10 g/dl. Cet ajout est destiné à éviter, ou à retarder, le besoin de transfusion sanguine du patient.

Le carbonate de calcium fait partie des principes actifs les plus retrouvés dans les modifications de traitement instaurées par le pharmacien (3%). Ces six modifications sont toutes dues à une non-conformité au livret thérapeutique de l'établissement.

Cinq interventions concernent la ciprofloxacine, soit 2,5% du total. Elles ont consisté en un relai de la voie injectable par la voie per os (20%), en une augmentation d'une posologie infra-thérapeutique (20%), en trois arrêts suite à une prescription sans indication justifiée (40%) ou à une durée de traitement trop longue (20%).

L'ondansétron est également impliqué dans le même nombre d'opinions pharmaceutiques (2,5%). Le pharmacien a observé une posologie suprathérapeutique à deux reprises (40%), une absence d'indication justifiée avec la même proportion que précédemment et une non-conformité aux consensus (20%).

Ces six principes actifs sont impliqués dans presque un tiers des interventions pharmaceutiques. La moitié d'entre eux sont très majoritairement impliqués dans les non conformités au livret : l'oméprazole, l'érythropoïétine et le carbonate de calcium. A eux seuls, ils représentent 15% de l'ensemble des non-conformités au livret relevées dans cette étude.

2.1.3 Répartition des interventions pharmaceutiques selon l'origine des ordonnances

Une autre distinction que la classe pharmacothérapeutique et le principe actif impliqués dans les interventions pharmaceutiques a été opérée. Nous avons en effet relevé l'origine des prescriptions au cours de l'étude.

38% des interventions pharmaceutiques effectuées sont liées à l'historique médicamenteux des patients, c'est-à-dire qu'elles portent sur des prescriptions d'entrée dans le service.

56% des substitutions faites pour cause de non-conformité au livret thérapeutique du CHU sont liées à un traitement prescrit antérieurement à l'hospitalisation dans le service d'oncologie et d'hématologie du CHU de Brest, il en de même pour :

- 100% des interventions pour cause de plan de prise non optimal,
- 77% des interventions pour « méthodes d'administration non adéquate »,
- 60% des redondances pharmacologiques observées,
- 53% des posologies supra-thérapeutiques relevées,
- 40% des non-conformités aux consensus,
- 33% des médicaments jugés prescrits sans indication justifiée.

Ces résultats sont présentés en détails dans le tableau I ci-après.

	Sur les prescriptions d'entrée		Sur les prescriptions hospitalières	
	Nombre	Pourcentage par rapport aux IP concernant les prescriptions d'entrée	Nombre	Pourcentage par rapport aux IP concernant les prescriptions hospitalières
Non-conformité au livret	36	50%	28	24,10%
Méthode d'administration non adéquate	10	13,80%	3	2,60%
Posologie supra-thérapeutique	8	11,10%	6	5,20%
Médicament prescrit sans indication justifiée	5	6,80%	10	8,60%
Redondance pharmacologique	3	4,20%	1	0,90%
Non-conformité aux consensus	2	2,80%	3	2,60%
Plan de prise non optimal	2	2,80%	0	0
Posologie infra-thérapeutique	1	1,40%	8	6,90%
Médicament prescrit sur une durée trop longue	1	1,40%	1	0,90%
Association déconseillée	1	1,40%	0	0
Effet indésirable	1	1,40%	12	10,30%
Mauvais choix de galénique	1	1,40%	4	3,40%
Monitoring à suivre	1	1,40%	2	1,70%
Association contre-indiquée	0	0%	3	2,60%
Association à prendre en compte	0	0%	1	0,90%
Absence thérapeutique pour une indication médicale valide	0	0	13	11,20%
Médicament synergique ou correcteur à associer	0	0	3	2,60%
Contre-indication	0	0	2	1,70%
Non publiée (hors Vidal®)	0	0	1	0,90%
Autre voie plus efficace ou moins coûteuse	0	0	15	12,90%

IP : interventions pharmaceutiques

Tableau I : Interventions pharmaceutiques sur les ordonnances d'entrée et sur les prescriptions hospitalières.

Les prescriptions d'entrée sont plus souvent impliquées que les prescriptions hospitalières dans les problèmes pharmacothérapeutiques suivants :

- Non-conformité au livret,
- Méthode d'administration non adéquate,
- Redondance pharmacologique,
- Plan de prise non optimal,
- Association déconseillée.

2.1.4 Problèmes pharmacothérapeutiques rencontrés

Quelle que soit l'origine des prescriptions (d'entrée ou au cours de l'hospitalisation), les types de problèmes pharmacothérapeutiques les plus relevés lors des interventions pharmaceutiques sont, d'après la codification utilisée sur les fiches d'intervention pharmaceutique :

- les non-conformités au livret thérapeutique (34%),
- la prescription de médicaments sans indication justifiée (8%),
- l'existence d'une autre voie d'administration plus efficace ou moins coûteuse à efficacité équivalente (8%),
- une posologie supra-thérapeutique (8%),
- une absence de thérapeutique pour une indication médicale valide (7%),
- une méthode d'administration non adéquate (7%),
- la manifestation d'un effet indésirable (6%),
- une posologie infra-thérapeutique (5%).

Leur répartition est visible sur la figure 5.

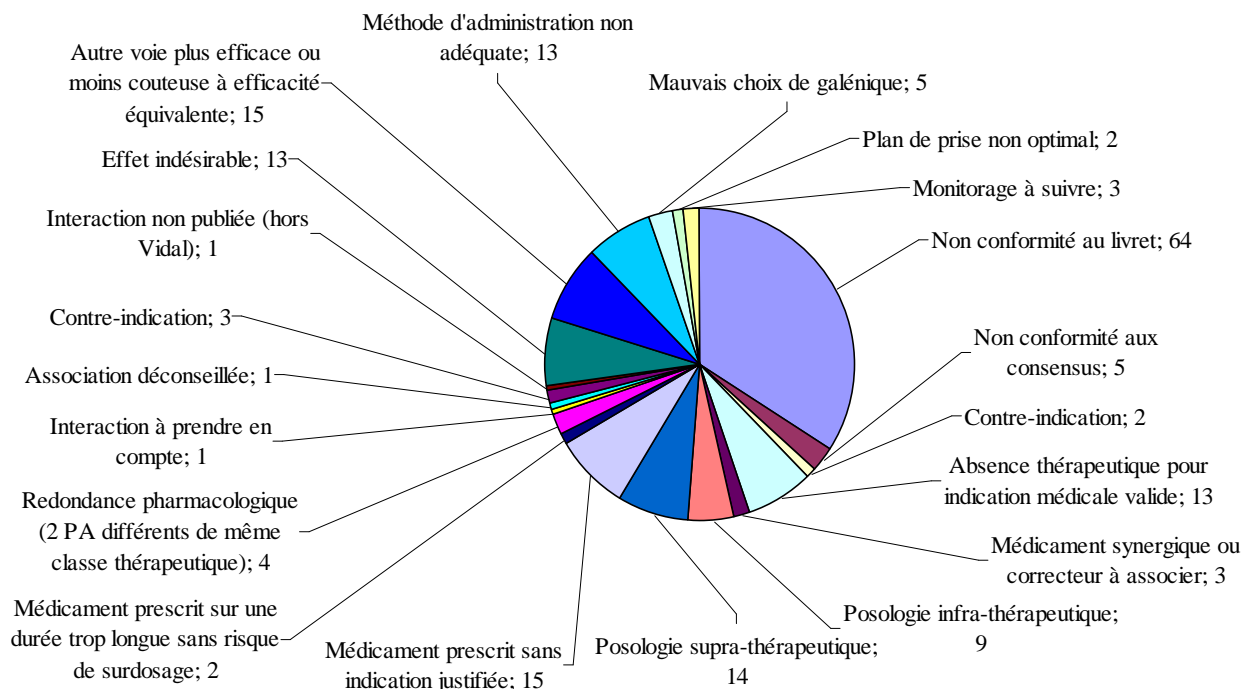


Figure 5: Nombre d'interventions pharmaceutiques par type de problème pharmacothérapeutique.

Différents items de la partie « problème » de la fiche d'intervention pharmaceutique n'ont pas été utilisés au cours de l'étude. Il s'agit des points suivants :

- Médicament non prescrit après transfert
- Absence de prophylaxie ou de prémédication
- Durée de traitement anormalement raccourcie
- Même principe actif prescrit plusieurs fois
- Interaction médicamenteuse à prendre en compte
- Précaution d'emploi
- Libellé incomplet (absence de dosage)
- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables
- Problème d'observance

Ces neuf items représentent un tiers des possibilités figurant sur la fiche d'intervention pharmaceutique.

2.1.5 Nature des propositions pharmaceutiques

L'intervention majoritaire du pharmacien au cours de l'étude a consisté en une proposition de substitution ou d'échange de médicament (41,5%), et ceci principalement suite à une non-conformité au livret thérapeutique de l'établissement.

Les autres ont consisté en :

- Arrêt de traitement (16,5%),
- Adaptation posologique (14,4%),
- Proposition de modification de la voie d'administration (9%),
- Ajout de médicament (8%),
- Optimisation des modalités d'administration (5,8%)
- Suggestion de suivi thérapeutique (4,8%).

La figure 6 représente le nombre d'interventions pharmaceutiques par type de proposition.

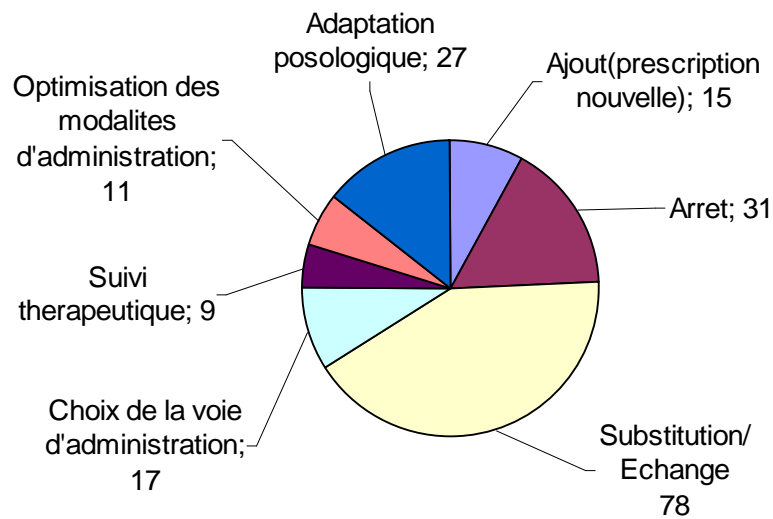


Figure 6 : Nombre d'interventions pharmaceutiques par type de proposition.

Il est intéressant de faire un parallèle entre le type d'intervention proposé par l'interne en pharmacie et le type de problème pharmacothérapeutique qui en est à l'origine.

80% des ajouts proposés avaient pour objectif de traiter une indication médicale valide pour laquelle aucune thérapeutique n'était prescrite. Le phénomène inverse a été observé avec 42% des arrêts de traitement qui ont été faits car leur indication ne semblait pas justifiée ; 16% correspondaient à la notification d'effets indésirables chez le patient. Par ailleurs, 13% des arrêts concernent une contre-indication, soit une association thérapeutique contre-indiquée, soit une contre-indication présentée par le patient lui-même.

Les non conformités au livret thérapeutique ont été résolues par une substitution dans 100% des cas, correspondant à 82% du total de cette intervention. Les autres causes d'échange de médicament par un autre sont réparties sporadiquement entre plusieurs problèmes pharmacothérapeutiques.

Le choix de la voie d'administration a été discuté lorsqu'il existait une autre voie plus efficace et/ou moins coûteuse à efficacité équivalente dans les trois quarts des cas.

Un suivi thérapeutique a été suggéré dans un tiers des situations dans lesquelles un effet indésirable était apparu et dans un tiers des situations dans lesquelles un paramètre biologique était à suivre particulièrement.

81,8% des optimisations des modalités d'administration ont été proposées dans le cadre d'une méthode d'administration non adéquate, concernant majoritairement la possibilité ou non d'écraser les comprimés lorsque le patient ne pouvait plus déglutir correctement et en l'absence de forme buvable commercialisée.

Une opinion pharmaceutique à propos de la nécessité d'adapter la posologie prescrite a été émise dans la moitié des cas pour diminuer la dose et dans un tiers des cas pour l'augmenter.

2.1.6 Résultats de la cotation d'impact

2.1.6.1 Comparaison des deux évaluations

Les résultats de la cotation de l'impact sont visibles sur le tableau II. Pour comparer les deux évaluations, nous avons tout d'abord calculé le score moyen pour chaque évaluateur. La moyenne des scores attribués par le médecin est de 0,71, contre 0,79 pour le pharmacien.

Nous avons ensuite comparé ces moyennes en effectuant un test de Student avec un risque $\alpha=5\%$. Ce test nous a permis de démontrer qu'il n'existe pas de différence significative entre la cotation du médecin et celle du pharmacien, tout item confondu. Les cotations n'étant pas significativement différentes, nous avons calculé des scores moyens correspondant à chaque problème pharmacothérapeutique rencontré.

Cependant, les différences que nous avons notées pour certains items nous ont incités à comparer les scores attribués pour ces items par chaque membre du binôme grâce à un test statistique. Deux items ont été étudiés :

- L'item « médicament non indiqué » a été étudié. Avec un risque $\alpha=5\%$, la différence de cotation n'est pas apparue significative.
- L'item « effet indésirable » présente quant à lui une différence significative entre les deux évaluateurs. Le pharmacien a attribué à cet item un impact clinique potentiel plus faible que le médecin.

	Nombre accepté	Pourcentage	COTATION du PHARMACIEN					COTATION du MEDECIN					Score moyen
			0	1	2	3	Score	0	1	2	3	Score	
1- Non-conformité aux référentiels / Contre-indication							5					0	0,07
1.1 Non-conformité au livret	64	34,0	64	0	0	0	0	64	0	0	0	0	0
1.2 Non-conformité aux consensus	3	2,7	1	2	0	0	2	1	2	0	0	2	0,67
1.3 Contre-indication	2	1,0	0	1	1	0	3	0	1	1	0	3	1,5
2- Indication non traitée							18					14	1,23
2.1 Absence de thérapeutique pour une indic médicale valide	9	1,0	0	7	2	0	11	0	7	2	0	11	1,22
2.4 Médicament synergique ou correcteur à associer	4	1,6	0	1	3	0	7	1	3	0	0	3	1,25
3- Sous dosage							10					12	1,22
3.1 Posologie infra thérapeutique	9	4,8	0	8	1	0	10	0	6	3	0	12	1,22
3.2 Durée de traitement anormalement raccourcie	0	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4- Surdosage							17					17	1,21
4.1 Posologie supra thérapeutique	14	7,5	0	11	3	0	17	0	11	3	0	17	1,21
4.2 Même principe actif prescrit plusieurs fois	0	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5- Médicament non indiqué							19					23	1,1
5.1 Médicament prescrit sans indication justifiée	14	8,0	2	10	2	0	14	1	11	2	0	15	1,03
5.2 Médicament prescrit sur une durée trop longue	2	1,0	0	2	0	0	2	0	2	0	0	2	1
5.3 Redondance pharmacologique	3	2,1	0	3	0	0	3	0	0	3	0	6	1,5
6- Interaction médicamenteuse							10					11	2,1
6.3 Association déconseillée	1	0,5	0	0	1	0	2	0	1	0	0	1	1,5
6.4 Contre-indication	3	1,6	0	0	3	0	6	0	0	0	3	9	2,5
6.4 Interaction non publiée (hors Vidal)	1	0,5	0	0	1	0	2	0	1	0	0	1	1,5
7- Effet indésirable	10	6,9	0	1	9	0	19	3	6	1	0	8	1,35
8- Voie / Administration inappropriée							35					33	1,03
8.1 Autre voie + efficace, - coûteuse à efficacité équiv	15	8,0	0	14	1	0	16	0	15	0	0	15	1,03
8.2 Méthode d'administration non adéquate	13	6,9	0	12	1	0	14	0	13	0	0	13	1,04
8.3 Mauvais choix de galénique	5	2,7	0	5	0	0	5	0	5	0	0	5	1
9- Traitement non reçu							0					0	0
10- Monitoring à suivre	3	1,6	0	1	2	0	5	1	2	0	0	2	1,17

Tableau II : Cotation de l'impact clinique potentiel des interventions pharmaceutiques acceptées par les prescripteurs.

2.1.6.2 Cotation d'impact par type d'intervention pharmaceutique

Les non conformités aux référentiels et contre-indications évaluées sont au nombre de 69. 5,8% ont un impact clinique potentiel et sont plus précisément des non-conformités aux consensus et des contre-indications. 94,2% sont des non-conformités au livret thérapeutique d'impact attendu comme nul. Elles se sont toutes vues attribuer un score nul correspondant à une intervention pharmaceutique sans impact clinique direct mais avec un objectif financier ou informatif, et ce à la fois par le médecin et le pharmacien. Il est à noter par ailleurs que cet item global regroupe des interventions d'impacts très différents. Le score global est de 5, avec des valeurs allant de 0 à 2. Le score moyen global est de 0,07 par intervention, c'est-à-dire quasi nul, alors que le score moyen attribué aux problèmes de contre-indication à un traitement est de 1,5, soit un impact clinique significatif, voir très significatif.

Les problèmes d'indications non traitées sont de deux types : « absence de thérapeutique pour une indication médicale valide » (70%) et « médicament synergique ou correcteur à associer » (30%). 61% sont cotées 1 et 39% sont cotées 2, avec un score global moyen de 16 et s'élevant à 1,23 par intervention.

L'impact estimé des posologies infra-thérapeutiques est significatif puisque le score moyen par intervention est de 1,22. Il est comparable à celui des posologies supra-thérapeutiques relevées qui est de 1,21. Ces deux problèmes sont à l'origine de 13% des opinions pharmaceutiques émises. Ces données démontrent que le pharmacien analysant les prescriptions doit porter une attention particulière sur les doses prescrites des médicaments.

Concernant les médicaments jugés non indiqués, le médecin a attribué un score global supérieur (23) à celui estimé par le pharmacien (19). Cet item regroupe diverses causes d'intervention qui sont : un médicament prescrit sans indication justifiée (74% dont 71% ont un impact significatif), un médicament prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (10%, toutes cotées 1 dans l'échelle de l'impact clinique) et une redondance pharmacologique dans le traitement prescrit (16%). Les scores sont répartis entre 1 et 2. La différence de cotation n'est statistiquement pas significative. Cependant, le

médecin du CRPV a estimé plus important l'impact clinique des interventions pour cause de redondance pharmacologique que le second évaluateur (score global de 6 contre 3). Dans ces situations, le risque de voir apparaître des effets secondaires est important.

Les interactions médicamenteuses relevées se décomposent en trois niveaux : 20% sont des associations déconseillées (score moyen de 1,5), 60% des contre-indications et 20% des interactions non publiées (hors Vidal®). Les scores que le binôme d'évaluateurs leur a attribués varient de 0 à 3. Elles constituent le seul item pour lequel une intervention pharmaceutique a eu, selon le médecin évaluateur, un impact clinique vital, avec un accident potentiellement fatal évité. Il s'agit d'un patient à qui ont été prescrits de la digoxine par voie intraveineuse ainsi que des injections de gluconate de calcium. Cette association est contre-indiquée en raison des risques de troubles du rythme cardiaque. A partir de ce cas, l'interne a émis trois opinions pharmaceutiques, toutes évaluées avec un score égal à 3. Elles ont consisté en l'arrêt immédiat de la digoxine avec surveillance très rapprochée du rythme cardiaque du patient par réalisation régulière d'électrocardiogrammes et substitution en cas de besoin par du diltiazem puisque la tension artérielle du patient était correcte. Une nouvelle fois, le médecin a évalué l'impact clinique de manière différente, avec des conséquences potentielles plus graves, au vu de son expérience en pharmacovigilance et donc de sa connaissance des interactions médicamenteuses et de leur traduction clinique. Analyser les interactions médicamenteuses lors du contrôle des ordonnances fait partie des missions du pharmacien. L'impact clinique potentiel qu'elles peuvent avoir met en évidence l'importance à y accorder, et particulièrement aux interactions des niveaux les plus forts, c'est-à-dire les associations déconseillées et celles qui sont contre-indiquées.

Les effets indésirables notés par l'interne en pharmacie se sont vus attribués un score moyen de 1,35. Ils ont donc potentiellement un impact clinique significatif. Les scores qui leur ont été attribués varient de 0 à 2.

L'interne en pharmacie est intervenue dans le choix du mode d'administration des médicaments pour différentes raisons : dans 45% des cas parce qu'il existait une voie d'administration plus efficace et/ou moins coûteuse à efficacité équivalente (score moyen de 1,03), 40% pour cause de mode d'administration non adéquat (score moyen de 1,04), 15% des interventions sont dues à un mauvais choix de galénique (score moyen de 1). Le

caractère significatif de l'impact clinique attribué s'explique par le fait qu'une administration appropriée améliore la qualité de vie du patient car devient plus adaptée à sa situation clinique, et augmente éventuellement l'efficacité, voir la tolérance du traitement.

Concernant la catégorie de problèmes pharmacothérapeutiques intitulée « monitoring à suivre », le score moyen estimant leur impact clinique s'élève à 1,17. La hiérarchisation de l'importance de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques est la même pour les deux évaluateurs. Cependant, on observe un décalage quant à l'attribution des scores qui sont plus faibles d'après le médecin.

2.2 Evaluation de la pertinence des interventions pharmaceutiques

2.2.1 Taux d'acceptation médicale

93,6% des interventions pharmaceutiques effectuées ont été acceptées par le prescripteur concerné, soit 176 sur 188. Toutes celles concernant une substitution de médicament indisponible par un autre figurant au livret thérapeutique ont été acceptées.

Les interventions pharmaceutiques non acceptées au cours de cette étude concernent différentes situations :

- 2 non-conformités aux consensus,
- 4 absences de thérapeutique pour une indication médicale valide,
- 1 posologie supra-thérapeutique,
- 2 redondances pharmacologiques (deux principes actifs différents de même classe thérapeutique),
- 1 effet indésirable,
- 2 plans de prise non optimaux (répartition horaire et moment).

58% des interventions pharmaceutiques non acceptées font intervenir un médicament prescrit antérieurement à l'hospitalisation, c'est-à-dire un traitement que les patients

tolèrent bien et auquel ils sont habitués. Ces opinions concernent une redondance pharmacologique à deux reprises, avec un risque d'effet indésirable dû à l'association de deux benzodiazépines ou de deux antiémétiques antagonistes de la dopamine. Elles font référence à un problème de répartition des prises non conforme au RCP du médicament, ou bien non optimale pour deux patients. L'une d'entre elles a pour origine un effet indésirable potentiel. Enfin, les deux dernières interventions pharmaceutiques non acceptées et impliquant un traitement de l'historique médicamenteux ont pour origine une non-conformité aux consensus. Cependant, il s'agit de la prise en charge d'une patiente chez qui le médecin a prescrit un facteur de croissance hématopoïétique et de l'érythropoïétine. Les schémas d'administration de ces deux médicaments n'apparaissent pas dans les recommandations. Il s'agit en fait d'une prescription antérieure suivie par la patiente et avec laquelle son taux de globules rouges et celui de polynucléaires neutrophiles restent corrects. C'est pourquoi le prescripteur n'a pas souhaité modifier le schéma posologique.

La seconde partie, concernant les prescriptions médicales hospitalières, est répartie comme suit :

- 1 posologie supra-thérapeutique : prescription de 8 Efferalgan® codéinés par jour, alors que l'AMM autorise une posologie maximale de six comprimés par 24 heures. La raison de ce maintien était le retardement du passage au pallier supérieur d'antalgiques tant que le patient était soulagé ainsi,
- 4 absences de thérapeutique pour une indication médicale valide : deux d'entre elles ont été refusées car les propositions thérapeutiques ne correspondaient pas avec les habitudes de prescription du médecin, une autre en attente d'évolution du patient, et la dernière concernait une patiente constipée chez qui le médecin a préféré dans un premier temps l'adaptation du régime alimentaire avant d'instaurer un traitement médicamenteux.

2.2.2 Taux d'interventions pharmaceutiques cotées non nulles

Sur les 176 interventions pharmaceutiques acceptées, 105 interventions, soit 59,4%, ont un impact clinique au moins significatif selon le médecin, contre 118, soit 61,7%, selon le pharmacien évaluateur. Ces chiffres regroupent les interventions ayant été cotées avec

un score de 1 à 3 et montrent qu'il s'agit de la majorité des modifications de traitement proposées par l'interne en pharmacie.

De manière globale, son activité au sein du service de soins a par conséquent été jugée par ce binôme comme étant pertinente sur les prescriptions.

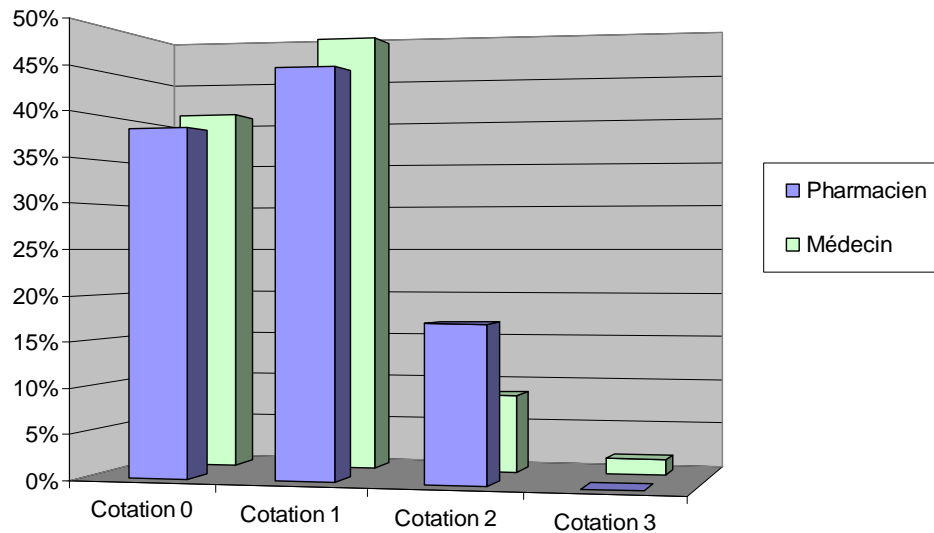


Figure 7 : Répartition de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques en fonction du professionnel l'ayant évalué.

2.2.3 Résultats par type de cotation

Le médecin a attribué un impact clinique nul à 40,6% des interventions pharmaceutiques, contre 38,3% pour le pharmacien. 90 à 95,5% sont des non conformités au livret thérapeutique du CHU. Les autres opinions d'impact clinique nul se rapportent à une non-conformité aux consensus (1,4%), à la prescription de médicaments non indiqués (3% ou 1,4%), et, de plus pour le médecin, à l'ajout d'un médicament synergique ou correcteur (1,4%), à l'adaptation de traitements suite à l'apparition d'effets indésirables chez les patients (4,2%) ainsi qu'à un traitement nécessitant un monitoring (1,4%).

Les fourchettes de pourcentage données correspondent aux différences de cotation entre les deux évaluateurs.

Les interventions avec impact clinique jugé significatif se répartissent comme suit :

- 31,4 à 38,4% de voie ou d'administration inappropriée,
- 15 à 19% de médicaments non indiqués,
- 14 à 18,8% de posologies supra-thérapeutiques,
- 10 à 11,7% d'indications non traitées,
- 7 à 10,25% de posologies infra-thérapeutiques,
- 2,3 à 2,6% non conformités aux consensus,
- 1,3 à 7% d'effets indésirables,
- 1,3 à 2,3% d'interactions médicamenteuses,
- 11,3 à 2,3% de monitoring à suivre,
- 3% de contre-indications à un traitement.

Les interventions ayant été estimées comme ayant un impact clinique très significatif, c'est-à-dire ayant potentiellement empêché un dysfonctionnement organique, évité une surveillance médicale intensive ou une séquelle irréversible se répartissent comme suit :

- 16,7% d'interactions médicamenteuses,
- 13,3 à 20% de posologies infra-thérapeutiques,
- 13,3 à 16,7% non conformités aux consensus,
- 13,3 à 16,7% d'indications non traitées,
- 10 à 20% de posologies supra-thérapeutiques,
- 6,7 à 33,3% de médicaments non indiqués,
- 6,7 à 30% d'effets indésirables,
- 6,7% de voie ou d'administration inappropriée,
- 6,7% de monitoring à suivre,
- 3,3 à 6,7% de contre-indications à un traitement.

Enfin, les interventions cotées avec un impact clinique potentiellement vital sont au nombre de trois. Elles concernent toutes une association médicamenteuse contre-indiquée impliquant la digoxine injectable et le gluconate de calcium injectable.

3. Description de l'activité sur le circuit du médicament

3.1 Erreurs et risques d'erreurs relevés

Parallèlement aux interventions pharmaceutiques, 24 erreurs ou risques d'erreurs médicamenteuses relatives au circuit du médicament ont été notifiées. Elles concernent, pour 91,7% d'entre elles, à la fois les étapes de transcription et d'administration, tandis que 8,3% sont uniquement liées à l'étape d'administration. Cette dernière proportion a été détectée pour moitié lors du contrôle du stock en dotation (il s'agissait des stupéfiants du service) par le pharmacien et pour l'autre à l'occasion d'une question d'une infirmière. Les problèmes engendrés par la retranscription sont mis en évidence ici.

Les types d'erreurs médicamenteuses relevés sont représentés sur la figure 8. 41,7% des erreurs notifiées sont des erreurs potentielles évitées, un tiers correspond à des erreurs avérées et un quart à des risques d'erreurs.

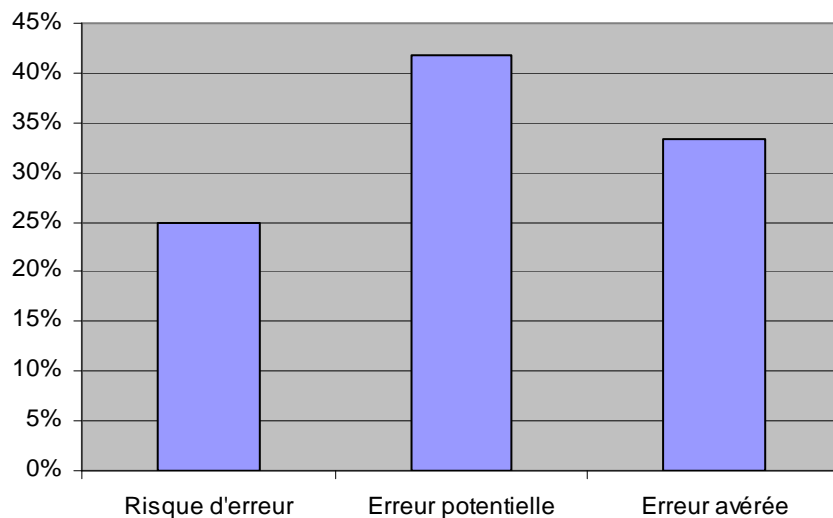


Figure 8 : Types d'erreurs médicamenteuses relevés.

Concernant l'origine des erreurs relevées, la totalité des erreurs potentielles évitées a pour origine une mauvaise retranscription de la prescription médicale quant à la posologie, au nom du médicament ou à un médicament arrêté par le médecin et qui continue d'être administré par les infirmiers.

La moitié des erreurs avérées est due à une mauvaise retranscription de la prescription médicale.

Les médicaments impliqués sont des anti-infectieux pour 54,2% et des antalgiques pour 12,5%.

A propos des conséquences potentielles des erreurs relevées, 45,8% étaient sans conséquence potentielle pour le patient, essentiellement car elles ont été détectées avant l'administration.

12,5% d'entre elles ont eu pour conséquence potentielle un sous-dosage en principe actif, c'est-à-dire un risque de perte d'efficacité.

Enfin, un risque de surdosage a également été décelé pour un traitement par Sandostatine® LP 30mg.

La figure 9 présente la répartition des erreurs décelées par type de conséquence pour les patients :

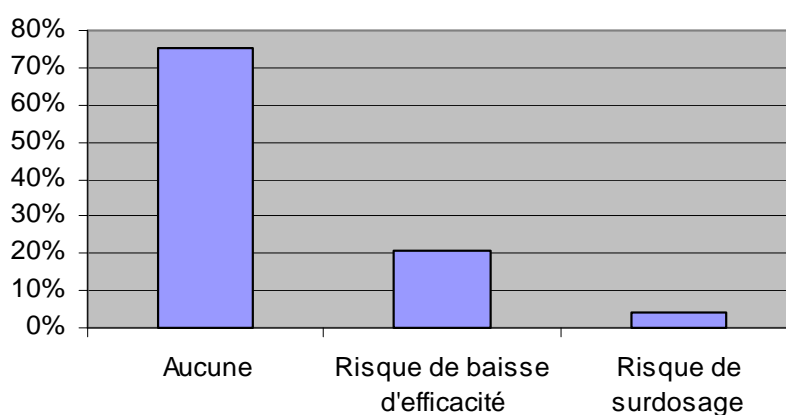


Figure 9 : Conséquences potentielles pour le patient des erreurs médicamenteuses relevées.

Enfin, au sujet du moment de détection des erreurs ou risques d'erreurs, plus de 54% de ces erreurs ont été détectées avant l'administration.

Par contre, on note qu'un peu moins d'un tiers des erreurs a été relevée au minimum 48 heures après. 57% d'entre elles n'ont eu aucune conséquence pour le patient, 14,3% ont entraîné un risque de manque d'efficacité du traitement suite à un sous-dosage, 14,3% sont à l'origine d'un risque de surdosage et 14,% une mauvaise prise en charge de la douleur chez plusieurs patients suite à la confusion, lors de l'administration, de deux dosages d'Oxycontin®. Cette dernière erreur est celle qui a été détectée dans la semaine,

suite au contrôle de la dotation de stupéfiants en stock dans l'unité de soins par le pharmacien.

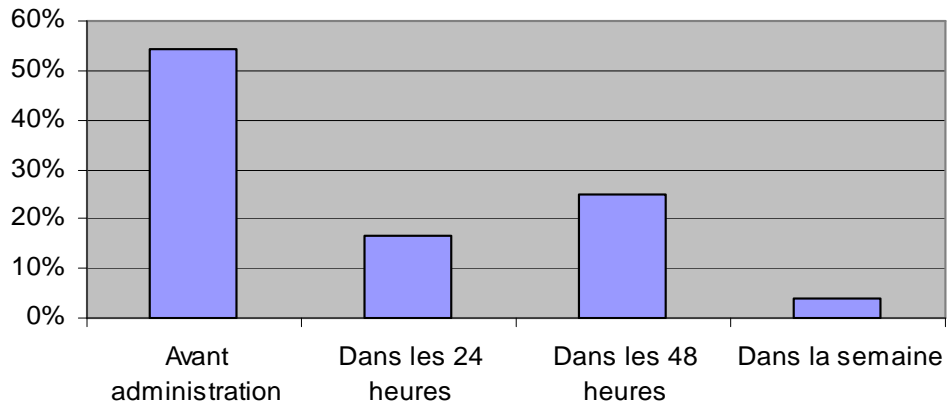


Figure 10 : Moment de détection des erreurs médicamenteuses.

3.2 Actions menées sur le circuit du médicament

Plusieurs actions sur le circuit du médicament et des produits de santé ont été menées au sein de l'unité de soins.

D'une part, l'organisation du circuit des stupéfiants a été revue. En effet, le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie est un grand consommateur de ces médicaments du fait du profil des patients. Différents problèmes ont été remarqués : la dotation des stupéfiants était insuffisante, cependant en cas d'augmentation, le stockage devenait difficile, la gestion de la comptabilité des administrations demandait également à être suivie de plus près. Une sensibilisation de l'équipe infirmière a alors été effectuée, avec mise en place d'un suivi plus rapproché et plus fréquent (vérification tous les deux jours au lieu d'une seule fois par semaine) en collaboration avec la cadre de santé du service. La composition de la dotation a été réétudiée, en collaboration avec les infirmiers et les médecins, dont les habitudes de prescription évoluent. Par ailleurs, une seconde armoire sécurisée destinée au stockage des stupéfiants a été commandée.

D'autre part, l'attention de l'équipe infirmière a été portée sur la gestion des médicaments facturés en sus des GHS afin d'essayer d'améliorer leur gestion et de faire en sorte que les traitements soient bien administrés au patient auquel ils ont été attribués.

4. Autres actions pharmaceutiques menées dans le service

De plus, l'interne en pharmacie a participé aux déclarations de pharmacovigilance effectuées dans le service. Dans cette situation, le pharmacien fait le lien entre le médecin, la pharmacie et le centre de pharmacovigilance.

L'interne a également participé au suivi des ATU. La proximité avec les prescripteurs favorise le bon déroulement des demandes d'initiation ou de renouvellement auprès de l'AFSSAPS du fait d'une meilleure communication des informations entre la pharmacie et l'unité de soins.

Cette amélioration de la communication a également été effective par la mise en relation de l'équipe soignante avec les pharmaciens spécialisés dans certains domaines, par exemple pour l'utilisation de médicaments dérivés du sang chez un patient avec un profil particulier.

Le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie accueille des patients en soins palliatifs. De multiples questions des médecins à propos des possibilités d'administrer les médicaments par voie sous-cutanée a conduit l'interne à réaliser un travail de recherche bibliographique à ce sujet ayant abouti à l'écriture d'un mémoire. En effet, les données sur cette voie d'administration sont assez rares dans les RCP des spécialités pharmaceutiques.

Enfin, plusieurs cas de patients ne pouvant plus déglutir correctement se sont présentés au cours de cette étude. Le pharmacien a alors renseigné les prescripteurs sur les possibilités éventuelles de couper et d'écraser ou non les comprimés. Par ailleurs, des recherches à propos de l'administration de médicaments par sonde naso-gastrique ont été effectuées suite à des questions des médecins.

II- DISCUSSION

Lors de la mise au point de la méthodologie de notre étude, nous avons fait certains choix.

Tout d'abord, le schéma de cette étude n'inclut pas de période comparative. En effet, la possibilité de comparer une période dans le service avant intervention régulière d'un pharmacien avec la période de l'étude ne nous semblait pas déontologique. Être dans le service, relever les interventions pharmaceutiques sans les signaler n'est pas éthiquement réalisable. Une autre solution aurait consisté en un travail rétrospectif consistant à reprendre les dossiers et les prescriptions des patients hospitalisés pendant une période déterminée pour rechercher les interventions pharmaceutiques qui auraient pu être réalisées si le pharmacien avait été présent. Cependant on peut alors se demander si ces résultats auraient été réellement comparables à ceux de notre étude du fait de ce mode de relevé différent.

Ensuite, nous aurions pu comparer une activité dans le service avec une activité centralisée. En effet, la comparaison de la période de l'étude avec un temps pendant lequel les interventions pharmaceutiques ne se seraient faites uniquement que depuis la pharmacie aurait pu être envisageable. Cependant, il ne nous a semblé ni facile (nous n'avons pas les prescriptions à la pharmacie), ni pertinent de le faire. En effet, il a déjà été démontré que la présence d'un pharmacien dans un service de soins augmente le nombre d'interventions pharmaceutiques (88) (89) ainsi que leur taux d'acceptation (64,65). La connaissance du contexte clinique exact ainsi qu'un dialogue possible au moment de la rédaction de l'ordonnance donne l'opportunité au pharmacien clinicien de faire des interventions différentes et plus pertinentes. Mais l'étude de ces paramètres ne fait pas partie des objectifs de cette présente étude.

Enfin, nous avons également fait le choix de ne pas évaluer l'impact économique de cette activité. En effet, cette mesure, pour être rigoureuse, demande des moyens informatiques dont nous ne disposons pas encore. L'informatisation de la prescription aurait été une aide pour chiffrer globalement les éventuelles économies concernant le traitement des patients hospitalisés dans le service où se déroule l'étude.

L'outil choisi pour le recueil des interventions pharmaceutiques est adapté et destiné à une utilisation large dans la pratique française. Lors de l'étude, différents items de la catégorie « problème » de la fiche de recueil des interventions pharmaceutiques n'ont pas été utilisés. Ils sont au nombre de neuf, soit un tiers des possibilités. Cette proportion apparaît importante. On peut l'expliquer de différentes manières.

Généralement, les prescriptions de médicaments des patients transférés d'un autre service sont basées sur le dossier de soins, sur les ordonnances des médecins de ville ainsi que, si nécessaire, sur l'interrogatoire du patient. Le fait qu'aucune intervention de ce type n'ait été relevée peut venir du fait que la vérification de la retranscription par l'interne en pharmacie n'était pas systématique.

Les prophylaxies et prémédications n'ont pas présenté de problème particulier. Aucune durée de traitement anormalement raccourcie n'a été relevée, ni un même principe actif prescrit plusieurs fois (contrairement à deux molécules de même classe thérapeutique aboutissant à une redondance pharmacologique retrouvée à plusieurs reprises (2,66%)).

L'interne en pharmacie n'a pas relevé d'interaction médicamenteuse à prendre en compte, ni de précaution d'emploi. En effet, lors de l'analyse « manuelle » des prescriptions, l'attention est surtout portée vers les interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences cliniques significatives, c'est-à-dire les associations déconseillées ainsi que les contre-indications. Les ordonnances contenaient certainement quelques interactions de cet ordre mais il est difficile, voir impossible de toutes les repérer sans l'aide d'un logiciel informatique.

Aucune incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables n'a été notifiée. Ceci est certainement dû au fait que l'interne n'a pas suivi les infirmiers ni lors de l'administration, ni lors de la préparation extemporanée des médicaments. Il ne s'agissait pas de l'objet de l'étude, par conséquent les habitudes et pratiques de l'équipe infirmière n'ont pas été étudiées en détails. Par ailleurs, aucune question ni remarque de l'équipe soignante n'a permis de déceler un tel problème.

La non-observance des patients n'a pas été directement remarquée par le pharmacien. Lorsque les patients refusaient de prendre leur traitement, le médecin et le pharmacien étaient prévenus par l'infirmier. L'interne en pharmacie n'était pas à l'origine de cette remarque. Ceci était très souvent dû à des problèmes responsables d'une impossibilité ou d'une difficulté d'avalier les médicaments par voie orale ou à un abord veineux difficile. Là, l'interne en pharmacie, à l'aide de ses connaissances en galénique, a revu et adapté le traitement en fonction de l'état clinique du patient. Mais, ces interventions

n'ont pas été répertoriées dans l'étude puisque le problème a été décelé par un tiers. En effet, la méthodologie retenue ne nous permettait pas de déceler un tel problème. De plus, cet item semble difficilement exploitable dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique exercée dans les services de soins. Le pharmacien peut par contre avoir un rôle à jouer une fois que ce problème a été détecté. En effet, hormis l'adaptation des formes d'administration, il peut s'entretenir avec le patient afin de comprendre les raisons de cette non-observance et procéder éventuellement à l'éducation thérapeutique du patient.

Malgré la non-utilisation du tiers des items de la catégorie « problème », la composition de la fiche d'intervention pharmaceutique créée par la SFPC nous a semblée bien adaptée au relevé de l'activité de pharmacie clinique. Il est relativement aisé de codifier les interventions effectuées. De plus, cet outil doit faciliter la comparaison d'études à venir et permettre le recueil des résultats dans le cadre d'une étude multicentrique.

Le choix de faire évaluer l'impact clinique potentiel des interventions pharmaceutiques par deux professionnels de santé différents permet d'éviter le biais d'une subjectivité de cette cotation qui, de cette manière, prend en compte l'avis d'un médecin et celui d'un pharmacien, indépendants et totalement extérieurs à l'étude. Le pharmacien possède une certaine expérience en cancérologie et le praticien hospitalier une bonne connaissance des effets indésirables et iatrogènes médicamenteux par son expérience en pharmacovigilance. De surcroît, les études de pharmacovigilance permettent d'authentifier les responsabilités des traitements dans l'effet secondaire observé.

Hatoum, au cours d'une étude (90), a demandé à dix pharmaciens cliniciens de relever leurs interventions quotidiennes concernant les patients et leur traitement durant cinq semaines. 1027 interventions ont été répertoriées et évaluées par un groupe de six pharmaciens sur la base d'une échelle comportant sept notes. La note 0 correspond à un impact clinique jugé nul pour le patient, la note 6 aux interventions vitales et les scores intermédiaires à des impacts d'importance située entre ces deux extrêmes. En second lieu, l'auteur a soumis les 21 opinions notées 5 ou 6 uniquement à un comité de trois médecins afin qu'ils en estiment l'impact clinique selon la même échelle que précédemment. Ce groupe a réparti différemment les notes entre 4 et 6, avec neuf opinions qui ont reçu la note 4. Ces résultats peuvent être rapprochés des nôtres et participent à démontrer que l'association de médecins et de pharmaciens dans le comité responsable de l'évaluation de

l'impact clinique des opinions pharmaceutiques est intéressante puisque leurs avis peuvent différer.

Au cours d'une autre étude menée sur une période d'un mois, Bayliff a relevé 401 interventions réalisées par l'équipe pharmaceutique (86) parmi celles-ci 108, soit 27%, s'avéraient être des informations sur les médicaments et non de réelles interventions pour le patient, elles ont pour cette raison été exclues de l'évaluation. Parmi les interventions restantes, 60 ont été soumises à une évaluation par quatre médecins sur la base d'une autre échelle que celle utilisée par Hatoum.

Il aurait été opportun de s'assurer que le pharmacien n'intervient pas au détriment du patient en cotant des éventuelles interventions pharmaceutiques à effet négatif. Pour cela, le suivi de l'évolution des interventions pharmaceutiques effectuées aurait pu être organisé. Cela aurait permis, d'une part, de connaître la durée de suivi des modifications proposées et acceptées par les prescripteurs et de voir si le traitement variait par la suite ou non. D'autre part, suivre particulièrement l'état clinique des patients ainsi que l'évolution de leurs traitements lorsqu'une modification de thérapeutique a été refusée aurait peut-être pu nous donner une idée de l'intérêt clinique de cette proposition.

La réalisation d'une enquête de satisfaction des équipes médicales et infirmières nous aurait apporté un regard extérieur sur cette activité nouvelle mise en place. Elle aurait permis l'évaluation de l'acceptation du pharmacien dans l'unité de soins et l'intérêt qu'y voient les autres soignants ainsi que leurs attentes.

La fiche intitulée « Déclaration d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse dans les services de soins » utilisée pour ce travail est celle habituellement employée au sein de la pharmacie du CHU. Elle n'a aucunement été modifiée car cela ne nous a pas paru nécessaire, même si certains items ne sont pas adaptés. En effet, lors de la sélection des étapes du médicament concernées par l'erreur, la fiche propose notamment la prescription, que nous n'avons jamais sélectionnée car les relevés concernant cette étape sont faits à l'aide de la fiche d'intervention pharmaceutique. Dans la méthodologie, nous avons déterminé que toutes les erreurs relevées devaient avoir été détectées par le pharmacien. C'est pourquoi lors du choix du mode de détection de l'erreur, l'item « pharmacien » sera toujours sélectionné. De plus, aucune erreur n'a été relevée suite à un contrôle pharmaceutique de la préparation, ou de la dispensation, celle-ci étant effectuée sur un

mode de distribution globale et ces deux éléments étant hors du champ de l'étude. Une erreur suite à un retour de dose(s) non utilisée(s) sera détectée au niveau de la pharmacie.

Nous avons décidé de ne faire intervenir au sein du service qu'une seule personne qui est interne en pharmacie en dernière année de DES. Ceci est retrouvé à plusieurs reprises dans la littérature (91,92) Elle semble d'ailleurs montrer que les taux d'acceptation des interventions faites par des pharmaciens ou par des internes en pharmacie sont comparables. Cependant, les types de problèmes détectés peuvent différer. B. Charpiat a d'ailleurs mesuré la performance d'internes en pharmacie dans l'analyse des prescriptions (93). Les intervenants étaient dans les services de soins. L'activité d'internes de troisième et quatrième années avec une expérience antérieure dans l'analyse d'ordonnances a été comparée à celle d'un pharmacien praticien hospitalier depuis douze ans comptabilisant sept années d'analyse de prescriptions médicales au sein des unités de soins. La comparaison des performances a été effectuée pour l'ensemble des prescriptions de tous les services concernés par l'activité de pharmacie clinique et sur les données recueillies pendant quatre années. Les auteurs ont conclu à une équivalence des performances en termes d'adaptation de posologies et de recommandation de relais de la voie injectable par la voie orale. En revanche, la fréquence avec laquelle les internes ont signalé une interaction médicamenteuse a été deux fois plus faible que celle du praticien. Les interventions des internes ont été quasiment inexistantes en ce qui concerne le conseil aux patients, la nutrition artificielle par voie parentérale et le signalement des incompatibilités physico-chimiques impliquant des médicaments administrés par voie intraveineuse. Cette mesure de performances a permis de détecter les domaines de compétences de chaque catégorie d'intervenants. Cette expérience montre que les professionnels analysant les prescriptions ne remarquent pas toujours les mêmes éléments pour lesquels ils peuvent intervenir. C'est pourquoi il paraît être intéressant de changer régulièrement le binôme médecin-pharmacien afin d'apporter un nouveau regard à l'activité. Lors de notre étude, seule l'interne en pharmacie est intervenue dans le service, ce qui a certainement limité le champ des interventions. Cependant, un temps d'adaptation est toujours nécessaire lors du changement d'organisation.

En ce qui concerne nos résultats, différents commentaires peuvent être émis. En effet, le phénomène de période d'adaptation cité ci-dessus est retrouvé dans nos résultats. En effet, on observe une augmentation progressive du nombre des interventions pharmaceutiques total et par heure passée dans le service au cours des trois premiers mois

de l'étude. Ceci signe une prise de confiance et ainsi l'augmentation du nombre de propositions de modification de traitement des patients.

Presque toutes les classes pharmacothérapeutiques sont concernées par les interventions pharmaceutiques dans notre travail. Les médicaments des systèmes cardiovasculaire, nerveux central ou digestif et métabolique, les anti-infectieux, le sang et l'hématologie sont les plus cités lors d'études sur les interventions pharmaceutiques (75,89,96). Ces classes sont également retrouvées dans notre suivi. Il s'agit, en effet, des médicaments destinés à traiter les principales pathologies rencontrées chez les patients âgés (traitements cardiovasculaires, digestifs et métaboliques), à traiter la douleur (certains médicaments agissant au niveau du système nerveux central). Par ailleurs, les autres classes thérapeutiques permettent de prendre en charge les effets secondaires des chimiothérapies (érythropoïétines et anti-infectieux).

Les résultats ont montré que le principe actif retrouvé le plus fréquemment dans les opinions pharmaceutiques émis est le paracétamol. Il est impliqué dans des problèmes de posologie. En effet, la spécialité au marché du CHU de Brest contient du propacétamol dont la posologie par voie injectable doit être le double de celle administrée par voie orale. Or, le fait qu'il s'agisse d'une prodrogue n'a pas été bien assimilé par les prescripteurs, ce qui est donc à l'origine de sous-dosages et donc susceptible d'engendrer un manque d'efficacité. Suite à la détection de la récurrence de ce problème, le pharmacien dans le service a informé les médecins et infirmiers afin d'éviter la répétition de cette erreur. Il a donc un rôle d'information des personnels soignants.

Le traitement médicamenteux pris au domicile du patient est souvent continué lors de l'hospitalisation. Ces médicaments sont répertoriés lors de l'admission par les médecins ou les infirmiers. Sans un processus formalisé pour le recueil de ces informations, la qualité de l'historique est variable et peut être influencée par la personne, le temps consacré ainsi que par le patient, plus ou moins familier avec son traitement. Il a été démontré que les pharmaciens recueillaient des informations très fiables des patients (94). L'historique médicamenteux du patient est un élément intéressant à étudier pour le pharmacien clinicien. En effet, ceci permet, en plus des substitutions nécessaires réalisées en fonction de l'arsenal thérapeutique disponible au sein de l'établissement, de faire le

point sur d'éventuelles adaptations selon les modifications de l'état clinique du malade et ses nouveaux besoins. Dans certains cas, l'intervention pharmaceutique est refusée. La difficulté à remettre en cause les traitements chroniques des patients en est parfois à l'origine. Ce phénomène est d'ailleurs retrouvé dans la littérature (95,96). Les traitements ambulatoires des patients sont la cause de nombreuses interventions pharmaceutiques. Dans notre étude, 38,3% des interventions pharmaceutiques sont liées à l'historique médicamenteux des patients, avec la moitié ayant pour origine un problème de non-conformité au livret thérapeutique. Cette dernière proportion était prévisible du fait que les hôpitaux ont un arsenal thérapeutique limité et que la prescription des traitements de fond a majoritairement lieu en ville. La posologie ainsi que les modalités d'administration ont été revues dans respectivement 12,5% et 16,6% des interventions pharmaceutiques effectuées en lien avec un médicament prescrit avant l'hospitalisation en cours du patient. En effet, l'adaptation de la dose administrée aux patients a été nécessaire lorsque le bilan biologique avait évolué (apparition d'une insuffisance rénale, perturbation de la NFS,...). Les modalités d'administration de certains médicaments ont dues être rappelées, notamment les moments de prise optimums ainsi que, par exemple, la possibilité ou non d'écraser les comprimés en cas d'impossibilité d'administration par voie orale. Divers cas de redondance pharmacologique ont été notifiés. Ils sont en relation avec des prescriptions antérieures à l'hospitalisation du patient dans 75% des cas. Les propositions de modification de traitement ont été refusées dans 40% des cas. Même si théoriquement ces associations (précédemment décrites) peuvent ne pas sembler justifiées, il peut être délicat pour le médecin de modifier la prescription d'un confrère.

La majorité des interventions pharmaceutiques concerne des médicaments prescrits lors de l'hospitalisation. En effet, en cours d'hospitalisation, la réévaluation quotidienne des thérapeutiques par le clinicien conduit à l'arrêt, la modification ou l'introduction de médicaments. Ces modifications ainsi que l'évolution des critères biologiques et cliniques des patients induisent la rédaction d'avis pharmaceutiques. L'accès au serveur informatique des résultats biologiques permet de proposer des adaptations relatives aux résultats des prélèvements biologiques (kaliémie, créatininémie ou prélèvements microbiologiques). Benoit et al. (94) ont mené une étude prospective dont l'un des objectifs était de définir et d'identifier les facteurs de variation du nombre d'interventions pharmaceutiques effectuées par un pharmacien présent dans les services de soins. Ils en ont conclu que le nombre de jours d'hospitalisation représente le principal facteur de variation

de l'activité pharmaceutique. Les interventions sont axées sur l'adaptation de la thérapeutique médicamenteuse au cours de l'hospitalisation et non uniquement sur la réévaluation des traitements à l'admission des patients.

La plus grande partie des interactions médicamenteuses relevées concernent les prescriptions effectuées lors de l'hospitalisation. 3,19% des interventions pharmaceutiques effectuées concernent un problème d'interaction médicamenteuse. La recherche, le signalement d'interactions médicamenteuses et la prévention des effets indésirables qui s'y rattachent représentent une part significative du travail du pharmacien dans le cadre de l'analyse des prescriptions. Il existe un nombre très élevé d'interactions médicamenteuses. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant déterminé la méthode idéale de recherche dans le cadre de l'analyse de prescriptions à l'hôpital. De même, nous n'avons pas trouvé de recommandations émanant de sociétés savantes concernant la démarche à suivre pour la recherche et le signalement de ces interactions aux médecins.

La fréquence et la gravité des interactions médicamenteuses sont très variables d'une étude à l'autre. Peu de travaux ont examiné les interactions médicamenteuses de manière systématique et un nombre encore plus faible établit un lien entre interactions et conséquences cliniques (97). La fréquence des interactions cliniquement significatives varie d'une étude à l'autre. Puckett et Visconti ont trouvé que 4,7% des patients hospitalisés présentent une interaction cliniquement significative (98). Dans le cadre des soins ambulatoires, Peng et al. (99), utilisant un système informatique pour faire un premier tri, ont trouvé une fréquence d'interactions médicamenteuses aux conséquences potentiellement sévères de 0,8%. Ces dossiers ont ensuite été revus par des pharmaciens qui, au final, n'ont retenu que 0,04% des dossiers jugés cliniquement pertinents. Transposé à la « routine clinique », ce chiffre indique qu'un pharmacien devrait analyser 2500 prescriptions pour enclencher une action cliniquement significative en lien avec une interaction médicamenteuse. Vu sous un autre angle, un pharmacien qui analyse une centaine de prescriptions quotidiennement devrait s'attendre à intervenir « très utilement » environ une fois par mois. Le travail conduit par Glintborg concernant le traitement ambulatoire de patients récemment hospitalisés montre que les interactions médicamenteuses sont très fréquentes, mais que celles aux conséquences sévères sont rares (100). Ces données mettent en lumière le fait que les interactions médicamenteuses sont nombreuses, leur analyse est particulièrement intéressante sur les ordonnances

ambulatoires, et par conséquent lors de l'étude de l'historique médicamenteux des patients. Cependant il est impossible d'être exhaustif lorsque cette analyse est réalisée manuellement sans outil informatique systématique. Weideman et al. ont montré que ce dernier avait un meilleur niveau de performance (101). Il convient donc d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des interactions ayant potentiellement des conséquences cliniques graves ainsi que chez les patients présentant des facteurs de risque.

Au cours de notre étude, nous avons relevé une association médicamenteuse contre-indiquée à l'origine de trois interventions pharmaceutiques. Ceci concerne donc 0,22% des patients hospitalisés sur la période des six mois, et 0,99% des patients concernés par les interventions pharmaceutiques. Ces chiffres confirment la nécessité du contrôle des interactions lors de l'analyse des prescriptions, même si celles aux conséquences cliniques sévères sont rares car elles existent et peuvent être potentiellement fatales.

La cotation de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques a été effectuée afin d'évaluer les conséquences potentielles des opinions émises par l'interne.

Pour 38,3% ou 40,6% des opinions selon l'évaluateur, l'impact clinique est nul pour le patient. Ce chiffre paraît élevé par rapport à d'autres études où il est de 13% (67), 28% (84), ou 33% (102). Dans notre travail, toutes les interventions pharmaceutiques acceptées par le prescripteur ont été évaluées. Ce n'est pas le cas de l'étude de Guignon dans laquelle les interventions relevant de la gestion des médicaments, telles les substitutions des spécialités hors livret, n'ont pas été relevées ; il en est de même pour le travail de Chedru dont la méthodologie précise que seules les interventions présentant un impact clinique probable pour le patient (d'après les pharmaciens) ont été retenues. Ceci peut donc expliquer notre proportion supérieure d'opinions à impact clinique nul.

Toutes les propositions de substitution des spécialités prescrites étant hors livret thérapeutique du CHU ont été cotées avec un impact clinique nul. Or, il peut arriver que le patient reste quelques jours sans traitement si le médicament prescrit est hors livret, et si le pharmacien n'a pas proposé de substitution. En effet, l'infirmière demande le médicament du patient qui n'est pas disponible à l'hôpital, et tant que le pharmacien n'aura pas proposé de substitution, et tant que le prescripteur n'aura pas donné son accord, le patient ne recevra pas de traitement. Par conséquent, ces interventions ont potentiellement un impact clinique, suffisamment rares pour ne pas en tenir compte dans les analyses. Ce travail de substitution par le pharmacien est donc important malgré le fait qu'il soit coté à zéro à chaque fois.

L'impact clinique de 61,7% ou 57,7% des interventions a été évalué comme significatif à très significatif. Cette proportion s'élève à 87% dans le travail de Guignon et à 72% d'interventions de portée modérée à importante lors d'une analyse de prescriptions en gériatrie (104). Le fait d'avoir pris en compte les propositions de substitution des médicaments hors livret est l'un des facteurs expliquant l'infériorité de notre pourcentage.

Le médecin de pharmacovigilance a estimé que 1,7% des interventions pharmaceutiques de notre étude ont peut-être évité un accident potentiellement fatal. Aucune opinion émise dans les études de Chedru ou de Guignon n'a été cotée avec un tel impact.

Il est difficile de comparer les résultats obtenus d'impact clinique avec ceux de la littérature, études anglo-saxonnes pour la plupart, la méthodologie utilisée variant en fonction des études : soumission des opinions à évaluation en partie (103) ou en totalité (104), composition variable du comité d'experts constitué uniquement de pharmaciens (104) ou de médecins (84), ou des deux (103). Par ailleurs, l'échelle de cotation utilisée est identique à celle utilisée dans les études de Chedru (84) et de Guignon (67). Elle est cependant différente, mais dérivée de celles utilisées aux Etats-Unis. C'est la raison pour laquelle les résultats de ce travail ne peuvent être comparés qu'avec mesure à ceux de la littérature anglo-saxonne.

L'analyse qualitative destinée à déterminer les interventions pertinentes pour le patient et ainsi à mieux cerner les domaines dans lesquels le pharmacien doit être compétent est essentielle. Elle va permettre au pharmacien de cibler les traitements à risque ainsi que les problèmes pharmacothérapeutiques susceptibles d'avoir un impact clinique important pour le patient. Pour cela, deux critères peuvent être pris en compte : la fréquence de rencontre de ces problèmes associée à l'impact clinique évalué.

De notre travail ressort l'importance de vérifier l'absence d'associations contre-indiquées ou déconseillées, l'absence de contre-indication à un traitement prescrit, de vérifier que les indications le nécessitant sont bien prises en charge et de vérifier si la surveillance est effectuée selon les recommandations. Ces éléments ne sont qu'indicatifs car toute analyse de prescription doit être faite dans sa totalité et prendre en compte tous les problèmes pharmacothérapeutiques possibles même si leur impact clinique est potentiellement mineur.

Les interventions pharmaceutiques non acceptées représentent une proportion de 6,38% de la totalité, soit 12 interventions sur les 188. Toutes les propositions de substitution de médicaments indisponibles au CHU par un autre figurant au livret thérapeutique de l'établissement ont été acceptées, et ce quelque soit la classe pharmacothérapeutique. Bien souvent, les prescripteurs n'ont pas le temps de vérifier que les médicaments habituellement prescrits aux patients entrants font partie du livret. Le pharmacien peut donc, en étant présent au lit du malade, faire ce travail en collaboration avec le médecin et ainsi adapter la thérapeutique en fonction du contexte clinique, des traitements associés ainsi que des modifications et adaptations qui en découlent. Le fait que la proposition de modification du traitement faite par l'interne concerne un médicament qui a été prescrit plus tôt par un autre médecin peut être un frein, et notamment s'il s'agit du traitement habituel du patient. Ce phénomène explique 50% des interventions pharmaceutiques non acceptées. La seconde moitié s'explique par des habitudes de prescription des médecins en contradiction avec les propositions de l'interne. Le changement de la prescription suite à une intervention pharmaceutique est étroitement lié à la connaissance du médicament par le prescripteur. Brudieu et al. ont montré que le médecin modifie d'autant plus facilement sa prescription lorsque celui-ci ne connaissait pas l'anomalie (88).

Ce taux d'acceptation de 93,62% est comparable, voire supérieur, à ceux retrouvés dans la littérature (64,75). Il peut être interprété comme étant le signe d'une certaine pertinence des interventions pharmaceutiques effectuées, ainsi que celui d'une bonne intégration au sein de l'équipe de soins. Kausch et al. ont mené une étude dans un service de chirurgie viscérale de l'hôpital Saint Antoine à Paris ayant notamment pour objectif de mesurer l'intégration d'un pharmacien clinicien au sein de l'équipe de soins. Le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques obtenu est de 85%. (75) Lorsque le pharmacien consacre deux demi-journées par semaine à aller dans les services de soins (médecine et chirurgie) dont la dispensation des médicaments est nominative, le taux d'acceptation obtenu par Benoît et al. est de 76%. La présence du pharmacien dans les services était répartie entre le suivi hebdomadaire des visites médicales, les transmissions quotidiennes des infirmiers et l'analyse quotidienne des ordonnances. (96) Une autre étude (67), plus proche de la nôtre dans sa méthodologie, a été menée dans un service de médecine spécialisée de vingt-six lits dans lequel un interne en pharmacie était présent à temps plein. Ses propositions de modification de traitement auprès des prescripteurs ont été

acceptées à 86%. Dans toutes ces études, les transmissions des avis pharmaceutiques ont lieu oralement. On peut noter que les taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques sont relativement élevés. Ceci vient renforcer l'idée que la communication orale et la présence régulière favorisent l'intégration des pharmaciens dans les équipes soignantes et donc l'impact potentiel de leurs actions pharmaceutiques.

A propos des actions sur le circuit du médicament, les vingt-quatre erreurs médicamenteuses relevées lors de notre étude ont mis en évidence un problème déjà bien connu dans les hôpitaux qui est l'étape de retranscription des prescriptions médicales par l'équipe infirmière sur un plan d'administration. Une erreur médicamenteuse avérée est susceptible de générer plusieurs types de dommages : une aggravation de la pathologie, une absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou non prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme ou une réaction nocive due à la prise d'un médicament (39) Ceci signifie que les conséquences sont potentiellement graves et qu'il faut par conséquent lutter contre ces erreurs afin de sécuriser le circuit du médicament et de limiter la iatrogénie.

Elles concernent 19 patients, soit 4,2% des patients hospitalisés dans le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie entre le 15 décembre 2007 et le 15 juin 2008. La prévalence de la iatrogénie médicamenteuse hospitalière est estimée entre 6 et 10% des patients hospitalisés un jour donné, ce chiffre englobant toutes les étapes du circuit du médicament. Le chiffre retrouvé ici est donc inférieur à celui communément admis et le nombre de vingt-quatre erreurs relevées au cours des six mois d'étude n'est pas élevé. Cependant, comme nous l'avons expliqué dans la méthodologie, les étapes de prescription et de dispensation ne sont pas concernées par ces résultats et les erreurs d'administration par les infirmiers, cette étape n'ayant pas été particulièrement suivie par le pharmacien, sont sous-déclarées. Il y a par conséquent certainement une sous-estimation de leur nombre ainsi qu'une représentation très probablement biaisée de leur nature.

54,2% des erreurs concernent un anti-infectieux. Or, la population étudiée est, dans la majorité des cas, immunodéprimée à cause des traitements reçus et des pathologies présentées. Ceci veut dire que les conséquences d'une erreur de posologie a potentiellement des effets plus marqués que chez des patients immunocompétents, d'autant plus si l'erreur est retrouvée tardivement.

Au vu des causes des erreurs médicamenteuses ou des risques d'erreurs détectés, il serait important de mettre en place un système permettant de limiter, voir de supprimer la retranscription des prescriptions médicales par les infirmiers. Pour cela, l'instauration de la prescription informatisée dans le service de soins est une solution adaptée et en cours de mise en place au CHU de Brest.

D'autres actions pharmaceutiques ont été menées au cours de ce travail.

Les patients hospitalisés dans le service de soins dans lequel se déroule l'étude est atteinte de cancers et a par conséquent un profil particulier. En effet, ils ont bien souvent reçu de nombreuses cures de chimiothérapies ayant affaibli leur capital veineux, jusqu'à rendre l'administration de traitements par voie intraveineuse difficile, voir impossible. De plus, certains sujets sont hospitalisés en soins palliatifs, ce qui signifie que leur prise en charge doit être la moins invasive afin de ne pas altérer leur confort en fin de vie. Administrer une thérapeutique par voie sous cutanée est alors souvent le dernier recours pour un médecin non désireux d'imposer au malade une voie veineuse centrale, comme c'est souvent le cas en gériatrie, en oncologie et en soins palliatifs. L'utilisation de la voie sous-cutanée se fait toutefois souvent hors AMM. En effet, les médicaments dont l'AMM autorise l'administration par voie sous-cutanée ne suffisent pas à traiter tous les symptômes rencontrés en soins palliatifs. C'est pourquoi les médecins se trouvent bien souvent démunis dans ces situations, les prescriptions se font souvent en fonction des habitudes et de l'expérience des médecins. Il est bien connu que l'hydratation peut être faite par voie sous-cutanée. Par contre, les connaissances sont beaucoup moins étayées concernant la nutrition ainsi que tous les principes actifs pouvant être nécessaires, voir quasiment indispensables dans le cadre des soins palliatifs ou d'un abord veineux impossible. L'interne a donc fait des recherches bibliographiques afin de répondre aux questions et aux besoins des médecins. C'est ainsi qu'a été utilisée la perfusion sous-cutanée d'acides aminés par exemple chez des sujets dénutris pour lesquels la nutrition parentérale n'était pas adaptée. De plus, cette solution de nutrition donne plus facilement l'opportunité aux patients dont l'état clinique le permet de sortir de l'hôpital. En effet, l'administration par voie sous-cutanée en général demande une surveillance moindre et simplifie le travail d'un infirmier à domicile. Un document récapitulatif des données de la littérature à ce sujet sera prochainement transmis aux prescripteurs afin de les éclairer sur ce sujet.

Certains patients, du fait de leur maladie ou d'autres facteurs, peuvent, en cours d'hospitalisation, rencontrer des difficultés pour avaler. Ceci va donc demander une adaptation du traitement des patients. Afin de conserver la qualité de vie du malade, si les paramètres d'absorption des médicaments par voie orale ne sont pas perturbés, le mieux est de la privilégier plutôt que d'administrer la totalité du traitement par voie parentérale. L'interne en pharmacie, qui a des connaissances en galénique, a alors encore un rôle à jouer afin de substituer les formes orales de type comprimés ou gélules par des solutions buvables si elles existent ou bien de déterminer si les comprimés peuvent être écrasés ou non, si les gélules peuvent être ouvertes, et de cette manière adapter les modalités de prise des médicaments.

Les actions menées par l'interne en pharmacie dans le service de soins ont également concerné le circuit du médicament, avec la résolution de problèmes d'organisation et de sécurisation de ce dernier. Il en est ressorti que la présence régulière d'un personnel de la pharmacie au sein de l'équipe soignante a grandement facilité le dialogue et a ainsi permis de mettre en lumière les dysfonctionnements quotidiens. Elle a de surcroît autorisé une plus grande facilité de mise en place des solutions adaptées aux contraintes du service avec un suivi régulier permettant une réadaptation si nécessaire. Une présence dans le service permet en effet une connaissance des conditions réelles de travail et d'organisation, ce qui facilite la résolution des problèmes détectés et de cette manière la réponse aux besoins des services de soins de manière plus appropriée et personnalisée. Le pharmacien intervient avant une erreur afin de l'éviter ou après, afin de mettre en place des dispositions destinées à prévenir tout renouvellement.

En dehors des questions d'organisation et de sécurisation du circuit du médicament, de nombreuses interrogations se posent à l'équipe soignante au quotidien. Le fait que le pharmacien soit présent dans le service de soins facilite beaucoup le contact et la communication. Cela permet notamment au pharmacien de pouvoir mettre les compétences de ses collègues au service de l'équipe de soins à chaque fois que cela est nécessaire. Les infirmiers ne savent pas toujours comment administrer un médicament, particulièrement de nouvelles molécules ou des médicaments sous ATU, ou combien de temps il se conserve,... Le pharmacien peut répondre à toutes ces questions, mais l'équipe infirmière n'aurait pas forcément eu le temps ou le réflexe de faire appel à lui s'il n'avait pas été présent au moment où la question s'est posée.

Pour compléter notre étude, une étape ultérieure pourrait être de valoriser les interventions pharmaceutiques en coûts réels économisés pour justifier le rôle du pharmacien clinicien sur un plan économique. Il importe en effet de montrer que celui-ci, intégré à l'équipe de soins, améliore la qualité de la prise en charge thérapeutique et la sécurité du patient, tout en contribuant à la maîtrise des dépenses de santé. Mais la méthodologie d'une telle étude s'avèrerait complexe, tant il est difficile de chiffrer le coût de la prévention.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'évaluer le rôle d'un pharmacien dans le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie du CHU de Brest. Le taux d'acceptation médicale des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions médicales a été comparable à celui de travaux analogues avec une cotation de leur impact clinique potentiel et une répartition par score telles qu'il est possible de conclure à une pertinence de cette activité.

Parallèlement, l'interne est également intervenue dans le déroulement et l'organisation du circuit des produits de santé, mettant en évidence que la présence du pharmacien au sein de l'unité de soins peut améliorer la sécurisation de ce circuit, notamment en favorisant la communication avec les équipes soignantes et en permettant une réponse adaptée et personnalisée aux problèmes rencontrés. Cette étude constitue donc une expérience pilote dont les conclusions nous confirment qu'il serait intéressant de poursuivre un tel partenariat.

Cette expérience a été pour moi particulièrement riche, tant sur le plan professionnel que personnel. Tout d'abord, une adaptation a été nécessaire, l'intégration s'est faite petit à petit avec prise de confiance progressive car il m'a fallu trouver une place jusqu'alors inexistante et montrer à tous ce que le pharmacien pouvait apporter dans leur pratique quotidienne. Puis, travailler ainsi en collaboration directe avec les médecins et l'équipe infirmière m'a permis de mieux comprendre les problèmes quotidiens rencontrés dans un service de soins et donc de mieux cerner la façon de mener mes missions de pharmacien. Cette expérience m'a également beaucoup apporté en termes de connaissances des pathologies et traitements rencontrés. Enfin, le contact avec les patients, bien que parfois lourd du fait des pathologies traitées, a été humainement très fort. J'ai ainsi pleinement pris conscience d'un aspect clinique qu'il est possible de donner au métier de pharmacien hospitalier, directement au lit du patient.

Aujourd'hui, il me semble que les principaux freins au développement de la pharmacie clinique en France sont la méconnaissance de cette discipline par les autres professionnels de santé, les faibles effectifs de pharmaciens hospitaliers formés et

l'étendue de leurs activités, leur formation initiale et continue encore mal adaptée pour la réalisation de ce type d'activité ainsi que le manque d'évaluation économique dans le contexte français. Par ailleurs, un autre frein, et non des moindres, est le coût des prestations pharmaceutiques. Les obstacles rencontrés proviennent également des difficultés des pharmaciens à s'affirmer comme professionnel autonome et capable d'apporter ses compétences pharmaceutiques, en collaboration avec les autres professionnels, sans compétition, mais en complétant leur activité, en offrant une vision et des interventions différentes.

Pour les années à venir, le développement de la pharmacie clinique est un véritable enjeu pour notre profession, notamment avec une réflexion à mener sur notre formation initiale et continue, mais aussi sur le financement des recrutements nécessaires pour développer cette activité. Cette démarche pourrait s'inscrire dans l'actuelle restructuration des hôpitaux par pôle de santé où la pharmacie doit savoir promouvoir et développer un lien étroit avec les pôles cliniques et, éventuellement, contractualiser avec eux cette prestation. Cela implique de pouvoir réaliser des études médico-économiques, encore peu développées en France et dont la méthodologie est particulièrement complexe, tant il est difficile (impossible ?) de chiffrer le coût de la prévention.

Pour conclure, il me paraît clair que le pharmacien hospitalier a effectivement un rôle à jouer au sein des services de soins. Cependant, il ne s'agit là que d'un aspect de la pharmacie clinique. En effet, la pratique de cette discipline n'est-elle pas plus vaste que cela ? La pharmacie clinique n'est-elle pas avant tout un état d'esprit avec lequel mener à bien l'ensemble des missions pharmaceutiques, le patient étant toujours au centre de notre pratique ?

ANNEXE 1

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

Date :

Identité patient : Nom
Prénom

Age/DDN :

Sexe : M F

Médicament 1 :

Médicament 2 :

PROBLÈME (1 choix)

1- *Non-conformité aux référentiels / Contre-indication*

- 1.1 Non-conformité au livret
- 1.2 Non-conformité aux consensus
- 1.3 Contre-indication

2- *Indication non traitée*

- 2.1 Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide
- 2.2 Médicament non prescrit après transfert
- 2.3 Absence de prophylaxie ou de prémédication
- 2.4 Médicament synergique ou correcteur à associer

3- *Sous dosage*

- 3.1 Posologie infra thérapeutique
- 3.2 Durée de traitement anormalement raccourcie

4- *Surdosage*

- 4.1 Posologie supra thérapeutique
- 4.2 Même principe actif prescrit plusieurs fois

5- *Médicament non indiqué*

- 5.1 Médicament prescrit sans indication justifiée
- 5.2 Médicament prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage
- 5.3 Redondance pharmacologique (2 principes actifs différents de même classe thérapeutique)

6- *Interaction médicamenteuse*

- 6.1 A prendre en compte
- 6.2 Précaution d'emploi
- 6.3 Association déconseillée
- 6.4 Contre-indication

7- *Effet indésirable*

8- *Voie / Administration inappropriée*

- 8.1 Autre voie plus efficace et moins coûteuse à efficacité équivalente
- 8.2 Méthode d'administration non adéquate
- 8.3 Mauvais choix de galénique
- 8.4 Libellé incomplet (absence de dosage...)
- 8.5 Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment)

9- *Traitement non reçu*

- 9.1 Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables
- 9.2 Problème d'observance

10- *Monitoring à suivre*

INTERVENTION (1 choix)

- 1- Ajout (prescription nouvelle)
- 2- Arrêt
- 3- Substitution / Echange
- 4- Choix de la voie d'administration
- 5- Suivi thérapeutique
- 6- Optimisation des modalités d'administration
- 7- Adaptation posologique

DEVENIR DE L'INTERVENTION

- Acceptée
- Non acceptée
- Non renseigné

DETAILS

ANNEXE 2

Pharmacie

**DECLARATION D'ERREUR OU RISQUE D'ERREUR
MEDICAMENTEUSE
DANS LES SERVICES DE SOINS**

(A remplir par un pharmacien)

Date de déclaration/...../.....

N° Fiche :

.....

Professionnel de santé déclarant	Fonction :

Coordonnées :	Service :
Tél :

Déclaration : Risque d'erreur Erreur potentielle évitée Erreur avérée

Renseignement sur le patient (veuillez préserver l'anonymat du patient)

Initial du patient :

Date de naissance :

Sexe : M F

UF concernée :

Pathologies traitées et facteur de risque du patient ?.....

Un autre patient est-il concerné par l'erreur médicamenteuse (par exemple dans le cas d'une confusion entre patients) ? Oui Non

NB : veuillez renseigner une fiche par patient concerné par l'erreur.

Les médicaments impliqués dans l'erreur médicamenteuse

Nom de spécialité et laboratoire :	Dosage ou Concentration	Forme	Présentation unitaire	Administration ou prise effective
			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Circonstances de survenue de l'erreur médicamenteuse :

Quand l'incident s'est-il produit ? Date :/...../..... et Heure :

Décrivez les étapes de l'incident de manière détaillée, les personnes impliquées, l'organisation de travail, les conséquences médicales ainsi que les dispositions prises après l'incident.

Quelles étapes du circuit du médicament sont concernées ?

- Prescription Transcription Transmission service -pharmacie
 Dispensation Préparation Administration Surveillance
 Autre

Où l'erreur a-t-elle été commise ?

- En consultation A domicile Pendant l'hospitalisation
 précisez le service :.....

Détection de l'erreur médicamenteuse

Quand l'erreur a-t-elle été détectée ?

- Avant administration Lors de l'administration Immédiatement après l'administration
 Une heure après Dans les 24 heures Dans les 48 heures
 Dans la semaine Dans le mois Autre.....

Comment l'erreur a-t-elle été détectée ?

- Pharmacie Service
 Analyse pharmaceutique de l'ordonnance Contrôle infirmier
 Contrôle pharmaceutique de la préparation Par le patient lui-même
 Contrôle pharmaceutiques de la dispensation du patient Signes cliniques ou biologiques
 Contrôle pharmaceutique du stock en dotation Dose(s) manquante(s)
 Retour de dose(s) non utilisée(s)

Autre,

précisez :.....

Les conséquences de l'erreur médicamenteuse

Quelles sont les conséquences pour le malade ?

- Aucune Hospitalisation Mise en jeu du pronostic vital temporaire
 Décès Autres

Vos propositions de prévention pour éviter qu'une erreur analogue ne se reproduise :

Définition de l'erreur médicamenteuse :

Par erreur médicamenteuse, on entend tout événement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient.

De tels événements peuvent s'avérer secondaires à la prescription ; la communication des ordonnances ; l'étiquetage des médicaments, leur emballage et leur dénomination ; leur préparation, leur délivrance et leur dispensation ; leur administration par un professionnel de santé ; l'informatisation et l'éducation du patient ; au suivi thérapeutique ainsi qu'aux modalités d'utilisation

Déclaration transmise le :

Par fax au 01 55 87 33 10 Signature :

e-mail : Erreur.MEDICAMENTEUSE@afssaps.sante.fr

ANNEXE 3

ANALYSE D'ORDONNANCE

DEFINITION DE LA SITUATION

✓ PATIENT

- Sexe, poids, âge
- Pathologie, motif d'hospitalisation
- Antécédents médicaux, co-morbidités
- Fonctions rénale et hépatique

✓ MEDICAMENTS

- Historique médicamenteux, traitement habituel
- Dénomination, forme, dosage, voie d'administration des médicaments prescrits
- Dose, horaires d'administration, rythme d'administration, durée du traitement

- ✓ La prescription du médecin a-t-elle été bien comprise et appliquée correctement par les infirmiers ?

ANALYSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE DE L'ORDONNANCE

- ✓ **Le traitement** est-il en accord avec les recommandations thérapeutiques, les protocoles établis dans l'établissement ou le service, avec le RCP du produit ?
- ✓ Le patient a-t-il tous les médicaments nécessaires à une prise en charge satisfaisante ?
- ✓ **La posologie** est-elle adaptée aux caractéristiques cliniques du patient, aux dosages sanguins et à la pathologie traitée ?
- ✓ **La voie** est-elle adaptée ? (Le patient peut-il avaler ? Les comprimés sont-ils écrasables ? Leur administration est-elle possible par sonde gastrique ? Une autre voie plus efficace ou moins coûteuse d'efficacité équivalente n'existe-t-elle pas ?....)
- ✓ **La durée** est-elle conforme ?
- ✓ Tous les traitements sont-ils nécessaires ?
- ✓ **Y a-t-il des redondances pharmacologiques ?** (2 principes actifs appartenant à la même classe thérapeutique ou un même principe actif prescrit sous 2 noms de spécialités différents...)
- ✓ **Y a-t-il des incompatibilités physicochimiques ?** : interactions contenant – contenu, incompatibilité physicochimique entre plusieurs médicaments injectables (risque de précipitation s'ils sont mélangés dans la même perfusion)

- ✓ **Y a-t-il des interactions médicamenteuses ?** :
 - Interactions pharmacocinétiques
 - Interactions pharmacodynamiques
 - Niveaux d'interaction différents

Pour effectuer l'étude des interactions médicamenteuses présentes dans les prescriptions, utiliser comme références le dictionnaire Vidal® (versions papier et électronique), le supplément interactions médicamenteuses du Vidal®, ainsi que le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSAPS et la base de données Thériaque®.

- ✓ **Quels sont les effets indésirables potentiels ?** Est-il nécessaire de les traiter ? Sont-ils traités ?
- ✓ **Y a-t-il une surveillance particulière** à instaurer ?

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

- ✓ Si le pharmacien constate que :
 - La sécurité (risque pharmacologique lié aux médicaments, aux interactions des produits entre eux ou à celle des produits avec le profil du malade)
 - L'efficacité (dosage, forme, voie d'administration,...)
 - Le confort (galénique inadaptée)
 - L'économie (rationalisation des dépenses de santé)

Peuvent être améliorés, il le signale au prescripteur. Le pharmacien fait une proposition ayant pour objectif une prise en charge optimale du patient. La prise en considération de cette proposition ne se fera qu'après sa soumission au prescripteur et sa validation.

Il rédige une fiche d'intervention pharmaceutique.

- ✓ Les propositions peuvent être :
 - L'ajout d'un médicament
 - L'arrêt d'un traitement
 - Lorsque l'un des médicaments prescrits ne fait pas partie du livret thérapeutique ou lorsqu'il doit être changé, le pharmacien propose une substitution au prescripteur
 - Le changement de la voie d'administration
 - La mise en place d'un suivi thérapeutique du patient
 - L'optimisation des modalités d'administration
 - L'adaptation de la posologie en fonction de divers critères.

- ✓ Il rappelle les précautions particulières à prendre lors de l'administration du médicament ou lors du traitement ou la surveillance particulière au cours d'un traitement.

NOM et Prénom : TANGUY épouse GOARIN Charlotte

TITRE DE LA THESE

LE ROLE DU PHARMACIEU AU SEIN D'UNE EQUIPE
SOIGNANTE : MISE EN PLACE ET EVALUATION D'UNE
ACTIVITE DE PHARMACIE CLINIQUE DANS LE SERVICE
D'HOSPITALISATION CONTINUE D'ONCOLOGIE ET D'HEMATOLOGIE
DU CHU DE BREST.

12 SEP. 2008

Rennes, le

Le Président de thèse :

Le Directeur de thèse :

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.

BIBLIOGRAPHIE

1. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (J.O.R.F. 5 mars 2002)
2. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47: 533-543
3. Office québécois de la langue française. Grand dictionnaire terminologique. http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp, consulté le 3 février 2008
4. Mickeal, RL, Brown TR et al. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Hosp Pharm.* 1975; 32(6): 567-574
5. Fillipi M, Mallet B et al. Le processus hospitalier de « soins pharmaceutiques » au Québec: illustration à partir d'un cas clinique. *J Pharm Clin.* 2003; 22(2): 88-94
6. Johnson JA, Bussièrès JF. Modèles d'intervention thérapeutique dans les analyses pharmacoéconomiques. *Québec Pharm.* 1996; 43: 564
7. L'exercice de la pharmacie au Québec. La nécessaire adaptation aux nouvelles réalités du XXI^e siècle. Mémoire présenté par l'ordre des pharmaciens du Québec aux membres du groupe de travail ministériel sur les professions de la santé et des relations humaines, 6 juin 2001. <http://www.opq.org>, consulté le 20 mai 2008
8. Parent M. Les soins pharmaceutiques. *Pharmactuel.* 1994; 27: 4
9. Pedersen CA, Schneider PJ et al. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital setting: Monitoring and patient education—2006. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007; 64(5): 507-520

10. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP long-range vision for the pharmacy workforce in hospitals and health systems. Ensuring the best use of medicines in hospitals and health systems.

Am J Health-Syst Pharm. 2007; 64(15): 1320-1330

11. Castle A. L'avenir de la pharmacie : une comparaison des modèles français et américain.

Honors program at the University of Rhode Island. 2007

12. Bussières JF, Roy P et al. Profil de la pratique pharmaceutique de la France et du Québec et perspective d'échange.

Pharmactuel. 2002; 35(1): 30-38

13. Cotter SM, Barber ND et al. Survey of clinical pharmacy services in United Kingdom National Health Service hospitals.

Am J Hosp Pharm. 1994; 51: 2676-2684

14. Calvert RT. Clinical pharmacy – a hospital perspective.

Br J Clin Pharmacol. 1999; 47: 231-238

15. Hobson RJ, Sewell GJ. Supplementary prescribing by pharmacists in England.

Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63: 244-253

16. Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients : réalisations à l'étranger et possibilités en Belgique.

Louvain Méd. 2003; 122: 127-139

17. Ampe E, Spinewine A et al. La pharmacie clinique : un développement récent de l'activité des pharmaciens pour une prise en charge optimisée des patients d'un point de vue médicamenteux.

Louvain Méd. 2006; 125: 275-290

18. EAHP survey of hospital-based pharmaceutical services in Europe –2005

19. SFPC présentation générale.

<http://www.adiph.org/sfpc/presentation.html>, consulté le 15 novembre 2007

20. Jaouen A, Certain A et al. Bilan des activités d'information et d'éducation thérapeutique à l'hôpital : application à la description de la place du pharmacien dans une consultation d'observance.

J Pharm Clin. 2006; 25(3): 160-169

21. Monfort P, Henn S et al. Evolution des dispensations d'antirétroviraux, conseil pharmaceutique et satisfaction des patients dans un centre hospitalier universitaire.

J Pharm Clin. 2000; 19(4): 303-314

22. Guerrault MN. Conception et réalisation d'une consultation d'observance pharmaceutique pour les patients VIH au sein d'un service clinique de maladies infectieuses.

Th D Pharm, Paris 5; 1995

23. Labrosse H, Vantard N et al. Pharmacie hospitalière. Consultation de pharmacie et niveau de connaissance des patients hospitalisés traités par médicaments AVK.

Ann Pharm Fr. 2006; 64(5): 344-349

24. Leger S, Allenet B et al. Anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. Description du programme Educ'avk.

J Mal Vasc. 2004; 29(3): 145-151

25. Chambon O, Cottraux J et al. Le module « éducation au traitement neuroleptique » de R.P. Liberman: présentation.

Actual Psychiatr. 1989; 7: 86-93

26. Faber M, Vogel M et al. Amélioration de l'observance médicamenteuse des patients psychotiques chroniques ambulatoires.

J Pharm Clin. 1998; 17(1): 40-43

27. Perol D, Toutenu P et al. L'éducation thérapeutique en cancérologie : vers une reconnaissance des compétences du patient.

Bull Cancer. 2007; 94(3): 267-274

28. Dole EJ, Murawski MM. Reimbursement for clinical services provided by pharmacists: What are we doing wrong?

Am J Health-Syst Pharm. 2007; 64: 104-106

29. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L.595-1 du code de la santé publique (J.O.R.F 1er avril 1999)

30. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) (JORF 30 décembre 2000)

31. Bright JM, Tenni PC. The clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services.

Aust J Hosp Pharm. 2000; 30: 10-5

32. Circulaire n°2186 du 30 juin 1976 relative aux demandes d'examens biologiques et de dépenses pharmaceutiques dans les établissements de soins publics

33. Rämme Bremberg E. An evaluation of pharmacist contribution to an oncology ward in Sweden hospital.

J Oncol Pharm Practice. 2006; 12(2): 75-81

34. AFSSAPS. Traitement anticoagulant par les antivitamines K (AVK). Améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK.

La iatrogénie médicamenteuse. Janvier 2001

-
- 35.** Garros B. Conférence nationale de santé 1998. Rapport du HCSP. Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre la iatrogénie.
- 36.** Décret n°278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de santé publique (2ème partie : Décrets en Conseil d'État) (J.O.R.F. 14 mars 1995)
- 37.** Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de santé publique (2ème partie : Décrets en Conseil d'État) (J.O.R.F. 31 janvier 2004)
- 38.** Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (J.O.R.F. 26 mai 2005)
- 39.** Schmitt E, Antier D, et al. SFPC. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1ère édition. 12 janvier 2006
- 40.** AFSSAPS Guichet erreurs médicamenteuses : présentation et bilan depuis la mise en place. Mai 2008
- 41.** DGS/Groupe Technique National de Définition des Objectifs de l'INSERM. Mise à jour 26/09/03
- 42.** Imbs JL, Pouyane P et al. Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. Therapie. 1999; 54 : 21-27
- 43.** Queneau P, Chabot JM et al. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. Bull Acad Natl Med. 1992; 176(4): 511-529
- 44.** Michel P, Quenon JL et al. L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. Les enseignements d'une étude pilote dans la région Aquitaine. DRESS. Etudes et résultats. 2003; 219: 1-8

-
- 45.** Pouyanne P, Haramburu F et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions :cross sectionnl incidence study. French pharmacovigilance centres. BMJ. 2000; 320(7241) :1036
- 46.** Conférence nationale de santé. Rapport 98 Paris : ministère délégué à la Santé. Juin 1998
- 47.** OPC. Fiche thématique. Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. Manuel d'accréditation version 1 ; n°36 manuel d'accréditation version 2.HAS/DACEPP/Service de l'accréditation/2005
- 48.** Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (J.O.R.F. 26 août 2005)
- 49.** Avant-projet de loi de financement de la Sécurité sociale. Retour en force de la maîtrise comptable. Le Quotidien du médecin. 2008; 8415: 3
- 50.** Ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme hospitalière et précisée par le décret n°97-311 du 7 avril 1997 (J.O.R.F. 25 avril 1996)
- 51.** Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (J.O.R.F. 17 août 2004)
- 52.** Canales PL, Dorson PG et al. Outcomes assessment of clinical pharmacy services in a psychiatric inpatient setting. Am J Health Syst Pharm. 2001; 58(14): 1309-1316
- 53.** Gattis WA, Hasselblad DJ et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. Arch Intern Med. 1999; 159(16): 1939-1945

54. Kane SL, Weber RJ et al. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes.

Intensive care Med. 2003; 29(5): 691-698

55. Bond CA, Raehl CL et al. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States Hospitals.

Pharmacotherapy. 2002; 22(2): 134-147

56. Folli HL, Poole RL et al. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals.

Pediatrics. 1987; 79(5): 718-722

57. Bjornson DC, Hiner WO et al. Effect of pharmacists on health care outcomes in hospitalized patients.

Am J Hosp Pharm. 1993; 50(9): 1875-1884

58. McMullin ST, Hennefent DJ et al. A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacists initiated interventions.

Arch Intern Med. 1999; 159(19): 2306-2309

59. Bond CA, Raehl CL et al. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals.

Pharmacotherapy. 2000; 20(6): 609-621

60. Krupicka MI, Bratton SL et al. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit.

Crit Care Med. 2002; 30(4): 919-921

61. Schumock GT, Butler MG et al. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000.

Pharmacotherapy. 2003; 23(1): 113-132

-
- 62.** Kucukarslan SN, Peters M et al. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units.
Arch Intern Med. 2003; 163: 2014-2018
- 63.** Leape LL, Cullen DJ et al. Pharmacists' participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit.
JAMA. 1999; 282: 267-270
- 64.** Bedouch P, Allenet B et al. Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins.
Thérapie. 2005; 60(5): 115-122
- 65.** Brudieu E, Grain F et al. Analyse des erreurs de prescription et de l'activité de pharmacie clinique dans une unité de soins informatisée.
J Pharm Clin. 1999; 18(1): 56-57
- 66.** Meneglier et al. Validation informatique des prescriptions. Communication affichée.
12^{ème} Congrès SFPC ; 1-2 février 2006
- 67.** Guignon AM, Grain F et al. Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée.
J Pharm Clin. 2001; 20(2): 118-123
- 68.** Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals.
Pharmacotherapy. 2006; 26(6): 735-747
- 69.** Bond CA, Raehl CL et al. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing and hospital mortality rates.
Pharmacotherapy. 2007; 27(4): 481-493

70. Kaboli J, Hoth AB et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care. A systematic review.

Arch Intern Med. 2006; 166: 955-964

71. Shah S, Dowell J et al. Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting.

Ann Pharmacother. 2006; 40: 1527-1533

72. Caselnova DA, Dzierba SH et al. Implementing clinical pharmacy services in an outpatient oncology clinic.

Am J Hosp Pharm. 1985; 42: 1348-1352

73. Pon D. Service plans and clinical interventions targeted by the oncology pharmacist. Pharm Pract Manage Q. 1996; 16(1): 18-30

74. Jaehde U, Liekweg A et al. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy.

Pharm World Sci. 2008; 30(2): 161-168

75. Kausch C, Tan Sean P et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive.

J Pharm Clin. 2005; 24: 90-97

76. Dennis H. Honda. Role of the clinical pharmacist in oncol care.

Front Radiat Ther Oncol. 1981; 15: 157-161

77. Board of Pharmaceutical Specialities. Retrieved from Board of Pharmaceutical Specialities. <http://www.bpsweb.org>, consulté le 13 juillet 2008

78. Canadian association for Pharmacy in Oncology. Standards of practice for oncology pharmacy in Canada. Canadian association for Pharmacy in Oncology (CaPhO).

Version 1, Octobre 2004

-
- 79.** Juste M, Herment N. Les pratiques professionnelles. Dossier : L'analyse d'ordonnance. Dialog Hopital. 2008; 7: 4-7
- 80.** Société Française de Pharmacie Clinique. Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique. 2006
<http://sfpc.adiph.asso.fr/admin/>, consulté le 5 janvier 2008
- 81.** Conort O, Bedouch P et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique.
J Pharm Clin. 2004; 23: 141-147
- 82.** Allenet B, Bedouch P et al. Validation of an instrument for the documentation of pharmacists' interventions.
Pharm World Sci. 2006; 28(4): 181-188
- 83.** Bedouch P, Charpiat B et al. Site internet de la Société française de Pharmacie Clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques: finalités, mode d'emploi et perspectives.
J Pharm Clin. 2007; 26(1): 40-44
- 84.** Chedru V, Juste M et al. Évaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques.
J Pharm Clin. 1997; 16(4): 254-258
- 85.** Guignon AM, Grain F et al. Assessment of the clinical impact of pharmacists' recommandations in a medical care unit.
J Pharm Clin. 2001; 20: 118-123
- 86.** Bayliff CD, Einarson TR et al. Physician assessment of pharmacists' interventions: a method of estimating cost avoidance and determining quality assurance.
Can J Hosp Pharm. 1990; 43: 167-171

87. Hatoum HT, Hutchinson RA et al. Physicians' review of significant interventions by clinical pharmacists in inpatient care.

Drug Intell Clin Pharm. 1988; 22: 980-982

88. Brudieu E, Grain F et al. Analyse pharmaceutique dans le cadre de la prescription informatisée.

J Pharm Clin. 1999; 18(3): 227-232

89. Tessier A, Bedouch P et al. Activité de pharmacie clinique dans les unités de soins : évaluation de l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs.

12^{ème} Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique. Bordeaux, 1-2 février 2006

90. Hatoum HT, Hutchinson RA, et al. Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: inpatient care and cost reduction.

Drug Intell Clin Pharm. 1988 ; 22: 252-259

91. Noirez N, Protas B et al. Conseil pharmaceutique aux patients ambulatoires à l'hôpital.

J Pharm Clin. 1998; 17(3): 160-168

92. Bourlon S, Baronnet A et al. Evaluation des erreurs médicamenteuses dans une unité de soins pédiatriques. J Pharm Clin. 2006; 25(1): 23-31

93. Charpiat B, Macchi M et al. Mesure de la performance d'internes en pharmacie : application à l'analyse des prescriptions et au bon usage du médicament.

J Pharm Clin. 2003; 22(4): 215-220

94. Nester TM, Hale LS et al. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety.

Am J Health-Syst Pharm. 2002; 59: 2221-2225

-
- 95.** Halon J, Weinberg M et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy.
American journal of medicine. 1996; 110: 428-437
- 96.** Benoit P, Mangerel K et al. Evaluation des moyens mis en oeuvre et acceptation d'une présence pharmaceutique dans les services de soins.
J Pharm Clin. 2007; 26(2): 83-90
- 97.** Malone DC, Lee TA et al. Assessment of potential drug-drug interactions with a prescription claims database.
Am J Health-Syst Pharm. 2005; 62: 1983-1991
- 98.** Puckett WH Jr, Visconti JA et al. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital.
Am J Hosp Pharm. 1971; 28:247-253
- 99.** Peng CC, Glassman PA Et al. Retrospective drug utilization review :incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population.
J Manag Care Pharm. 2003; 9: 513-522
- 100.** Glintborg B, Andersen SE et al. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients—frequent but mostly clinically insignificant.
Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61: 675-681
- 101** Weideman RA, Bernstein IH et al. Pharmacist recognition of potential drug interactions.
Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56: 1524-1529
- 102.** Rupp MT. Value of community pharmacists' interventions to correct prescribing errors.
Ann Pharmacother. 1992; 26(12): 1580-1584

103. Lobas NH, Lepinski PW, et al. Effects of pharmaceutical care on medication cost and quality of patient care in an ambulatory-care clinic.

Am J Hosp Pharm. 1992; 49: 1681-1688

104. Zamparruti P, Nicolle I et al. Analyse de prescription: 2. Résultats obtenus dans un service de gériatrie.

Pharm Hosp Fr. 1997; 119: 12-16

RÉSUMÉ

La pharmacie clinique a pour but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision d'utilisation des traitements des patients. C'est dans un contexte de forte iatrogénie médicamenteuse, de sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux et de maîtrise des dépenses de santé que tente de se développer la pharmacie clinique en France.

Une étude a été menée dans le service d'hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie du CHU de Brest. Pour cela, une interne a intégré cette unité de soins, à temps partiel, afin de suivre les visites médicales et de créer un partenariat avec l'équipe infirmière. L'objectif principal de cette étude était de réaliser l'analyse descriptive des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions et d'en évaluer la pertinence. L'objectif secondaire visait à mesurer l'impact de la présence d'un pharmacien sur l'amélioration et la sécurisation des produits de santé.

Le taux d'acceptation médicale des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions médicales a été comparable à celui de travaux analogues avec une cotation de leur impact clinique potentiel et une répartition par score telles qu'il est possible de conclure à une pertinence de cette activité. Parallèlement, il a été mis en évidence que la présence du pharmacien au sein de l'unité de soins peut améliorer la sécurisation de ce circuit.