Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2016 **Thèse n°**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 23 septembre 2016 à POITIERS
par Mademoiselle Fanny DURAND

Optimisation d'une démarche d'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses en établissements de santé

Composition du jury :

Président :
Monsieur Antoine DUPUIS, pharmacien, Maître de Conférences Universitaires et Praticien Hospitalier du CHU de Poitiers

Membres :
- Monsieur Mathieu BAY, pharmacien, Praticien Hospitalier du CHU de Poitiers
- Monsieur Cédric LANDRON, médecin, Praticien Hospitalier du CHU de Poitiers
- Monsieur Rémi VARIN, pharmacien, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier du CHU de Rouen
- Monsieur François ROULLET-RENOLEAU, Pharmacien Assistant Spécialiste, CH de Cognac

Directeur de thèse :
Madame Pauline LAZARO, pharmacien, Praticien Hospitalier du CHU de Poitiers

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie **(surnombre jusqu'en 08/2016)**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(en détachement)**
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie **(jusqu'au 31/10/2015)**
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs
CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
COUET William, Pharmacie Clinique
FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
IMBERT Christine, Parasitologie
MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
OLIVIER Jean Christophe, Galénique
PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
SARROUILHE Denis, Physiologie
SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences
BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
BARRIER Laurence, Biochimie
BODET Charles, Bactériologie
BON Delphine, Biophysique
BRILLAULT Julien, Pharmacologie
CHARVET Caroline, Physiologie
DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
DEJEAN Catherine, Pharmacologie
DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
GRIGNON Claire, PH
HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
INGRAND Sabrina, Toxicologie
MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
PAIN Stéphanie, Toxicologie
RAGOT Stéphanie, Santé Publique
RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé
DELOFFRE Clément, Pharmacien
HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré
DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais
JORDAN Steven

Poste d'ATER
COSTA Damien

Poste de Moniteur
VERITE Julie

REMERCIEMENTS

A Monsieur Antoine Dupuis, Maître de Conférences Universitaires et Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour la richesse de vos réflexions et de vos idées. Merci de m'avoir orientée vers ce sujet de thèse, et plus généralement vers la pharmacie clinique. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus respectueux.

A Madame Pauline Lazaro, Praticien Hospitalier à la pharmacie du CHU de Poitiers,

Pour avoir dirigé cette thèse en collaboration avec Antoine. Je te suis reconnaissante de m'avoir encadrée lors de ce travail. Merci pour tes conseils et ta gentillesse lors de ces derniers mois, mais également depuis le début de mon internat.

A Monsieur Rémi Varin, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Rouen,

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Votre expertise et votre dynamisme dans le domaine de la pharmacie clinique sont un exemple pour moi. Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus respectueux.

A Monsieur Mathieu Bay, Praticien Hospitalier à la pharmacie du CHU de Poitiers,

Pour m'avoir suggérer ce sujet de thèse et pour avoir accepté la participation à ce jury. Merci pour toutes les connaissances apportées durant mon internat, en particulier pendant mon dernier semestre.

A Cédric Landron, Praticien Hospitalier dans le service de maladies infectieuses du CHU de Poitiers,

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Il nous a paru important qu'un médecin puisse juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A Monsieur François Roullet-Renoleau, Pharmacien Assistant Spécialiste au CH de Cognac,

Pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Il nous a paru important qu'un membre du jury représente les centres hospitaliers généraux. Recevez ma sincère et respectueuse considération.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

A tous les pharmaciens du CHU de Poitiers,

Pour m'avoir accueillie dans leur service au cours de ces quatre années. Merci de m'avoir permis de conduire à bien ma formation au sein d'une équipe agréable.

Aux préparateurs en pharmacie du CHU de Poitiers,

Votre gentillesse a rendu ma formation d'autant plus agréable.

A toute l'équipe du CH de Châtellerault,

Pour m'avoir accueillie durant 6 mois. Merci de m'avoir fait découvrir la pharmacie hospitalière dans un autre centre hospitalier.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à cette thèse,

En particulier aux externes qui ont participé à l'évaluation des outils : Mélody, Léa, Lucile, Jeanne, Hugo, Geoffrey, et Clément, un grand merci.

A tous les internes que j'ai rencontrés pendant ces quatre années,

Merci pour toutes ces belles années d'internat partagées. En particulier, Julie, Elise, Karen, Guillaume et Angélique, mes co-internes de première année avec lesquels j'ai découvert le monde de l'internat. Lauranne, je n'oublierai jamais tous les bons moments qu'on a passé ensemble.
Astrid, Delphine, Cécile, Vivien, Guillaume, JB, Alexandre, Barbara, Eric, Julie, Steeve, et Camille, merci pour vos encouragements au cours des derniers mois.

A mes amies de fac,

Emilie, Céline, Angeline, Anne-Laure. Merci pour votre soutien dans les moments difficiles et pour tous les bons moments passés ensemble à Toulouse.

A ma famille et à mes proches,

Merci pour vos encouragements et votre soutien depuis que j'ai quitté Cahors.
Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mes études.
Merci de m'avoir supporté pendant ces multiples années de concours et d'examens et pendant la rédaction de cette thèse.
Après mes études, je rends un hommage chargé d'émotion et de reconnaissance à chacun de vous. Recevez ce mémoire en guise de remerciements et témoignage de mon amour.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 9

LISTES DES ILLUSTRATIONS 11

LISTES DES TABLEAUX 12

INTRODUCTION 13

PARTIE 1 : PHARMACIE CLINIQUE ET ANALYSE PHARMACEUTIQUE 15

A/ Généralités 16
1. Définitions 16
2. Contexte réglementaire 17
3. Objectifs de la pharmacie clinique 18
3.1. Prévenir la iatrogénie médicamenteuse 18
3.1.1. Définitions 18
3.1.2. Enquête ENEIS (8) : Enquêtes Nationales sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins 19
3.1.3. Erreurs de prescription 19
3.2. Optimiser les traitements médicamenteux 20

B/ Mise en œuvre de l'analyse pharmaceutique des prescriptions 22
1. En France 22
2. Au Royaume-Uni 25
3. Aux Etats-Unis 27
4. Au Canada 28

C/ Points faibles des pratiques d'analyses pharmaceutiques actuelles 32
1. Pertinence des interventions pharmaceutiques 32
2. Taux d'acception des interventions pharmaceutiques 32
3. Hétérogénéité des pratiques 33

D/ Stratégies de mise en œuvre de la pharmacie clinique 34
1. Médicaments à risque et patients à risque 34
2. Sélection des ordonnances et priorisation des activités de pharmacie clinique 35
2.1. Identification des prescriptions les plus à risque 35
2.2. Identification des unités de soins les plus à risque 36
3. Scores de risque 36
3.1. Score MRCI 36
3.2. Modèle PRISMOR 37
4. L'outil PIM-Check® 37

PARTIE 2 : METHODE D'OPTIMISATION DE L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE 39

A/ Stratégie du CHU de Poitiers 40
1. Contexte local 40
2. Notre démarche 40

B/ Méthodologie d'investigation d'une SiPI 43
1. Etape 1 : Constitution d'un groupe de travail 43
2. Etape 2 : Recherches bibliographiques 44
3. Etape 3 : Elaboration de la grille de recueil 45

4. Etape 4 : Briefing des investigateurs 46
5. Etape 5 : Recueil et analyse des données 47
6. Etape 6 : Débriefing de l'investigation et création de l'outil 48
7. Etape 7 : Formation à l'utilisation de l'outil 49
8. Etape 8 : Evaluation de l'outil 50

C/ Mise en application de la méthode 51
1. Exemple d'investigation d'une SiPI du critère « patient » : insuffisance rénale 51
2. Exemple d'investigation d'une SiPI du critère « médicament » : nutrition parentérale industrielle 58
3. Exemple d'investigation d'une SiPI du critère « stratégie thérapeutique » : infection urinaire 65

D/ Création du référentiel 73

PARTIE 3 : DISCUSSIONS 74

A/ Points forts de la méthode 75

B/ Limites de la méthode 76

C/ Discussions sur la démarche d'analyse pharmaceutique 77

D/ Perspectives 79
1. Informatisation du référentiel 79
2. Evaluation de la démarche d'analyse pharmaceutique 79

E/ Transposition de la méthode dans d'autres établissements de santé 81

CONCLUSION 82

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 83

ANNEXES 87

RESUME - MOTS CLES 102

SERMENT DE GALIEN 103

LISTE DES ABREVIATIONS

ADME	Absorption Distribution Métabolisme Elimination
AHU	Année Hospitalo-Universitaire
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANDEM	Agence Nationale du Développement et d'Evaluation Médicale
ANEPC	Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APC	Action de Pharmacie Clinique
ATB	Antibiotique
ATC	classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
AVK	Antivitamine K
BLSE	Béta-Lactamase à Spectre Elargi
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
BU	Bandelette Urinaire
CBU	Contrat de Bon Usage
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
Cl créat	Clairance de la créatinine
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
COMEDIMS	Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CSP	Code de la Santé Publique
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DMS	Durée Moyenne de Séjour
DPC	Développement Professionnel Continu
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
EI	Effets indésirables
EIG	Evènement Indésirable Grave
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ENEIS	Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire

ICAR	Information Conseil Adaptation Rénale
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalised Ratio
IP	Intervention Pharmaceutique
IR	Insuffisance Rénale
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
ISMP	Institute for Safe Medication Practices
IU	Infection Urinaire
IUAS	Infection Urinaire Associée aux Soins
IV	Intraveineux
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRCI	Medication Regimen Complexity Index
NHS	National Health System
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over The Counter
PaO_2	Pression Artérielle en O_2
PDCA	Plan Do Check Act
PEC	Prise En Charge
PECM	Prise En Charge Médicamenteuse
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRISMOR	Model Predicting Significant Medication Errors
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PLM	Problème Lié au Médicament
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SiPI	Situation Potentiellement Iatrogène
SNC	Système Nerveux Central
SOAP	Subjective data, Objective data, Assessment, Plan
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SpO_2	Saturation de l'hémoglobine en O_2
UTI	Urinary Tract Infection

LISTES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Algorithme de validation de l'ordonnance (1) 23
Figure 2. Check-list for Medication Review by pharmacists (18) 30
Figure 3. Constitution d'un groupe de travail (Mode opératoire n°1) 43
Figure 4. Recherches bibliographiques (Mode opératoire n°2) 44
Figure 5. Elaboration de la grille de recueil (Mode opératoire n°3) 45
Figure 6. Briefing des investigateurs (Mode opératoire n°4) 46
Figure 7. Recueil et analyse des données (Mode opératoire n°5) 47
Figure 8. Débriefing de l'investigation et création de l'outil (Mode opératoire n°6) 48
Figure 9. Formation à l'utilisation de l'outil (Mode opératoire n°7) 49
Figure 10. Evaluation de l'outil (Mode opératoire n°8) 50
Figure 11. Fréquence de prescription des molécules nécessitant une adaptation posologique en cas d'IR 53
Figure 12. Fréquence de prescription des nutritions parentérales 59
Figure 13. Molécules les plus fréquemment administrées en Y des nutritions parentérales 60
Figure 14. Patients inclus lors de l'investigation de la SiPI "infections urinaires" 66
Figure 15. Germes responsables d'infections urinaires retrouvés lors de l'investigation 67
Figure 16. Evolution de la formation à l'utilisation de l'outil (Mode opératoire n°7 - nouvelle version) 76
Figure 17. Schéma de l'étude d'évaluation du référentiel 80

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs B (patient insuffisant rénal) 55
Tableau 2. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs B (patient insuffisant rénal) 56
Tableau 3. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs A2 (patient insuffisant rénal) 56
Tableau 4. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs A2 (patient insuffisant rénal) 57
Tableau 5. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs B (nutrition parentérale) 62
Tableau 6. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs B (nutrition parentérale) 63
Tableau 7. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs A2 (nutrition parentérale) 63
Tableau 8. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs A2 (nutrition parentérale) 64
Tableau 9. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs B (infection urinaire) 69
Tableau 10. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs B (infection urinaire) 70
Tableau 11. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs A2 (infection urinaire) 70
Tableau 12. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs A2 (infection urinaire) 71

INTRODUCTION

La pharmacie clinique est l'un des piliers de la pharmacie hospitalière, autant par la responsabilité d'une dispensation optimale et sécurisée des traitements prescrits auprès des patients, que par la valeur ajoutée dans la gestion des risques liés au circuit du médicament. Ce concept d'assurance qualité endossé par la pharmacie clinique devient un atout et un enjeu majeur pour son développement, tant pour la prise en charge globale du patient, que pour l'équilibre financier de l'hôpital.
Parmi les activités qui composent la pharmacie clinique, l'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses incarne le "cœur de métier" du pharmacien. Elle a pour objectifs majeurs de réduire la iatrogénie médicamenteuse et d'optimiser les traitements médicamenteux des patients.

Depuis quelques années, les missions du pharmacien hospitalier prennent de l'ampleur et se multiplient, c'est pourquoi, il devient nécessaire aujourd'hui d'optimiser le temps pharmaceutique.

Si l'informatisation des dossiers médicaux et des prescriptions a permis une évolution des prestations de pharmacie clinique grâce notamment, à un meilleur accès aux données du patient, elle a engendré une augmentation importante de la charge de travail pour le pharmacien. Le déploiement de la prescription informatisée, imposé par le Contrat de Bon Usage, pose la question de l'organisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions par le pharmacien. Dans un contexte d'effectifs pharmaceutiques restreints, les établissements de santé s'interrogent sur la stratégie à adopter concernant l'analyse pharmaceutique : réaliser une analyse pharmaceutique succincte pour tous les patients hospitalisés, mettre en œuvre une analyse pharmaceutique plus approfondie pour certains patients seulement, ou mieux encore, proposer une analyse pharmaceutique approfondie pour tous les patients.

C'est dans ce contexte que le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers a souhaité définir sa stratégie de mise en œuvre de la pharmacie clinique avec pour objectif l'optimisation de l'analyse pharmaceutique, au regard du nombre limité de pharmaciens hospitaliers.

Le but de ce travail de thèse a donc été de définir une méthode d'optimisation qualitative et quantitative de l'analyse pharmaceutique des prescriptions, avec l'objectif d'optimiser le temps affecté à cette activité, tout en maintenant les niveaux d'exigence et de pertinence, chers à notre profession.

La thèse est structurée en trois parties :

- Les généralités concernant la pharmacie clinique et l'analyse pharmaceutique,
- La description de la méthodologie d'optimisation de l'analyse pharmaceutique, illustrée par des travaux réalisés selon cette méthode,
- Une discussion, présentant les perspectives et la transposition de la méthode dans d'autres établissements de santé.

PARTIE 1 : PHARMACIE CLINIQUE ET ANALYSE PHARMACEUTIQUE

A/ Généralités

1. Définitions

La pharmacie clinique. La pharmacie clinique peut se définir comme l'exercice de la pharmacie au lit du patient. D'après Ch. Walton, c'est "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."(1)

Les objectifs de la pharmacie clinique sont :

- La prévention de l'iatrogénèse et des erreurs médicamenteuses, visant à éviter des incidents et accidents iatrogènes médicamenteux,
- L'optimisation des thérapeutiques, avec un rapport bénéfice/risque optimal de la stratégie, et un meilleur rapport coût/résultats.

Le pharmacien clinicien doit tenir compte à la fois des propriétés pharmacologiques des médicaments et de la physiopathologie du patient. Il a pour mission de dispenser le médicament au malade, à partir d'une ordonnance et de sécuriser le circuit du médicament. Il intervient en coordination avec le corps médical et le corps infirmier : le médecin établit le diagnostic et prescrit le traitement médicamenteux, l'infirmier réalise les soins et administre les médicaments aux malades. Le pharmacien clinicien est, quant à lui, chargé de :

- Sécuriser le circuit du médicament : commande, livraison, stockage des médicaments
- Réaliser une conciliation médicamenteuse du patient en faisant un recueil de l'historique médicamenteux
- Effectuer l'analyse pharmaceutique des ordonnances : vérifier que la prescription respecte les référentiels scientifiques établis (AMM, conférences de consensus, recommandations de l'HAS), vérifier l'absence de contre-indication, et d'interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies, rythmes et voies d'administration, surveiller les effets indésirables, proposer des plans de prises des médicaments, vérifier l'absence d'incompatibilités physico-chimiques des médicaments injectables, s'assurer de la surveillance biologique d'un traitement médicamenteux
- Optimiser la thérapeutique sur les rapports bénéfices/risques et coût/efficacité
- Expliquer les modalités d'administration des médicaments
- Contribuer à l'adhésion du patient à son traitement
- Conseiller et éduquer le patient
- Participer à la rédaction des protocoles thérapeutiques médicamenteux

- Diffuser l'information sur les nouveautés thérapeutiques.

A travers ses missions, le pharmacien clinicien doit mettre sa culture pharmaceutique au service de la sécurisation et de l'optimisation de la thérapeutique du patient.

L'analyse pharmaceutique. L'analyse pharmaceutique d'une ordonnance, aussi appelée validation pharmaceutique, est l'une des missions du pharmacien clinicien. C'est l'acte permettant de vérifier que l'ordonnance est conforme à un certain nombre d'éléments réglementaires, scientifiques et techniques, et qu'elle est adaptée au patient. Cet exercice apporte une sécurité complémentaire au patient et garantit au médecin que son acte de prescription a été validé, après que les risques aient été évalués au regard des bénéfices.

Si la pharmacie clinique a vu le jour Outre-Atlantique dans les années 1960, sa mise en œuvre reste récente et hétérogène en France.

2. Contexte réglementaire

L'acte de dispensation du médicament. Le pharmacien, doit assurer l'acte de dispensation du médicament dans son intégralité. L'article R-4235-48 du Code de la Santé Publique (CSP)(2) et l'arrêté du 6 avril 2011(3) définissent cet acte en trois étapes : le pharmacien doit procéder à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, à la préparation éventuelle des doses à administrer, et à la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à dispenser un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient.

Le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale (CSS). Le décret du 24 août 2005 relatif au Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale(4) indique que l'exercice pharmaceutique se déplace dans les unités de soins, aux côtés des médecins et infirmiers pour garantir la bonne prise en charge et la sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles.

La loi santé 2016. La loi de santé 2016 proposait de faire apparaître la pharmacie clinique dans les missions du pharmacien hospitalier, avec le projet de modification de l'article L.5126-1 du CSP(5) : "La pharmacie à usage intérieur est chargée ... de mener toute action de pharmacie clinique concourant à l'amélioration de l'efficacité, et de la sécurité de l'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux."

3. Objectifs de la pharmacie clinique

3.1. Prévenir la iatrogénie médicamenteuse

3.1.1. Définitions

La iatrogénie médicamenteuse a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1969 comme "toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic ou de traitement". Elle peut être inévitable ou évitable.

Les évènements iatrogènes inévitables. Les évènements iatrogènes inévitables correspondent aux effets indésirables des médicaments. Ils sont définis dans le code de la santé publique par une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic, le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou lorsque cette réaction résulte d'un mésusage du médicament. Il peut être qualifié de "grave" lorsqu'il est létal ou susceptible de mettre la vie en danger, lorsqu'il entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable, lorsqu'il provoque ou prolonge une hospitalisation, ou lorsqu'il se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale (6).

Les évènements iatrogènes évitables. Les évènements iatrogènes évitables correspondent aux erreurs médicamenteuses. Une erreur médicamenteuse est définie par le code de la santé publique comme une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration (6). Selon la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), une 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 (7). Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à toutes les étapes du circuit du médicament : stockage, prescription, analyse pharmaceutique, dispensation, préparation, administration, suivi thérapeutique.

3.1.2. Enquête ENEIS (8) : Enquêtes Nationales sur les Evénements Indésirables graves associés aux Soins

L'objectif de cette enquête était d'estimer la fréquence et la part d'évitabilité des évènements indésirables graves (EIG) dans les établissements de santé. L'étude a été réalisée à deux reprises (2004 et 2009), et les résultats ont été comparés.

Cette étude a comptabilisé 374 EIG en 2009 dont 214 survenus au cours de l'hospitalisation et 160 entraînant une hospitalisation. Parmi les 214 EIG survenus en cours d'hospitalisation, 87 étaient évitables, et 8 ont entraîné le décès du patient. Si on s'intéresse aux EIG liés aux produits de santé, on observe que 83 EIG sont liés à un produit de santé (médicaments ou dispositifs médicaux) dont 41 étaient évitables. Parmi les 56 EIG liés à un médicament, 24 étaient évitables, soit 43%. Pour 35 à 39% des erreurs évitables, il s'agit d'une erreur de prescription : erreur de dose, de médicament, de posologie, de concentration, de forme galénique, prescription incomplète.

Cette étude a aussi montré que 1.6% des séjours sont dus à des EIG évitables associés à des produits de santé et notamment aux médicaments (1.3% des admissions).

3.1.3. Erreurs de prescription

L'analyse pharmaceutique intervient dans la continuité de la prescription. L'un de ses objectifs est de détecter les potentielles erreurs de prescription.

En 2005, S. Vernardet et al. ont réalisé un bilan des interventions pharmaceutiques (IP) survenues en cinq ans dans un CHU. 10.5% des prescriptions ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique. Parmi les 1438 interventions réalisées, 30.9% concernaient une interaction médicamenteuse, 20.2% un changement de dose (notamment en cas d'insuffisance rénale), 13.8% une proposition de relais de la voie injectable par la voie orale et 4.1% une incompatibilité physico-chimique entre deux médicaments injectables (9).

P. Bedouch et al, ont étudié sur trois ans, les interventions pharmaceutiques réalisées dans les hôpitaux français via le site Act-IP (10). Sur les 34 552 IP enregistrées, 25% consistaient en un ajustement de dose, 20% à un arrêt du médicament et 19% à un changement de traitement. Les classes médicamenteuses les plus impliquées dans les IP sont les médicaments du système nerveux central (SNC), les anti-infectieux et les médicaments du système cardiovasculaire (11).

3.2. Optimiser les traitements médicamenteux

Un traitement médicamenteux optimal pourrait être défini comme un traitement efficace et bien toléré. Pour cela, il doit être prescrit aux posologies optimales, administré dans les meilleures conditions, ne pas faire l'objet d'interactions médicamenteuses, ni d'une contre-indication, et ne pas engendrer d'effets indésirables. L'optimisation thérapeutique peut être envisagée à différents niveaux :

Ajustement des posologies. L'ajustement des posologies permet entre autre de diminuer le risque de surdosage et donc de toxicité. De même, l'optimisation des posologies permet de diminuer le risque de sous dosage, et donc d'inefficacité du traitement. Un certain nombre de situations peuvent justifier une adaptation posologique, notamment pour les anti-infectieux : les patients de poids extrêmes, d'âges extrêmes, les insuffisants rénaux.

Optimisation de l'administration. Le mode d'administration des médicaments peut être source d'inefficacité ou d'effets indésirables. Certaines situations imposent par exemple, de décaler l'administration en raison d'une diminution de l'absorption intestinale par interférence avec l'alimentation ou un autre médicament. Dans d'autres cas, un changement de forme galénique s'avère nécessaire pour permettre l'administration (cas d'un patient porteur d'une sonde entérale). De même, deux médicaments injectables incompatibles ne doivent pas être administrés simultanément sur la même ligne de perfusion.

Gestion des interactions médicamenteuses. Le nombre d'interactions médicamenteuses décrites est très important comme le montre le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (12). Leurs conséquences cliniques peuvent être graves. Les patients polymédiqués sont à risque, le nombre d'interactions médicamenteuses augmentant avec le nombre de médicaments prescrits.

Les interactions médicamenteuses peuvent être d'ordre pharmacodynamique. Dans ce cas, les effets indésirables peuvent s'ajouter, augmentant le risque de toxicité. De même, les effets recherchés peuvent s'opposer, et entraîner une inefficacité du traitement.
Les interactions médicamenteuses peuvent également être d'ordre pharmacocinétique et engendrer des modifications dans le processus pharmacocinétique d'un principe actif : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination (ADME). Certaines catégories de médicaments limitent l'absorption intestinale des principes actifs, cela engendre une diminution de la biodisponibilité. Une interaction médicamenteuse au niveau de la distribution peut induire une augmentation de la fraction libre de l'un des deux médicaments avec un risque de surexposition du patient. Certains médicaments peuvent activer ou inhiber certaines enzymes, entraînant respectivement une augmentation ou une diminution du métabolisme des médicaments substrats de cette même enzyme. Au niveau rénal, les médicaments éliminés sont soit filtrés par le glomérule rénal, soit sécrétés par le tubule rénal. La sécrétion tubulaire est dépendante de transporteur actif et peut entraîner une diminution de l'élimination si deux médicaments substrats du même transporteur sont administrés simultanément.
Autant de phénomènes, sur lesquels le pharmacien peut apporter son expertise.

Gestion des effets indésirables. Aucun médicament n'est dénué d'effets indésirables. Certains sont imprévisibles, d'autres au contraire peuvent être prévenus. Par exemple, pour certaines classes médicamenteuses, l'administration au cours du repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

Suivi thérapeutique. Le suivi thérapeutique permet notamment au pharmacien d'évaluer l'efficacité du traitement en surveillant par exemple la normalisation des paramètres biologiques, les concentrations plasmatiques, ainsi que l'innocuité du traitement.

B/ Mise en œuvre de l'analyse pharmaceutique des prescriptions

L'analyse de la littérature montre des différences selon les pays, dans la mise en œuvre de l'analyse pharmaceutique.

1. En France

Recommandations de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique (ANEPC) (1). L'ANEPC définit tout d'abord quatre étapes pour l'analyse pharmaceutique :

- Une étape juridique et réglementaire : vérification de l'identité du prescripteur, sa spécialité, et la durée de prescription.
- Une étape centrée sur le patient : connaître ses antécédents, son comportement vis-à-vis du traitement, la gestion de ses médicaments, et ses motivations à se soigner.
- Une étape plus technique d'analyse pharmacologique centrée sur les médicaments : veiller aux respects des posologies, à l'absence d'interactions médicamenteuses et de contre-indication, vérifier les indications, et connaître et identifier les principaux effets indésirables.
- La dernière étape concerne l'optimisation thérapeutique : adapter les posologies selon la physiologie du patient, établir un plan de prise, donner des conseils de bon usage, participer aux séances d'éducation thérapeutique.

L'ANEPC propose un modèle de démarche de validation. Celle-ci est synthétisée au sein d'un algorithme (Figure 1).

Figure 1. Algorithme de validation de l'ordonnance (1)

Sur cet algorithme, l'analyse pharmacologique de l'ordonnance se fait en plusieurs points. Concernant les contre-indications des médicaments, l'algorithme insiste sur l'absence d'allergie du patient au médicament prescrit. Pour l'analyse des interactions médicamenteuses, il décrit la différence de criticité entre celles qui sont déconseillées et contre-indiquées d'une part (nécessitant une intervention pharmaceutique auprès du prescripteur) et celles qui sont à prendre en compte et avec précaution d'emploi d'autre part. Pour la vérification des posologies, il précise entre autre l'importance de surveiller l'état des

fonctions rénale et hépatique. Pour les médicaments injectables, les risques d'incompatibilité physico-chimique doivent être évalués.
L'analyse pharmaceutique ne peut pas être centrée uniquement sur les médicaments et il reste fondamental de prendre en compte à la fois l'historique médicamenteux et les connaissances du patient sur son traitement et sa maladie. C'est un acte complexe d'où l'intérêt de le représenter par un algorithme.

Les recommandations de la SFPC. La Société Française de Pharmacie Clinique a établi en 2012 des recommandations de bonnes pratiques en pharmacie clinique pour l'analyse d'ordonnance (13). Elle distingue notamment trois niveaux d'analyses présentés ci-dessous :

- L'analyse pharmaceutique de niveau 1, appelée revue de prescription, correspond à la simple vérification des posologies, des contre-indications, des interactions et à la disponibilité des produits de santé. Le pharmacien ne disposant alors que des prescriptions du patient. Elle est préconisée lorsque le patient est déjà connu, et qu'il n'y aucun intérêt clinique nouveau.
- L'analyse pharmaceutique de niveau 2, appelée revue des thérapeutiques. A la revue de prescription, s'ajoute l'adaptation posologique en lien avec les résultats biologiques et/ou les événements traceurs. Certaines données sont essentielles pour ce type d'analyse, comme par exemple les résultats biologiques ou encore les données cliniques. Ce niveau d'analyse est utilisé lorsque l'état du patient évolue.
- L'analyse pharmaceutique de niveau 3, est appelée suivi pharmaceutique. Elle rassemble tous les points cités précédemment, ainsi que le respect des objectifs thérapeutiques, le monitorage thérapeutique, et l'observance. Peut également être proposée une étape de conciliation médicamenteuse et d'éducation thérapeutique. Pour cela, le pharmacien doit connaître l'ensemble des prescriptions du patient, ses résultats biologiques, mais aussi son historique médicamenteux, son mode de vie, et ses objectifs thérapeutiques. L'analyse pharmaceutique de niveau 3 est adaptée pour les patients nouvellement admis.

La SFPC énonce une série de questions à se poser, de points à vérifier, pour garantir la qualité d'une analyse d'ordonnance.
En premier lieu, il est recommandé de s'intéresser à la situation clinique du patient : motif d'hospitalisation, allergie, historique médicamenteux, traitement actuel, données biologiques, bactériologiques, et cliniques.
Ensuite, l'analyse est faite en trois points :

- Comparaison de la situation actuelle, thérapeutique en cours, aux recommandations de pratiques cliniques : Y a t-il des pathologies non traitées ? Y a-t-il des médicaments non indiqués ? Les points d'intérêts cliniques sont-ils identifiés et pris en compte ? Les objectifs thérapeutiques sont-ils atteints ?
- Analyse des thérapeutiques : Vérifier le choix des médicaments par rapport aux recommandations, au profil du patient, à ses comorbidités, au coût. Vérifier la posologie par rapport à la morphologie du patient (âge, taille, poids), aux résultats biologiques, à l'indication. Vérifier l'absence d'interaction médicamenteuse ou avec l'alimentation.
- Evaluation des problèmes liés à la sécurité du traitement médicamenteux : Gestion des effets indésirables. Vérifier les modalités d'utilisation des thérapeutiques : voie d'administration, écrasement des comprimés, ouverture des gélules, moment d'administration. Organiser la planification et évaluation de l'efficacité du traitement.

2. Au Royaume-Uni

Université de Leeds. Au Royaume-Uni, une équipe de l'université de Leeds a développé une méthode d'analyse pharmaceutique appelée « medication review » (14).

Cette équipe propose une méthode en trois étapes :

L'étape 1 consiste en une collecte de données :

- Identifier les médicaments prescrits au patient et les indications correspondantes
- Evaluer l'adhérence du patient au traitement et déterminer les causes en cas de mauvaise adhérence (objectifs incompris, effets indésirables, impression d'inefficacité, saut de prise non intentionnel due à un conditionnement difficile à manipuler ou un oubli)
- Identification de nouveaux symptômes.

L'étape 2 correspond à l'évaluation du traitement :

- Evaluer le besoin de poursuivre chaque traitement : il peut être nécessaire d'arrêter ou de modifier le traitement
- Vérifier que les objectifs thérapeutiques sont atteints, et qu'il n'y a pas de symptômes insuffisamment maîtrisés
- Identifier les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les contre-indications

- Considérer le coût et proposer si possible une thérapie moins coûteuse mais aussi efficace.

L'étape 3 correspond à la mise en œuvre des changements :

- Mise en place d'un protocole pour établir les changements thérapeutiques
- Huit catégories d'interventions pharmaceutiques sont répertoriées : arrêt du médicament, changement de médicament, conseil pour l'observance, modification de la formulation de la dose ou du plan de prise, initiation d'un médicament, analyses ou examens complémentaires requis pour la surveillance efficacité et tolérance, points techniques
- Tracer les interventions pharmaceutiques dans le dossier du patient
- Education et conseil
- Communication avec le patient sur les changements de son traitement.

National Health System (NHS) Cumbria. Le NHS Cumbria (15) a publié un guide pratique pour la revue des médications. Il définit cette activité comme une analyse critique structurée des thérapeutiques du patient avec comme objectif de parvenir à un accord avec le patient sur le traitement, d'optimiser l'impact des médicaments, de minimiser le nombre de problèmes liés aux médicaments (PLM) et de réduire le gaspillage.

Ce guide présente tout d'abord les différents niveaux de revue médicamenteuse. On trouve le niveau 1 appelé "prescription review", le pharmacien possède uniquement la liste des traitements. Dans le niveau 2, appelé "concordance and compliance", il a à sa disposition le dossier médical du patient. Le niveau 3, appelé "clinical medication review", le pharmacien peut également rencontrer le patient.

Un paragraphe est dédié à l'identification des patients qui pourraient bénéficier de cette revue médicamenteuse. Les patients à risque de problèmes liés aux médicaments sont les suivants:

- les patients prenant quatre ou cinq médicaments chaque jour,
- les patients prenant plus de douze unités thérapeutiques par jour,
- les patients fréquemment hospitalisés,
- les patients poly-pathologiques,
- les patients prenant des médicaments à risque (lithium, digoxine) ou des psychotropes au long cours,
- les patients âgés,
- les patients confus,
- les patients ayant des difficultés de communication ou de compréhension.

Le guide détaille le contenu de la revue médicamenteuse en indiquant tout d'abord que pour chaque médicament il convient de vérifier qu'il est bien approprié aux besoins du patient, qu'il est efficace, que le suivi est prévu (analyses biologiques programmées) et qu'il est avantageux économiquement. Il propose ensuite de considérer les interactions médicamenteuses, les contre-indications, les effets indésirables, l'observance, les médicaments "over the counter" (OTC), le style de vie du patient et les indications non traitées.

Pour chaque classe médicamenteuse, le guide propose un outil synthétique rassemblant les points essentiels à vérifier, ainsi qu'un formulaire à remplir et à suivre pour guider la revue médicamenteuse.

Pour finir, il indique les modalités lors de changements des thérapeutiques : documentation, communication, et mise en place du suivi.

3. Aux Etats-Unis

La méthode décrite ci-dessous est celle du Koda-Kimble (16), ouvrage de référence en pharmacie clinique aux Etats-Unis. La méthode nord-américaine correspond au modèle SOAP:

- "Subjective data" : Eléments subjectifs (non mesurables) pouvant aider à comprendre l'attitude du patient vis-à-vis de son traitement : Est-il méfiant ? A-t-il confiance ? Ces éléments peuvent avoir de l'influence sur l'observance et la prise des médicaments
- "Objective data" : Eléments objectifs (mesurables) : âge, poids, valeurs biologiques, imagerie. Ces paramètres permettent de fixer des objectifs et d'en souligner le succès lorsqu'ils sont atteints.
- "Assessment" : Evaluation, analyse, et orientation afin d'établir pour le médecin un objectif. Le pharmacien peut ici identifier les risques pharmaco-thérapeutiques et les communiquer au médecin. La communication au patient peut aussi s'avérer bénéfique, par exemple pour améliorer le plan de prise.
- "Plan" : Description des actions planifiées et stratégies à mettre en œuvre pour obtenir un résultat optimal. Définir un plan de prise, argumenter une alternative thérapeutique, proposer une adaptation posologique.

4. Au Canada

Université de Montréal. L'Université de Montréal au Canada, propose un processus de "soins pharmaceutiques"(17). Ce concept sous-entend que le patient doit être considéré dans sa globalité avec son traitement médicamenteux. Il s'agit de s'intéresser en particulier aux relations que le patient entretient avec ses médicaments : en effet, un médicament ne sert à rien s'il n'est pas pris ou s'il n'est pas bien pris. Certains éléments permettent de différencier cette prestation de soins pharmaceutiques à la pratique française :

- Le patient devient partie prenante dans la sélection et le suivi de sa pharmacothérapie ce qui permet d'établir une relation de confiance entre le pharmacien et le patient.
- Le pharmacien s'assure que les résultats pharmaco thérapeutiques attendus du patient soient atteints.
- Les résultats de l'analyse du pharmacien sont clairement retranscrits dans le dossier patient.
- Le pharmacien s'intéresse au patient dans son intégralité : en plus de procéder à l'évaluation du dossier et l'analyse de la pharmacocinétique, il réalise une évaluation globale des problèmes du patient et de l'ensemble de sa pharmacothérapie.

Cette prestation de "soins pharmaceutiques" est composée de six étapes.
La première consiste à établir une relation de confiance avec le patient.
La deuxième a pour but d'obtenir les informations suivantes :

- le patient : âge, sexe, poids, allergie, alcool/tabac, handicap, fonction rénale et hépatique, analyse biologique, situation économique, attentes du patient
- le motif de consultation
- la pharmacothérapie du patient : médication actuelle, fréquence des renouvellements, médications antérieures, efficacité/toxicité, voie et technique d'administration
- l'équipe de soins : pharmacien référent, médecin traitant, spécialiste, aidant (famille)

L'étape 3 consiste à lister les problèmes liés aux médicaments :

- PLM 1 : Le patient a besoin d'une pharmacothérapie mais ne la reçoit pas
- PLM 2 : Le patient prend ou reçoit un médicament autre que celui nécessaire
- PLM 3 : Le patient prend ou reçoit le bon médicament, mais à une posologie trop faible
- PLM 4 : Le patient prend ou reçoit le bon médicament, mais à une posologie trop élevée
- PLM 5 : Le patient présente un effet indésirable

- PLM 6 : Le traitement entraîne une interaction entre un médicament et un autre médicament, une pathologie, un aliment
- PLM 7 : Le patient ne prend pas ou ne reçoit pas le médicament prescrit
- PLM 8 : Le patient prend ou reçoit un médicament sans indication valable

Une fois les problèmes listés, ils doivent être classés selon l'importance du risque associé à chacun des problèmes.

A l'étape 4, le plan de soins pharmaceutiques est élaboré. Pour chaque problème identifié, il convient de définir l'objectif à atteindre (soulager, guérir, contrôler, simplifier le traitement, diminuer le coût, faciliter la surveillance, prévenir les complications, augmenter l'efficacité, diminuer le risque d'effets indésirables) et d'établir la liste des options pharmaco thérapeutiques possibles pour le patient (modification d'une thérapie, détermination d'un plan de prise, recommandation alimentaire, modification de la dose ou de la forme galénique, ajout d'une thérapie médicamenteuse).

L'étape 5 est la mise en application du plan de soins pharmaceutiques notamment par la communication des recommandations au patient et aux autres professionnels de santé.

L'étape 6 correspond à l'organisation du suivi notamment lors de chaque renouvellement d'ordonnance.

Pour s'engager pleinement dans la prestation de "soins pharmaceutiques", les pharmaciens doivent repenser l'organisation et recentrer leurs objectifs professionnels dans le but d'offrir des services qui tiennent davantage compte des besoins et des préférences du patient.

Autorité régionale de santé de Winnipeg. Toujours au Canada, l'autorité régionale de santé a développé et évalué une check-list, afin de standardiser le processus de validation des ordonnances (18). Celle-ci comprend une liste de points à vérifier par le pharmacien, lors de la validation pharmaceutique. Elle s'est révélée bénéfique en termes de formation, d'aide-mémoire et d'outil de standardisation du processus (Figure 2).

Order urgency

Patient location
Type of order (new admission, transfer, post-op, etc.)
Order triaged as urgent, emergent, routine, or general ward stock

---

Verification of patient's identity

Medical record number
Name
Age
Sex
Allergies
Disease states/problems

Therapeutic review

Date and time
Review right and left sides of order sheet
Doctor (signature present, consult service suggestions, appropriate prescriber)
Formulary/restrictions/product availability
Complies with medication order writing standards
Contraindications
Laboratory tests/levels (e.g., SCr, K)
Renal function
Dose (weight, renal function, hepatic function, normal range)
Dosage form
Route (appropriate, available)
Schedule/frequency (appropriate, ± food, spacing with other medications)
Administration (NPO, rate, administration policies for IV medications)
Duration (number of days)
Start date / start time
Stop date / stop time
Directions
Interim quantity
Number of labels to be printed
Drug interactions
Duplication (same drug or therapeutic duplication)
Discontinue existing orders replaced by new order
Comments/notes

Actionable items

Order laboratory tests/levels (please specify)
Pharmacist intervention/clarification chart note required
Documentation in pharmacy information system for technicians, pharmacists, or nurses
Communicate with other health care professional
Refer to clinical pharmacist for follow-up
Medication counselling required
Sign name/initial

K = potassium, NPO = nothing by mouth, SCr = serum creatinine.
*Adapted with permission. © 2009 Winnipeg Regional Health Authority.

Figure 2. Check-list for Medication Review by pharmacists (18)

*****

Ces exemples permettent de constater que l'algorithme est un moyen simple et reproductible de suivre une démarche d'analyse pharmaceutique. De même, une compilation d'outils sous forme de référentiel, comme dans l'exemple du Royaume-Uni, favorise l'homogénéisation des pratiques d'analyse pharmaceutique en centralisant toutes les informations pertinentes. L'élaboration d'une check-list, comme celle réalisée au Canada, permet au pharmacien de ne négliger aucune donnée lors de son activité d'analyse pharmaceutique. Ces différentes approches ont contribué à notre réflexion.

Quelle que soit la méthode utilisée, l'analyse pharmaceutique aboutit à la formulation d'interventions pharmaceutiques (IP), aussi appelées "opinions pharmaceutiques". Elles sont réalisées dans l'intérêt du patient, dans le but d'optimiser son traitement. Les interventions pharmaceutiques sont transmises au médecin prescripteur afin qu'il puisse modifier ou ajuster la prescription. Elles sont à la base de la collaboration médecin-pharmacien qui se construit autour du patient.

*****

C/ Points faibles des pratiques d'analyses pharmaceutiques actuelles

L'analyse pharmaceutique, telle qu'elle est classiquement mise en œuvre aujourd'hui, présente certaines limites.

1. Pertinence des interventions pharmaceutiques

Une étude réalisée en 2013 au centre hospitalier de Sevrey, montre que 60% des prescripteurs jugent que les avis pharmaceutiques sont intéressants, et que 40% sont éventuellement utiles ou peu significatifs. Ils reconnaissent un bénéfice surtout dans la détection des interactions médicamenteuses et le bon usage du médicament (19).
Huet et son équipe à l'hôpital Edouard-Herriot de Lyon (20), ont mené une enquête auprès des prescripteurs au sujet des IP jugées utiles : 100% des prescripteurs trouvent "utile" les IP concernant une interaction médicamenteuse, 86% pour les redondances, 71% pour les adaptations posologiques, 57% pour les modalités d'administration, 43% pour le suivi thérapeutique, et 29% pour les équivalences. On note aussi dans cette étude que les médecins accordent plus de crédit aux interventions pharmaceutiques réalisées par des pharmaciens séniors.

2. Taux d'acception des interventions pharmaceutiques

Toutes les interventions pharmaceutiques émises ne sont pas acceptées par les prescripteurs. Toujours dans l'étude du centre hospitalier de Sevrey, seulement 50% des IP entraînaient une modification de la prescription. Plusieurs explications sont avancées : manque de standardisation des IP, faible présence pharmaceutique dans les unités de soins (19). En effet, F. Grain a montré dans sa thèse, un lien significatif entre l'attitude du prescripteur face aux interventions pharmaceutiques et le degré de présence pharmaceutique dans l'unité de soin : les optimisations thérapeutiques proposées sont plus souvent prises en compte lorsque le pharmacien est totalement intégré à l'équipe soignante (21).

Une autre étude réalisée aux Hospices Civils de Lyon (22) a montré que les IP les plus fréquemment acceptées, en se référant à la grille de la SFPC (23), sont celles signalant un traitement non reçu (74.3%), celles signalant un sous-dosage (62.6%), et celles signalant la voie ou l'administration comme inappropriée (59.7%).

L'étude ActIP, citée dans le premier chapitre, a montré que les IP étaient acceptées par les prescripteurs dans 68% des cas. Le taux d'acceptation des IP varie selon quatre critères : la classe médicamenteuse (meilleur taux d'acceptation pour les antinéoplasiques et anti-infectieux), le type d'IP (meilleur taux d'acceptation lors d'un changement ou d'un arrêt de médicament, d'une précision sur les modalités d'administration), la spécialité (meilleur taux d'acceptation en pédiatrie et en soins intensifs) et le degré d'implication du pharmacien dans le service (meilleur taux d'acceptation quand le pharmacien est présent dans le service) (11).

3. Hétérogénéité des pratiques

Les quelques études évaluant l'homogénéité des pratiques lors de l'analyse pharmaceutique montrent une certaine hétérogénéité. En effet, Charpiat et al. ont montré une différence significative dans le taux d'interventions pharmaceutiques réalisées par les pharmaciens séniors (10.9%) versus les internes en pharmacie (6%). Il existe une différence significative dans le taux d'interactions médicamenteuses signalées : 3.5% par les pharmaciens séniors versus 1.8% par les internes de pharmacie (24).

Au CHU de Poitiers, une étude réalisée en 2015 (25) a montré que le niveau de validation pharmaceutique n'est pas homogène entre les différents membres de l'équipe pharmaceutique. Une différence significative du nombre d'interventions pharmaceutiques faites par un interne, un pharmacien assistant et par un pharmacien sénior a été constatée.

Ces différences pourraient être dues à la diversité des formations initiales, et aux différents niveaux d'expérience de chaque pharmacien.

D/ Stratégies de mise en œuvre de la pharmacie clinique

L'activité d'analyse pharmaceutique des prescriptions prend de plus en plus de place dans le quotidien des pharmaciens hospitaliers, en lien notamment avec le déploiement de la prescription informatisée préconisé par le Contrat de Bon Usage.
La durée de l'analyse pharmaceutique est très variable d'une ordonnance à l'autre, elle dépend de la complexité de la prise en charge et du niveau de l'analyse réalisée. Le rapport Sécurimed de 2009 estime une durée moyenne de 7 minutes par prescription (26). Compte tenu des effectifs pharmaceutiques restreints, la charge de travail augmente de façon considérable dans les établissements de santé.
Dans le contexte économique actuel des hôpitaux, il est important de définir une stratégie pour faire face à ce déploiement.

Parmi les expériences déjà décrites en France, on distingue :

- L'analyse partielle des prescriptions, en opposition avec le concept de prise en charge globale du patient. Le pharmacien valide uniquement les ordonnances pour les stupéfiants, les médicaments dérivés du sang, les antibiotiques à large spectre, les antifongiques, les médicaments hors GHS (Groupe Homogène de Séjour), et d'autres médicaments identifiés comme à risque dans l'établissement.
- L'analyse complète de toutes les prescriptions, c'est à dire la validation de tous les médicaments d'une ordonnance. Mais les effectifs pharmaceutiques étant limités, ils ne permettent qu'une simple revue de prescription (niveau 1 SFPC).
- Des activités de pharmacie clinique isolées, proposées uniquement à certains patients, comme la conciliation médicamenteuse (27), dont les bénéfices sont reconnus mais qui demandent un temps pharmaceutique important.

1. Médicaments à risque et patients à risque

D'après l'arrêté du 6 avril 2011, on entend par médicaments à risque "les médicaments requérant une sécurisation de la prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage, de l'administration et un suivi thérapeutique approprié, fondés sur le respect des données de référence afin d'éviter les erreurs pouvant avoir des conséquences graves sur la santé du patient (exemples : anticoagulants, anti arythmiques, agonistes adrénergiques intraveineux

(IV), digitaliques IV, insuline, anticancéreux, solutions d'électrolytes concentrées...). Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite".(3)
L'arrêté précise que "l'établissement s'organise pour garantir une validation pharmaceutique pour les médicaments à risque."
Dans ce même texte, les patients à risque sont définis comme " les patients les plus à risque d'événements indésirables médicamenteux, avec un risque accru d'intolérance ou de surdosage relevant de mécanismes notamment pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, enfants, nouveau-nés et personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes...)."

On voit à travers cette définition que les notions de patients à risque et de médicaments à risque restent subjectives et difficiles à appréhender.

2. Sélection des ordonnances et priorisation des activités de pharmacie clinique

Certains établissements de santé ont fait le choix de ne valider que certaines prescriptions, considérées comme à risque.

2.1. Identification des prescriptions les plus à risque

AL Mouterde dans sa thèse (28), a défini des critères permettant de cibler les prescriptions qui semblent prioritaires à valider. Pour cela, deux extractions étaient réalisées :

- L'une sélectionnant les patients à risque, par le biais d'une extraction des résultats anormaux dans le logiciel des résultats biologiques.
- L'autre sélectionnant les médicaments à risque, par le biais d'une liste établie à partir des données de la littérature, des interventions pharmaceutiques les plus courantes dans leur centre hospitalier, ainsi qu'un questionnaire distribué aux pharmaciens hospitaliers.

Par cette méthode, les prescriptions les plus à risque sont celles des patients ayant un INR>4, une dyskaliémie, ou une insuffisance rénale sévère, ainsi que celles contenant de la digoxine, un anticoagulant oral, du méthotrexate per os, ou de la colchicine.

2.2. Identification des unités de soins les plus à risque

A. Bigot dans sa thèse (29), a élaboré un indicateur permettant d'identifier les unités de soins les plus à risques de iatrogénie médicamenteuse. Ceci selon trois approches :

- Elaboration d'une liste des médicaments à risque à partir de l'arrêté du 6 avril 2011, des "Never Events"(30), de la liste des médicaments à haut risque (31) de l'ISMP (Institute for Safe Medication Practices), des évènements indésirables médicamenteux déclarés au CHU de Toulouse, et des interventions pharmaceutiques les plus fréquentes.
- Elaboration d'une liste de critères permettant d'identifier les patients à risque. Elle comprend les personnes âgées, les femmes enceintes, les insuffisants rénaux, les cirrhotiques, les patients traités par immunosuppresseurs ou chimiothérapies orales, les morbidités associées de niveau 4 (données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI).
- Identification des organisations à risque : ici, étaient inclus les patients entrés par les urgences et les séjours avec un IP-DMS (32) (Indice de Performance de la Durée Moyenne de Séjour) > 1.3 fois la normale.

Une fois l'indicateur élaboré, il permet d'identifier les unités de soins les plus à risque et ainsi de savoir quels services sont à privilégier lors du déploiement des activités de pharmacie clinique.

3. Scores de risque

D'autres établissements orientent leur analyse en fonction de scores. Calculés à partir d'une extraction de données, ils permettent rapidement l'identification des patients à risque.

3.1. Score MRCI

MRCI signifie "Medication Regimen Complexity Index. Ce score a été développé et validé en 2004, par J. George (33). Il permet d'évaluer la complexité des traitements médicamenteux à l'hôpital, à travers trois scores :

- Un score dépendant de la galénique du médicament : comprimé, spray, patch, ...
- Un score selon le schéma posologique : 1/jour, toutes les 6 heures, ...

- Un score correspondant aux instructions additionnelles : avec ou sans nourriture, ...

Il a été démontré qu'un score MRCI élevé est corrélé à une situation clinique compliquée. De plus, la survenue de complications pendant l'hospitalisation (infections nosocomiales, escarres, décès, prescription de catécholamines) augmente avec le score MRCI.

3.2. Modèle PRISMOR

PRISMOR signifie "Model Predicting Significant Medication Errors". Il a été présenté par T. Nguyen au congrès de la SPFC en février 2016 (34). Son calcul repose sur une formule mathématique complexe mettant en relation onze paramètres, chacun corrigé par un coefficient : âge, nombre de médicaments prescrits, présence de traitement chronique, bilan médicamenteux optimisé disponible, présence de médicaments psycholeptiques (classe ATC : N05), présence de substitut du sang et de solutés de perfusion (classe ATC : B05), entrée par les urgences, entrée après 18h, entrée externe, service de chirurgie, hospitalisation dans les 30 jours précédents.

L'outil PRISMOR constitue un score de risque de iatrogénie médicamenteuse. Il permet de guider le pharmacien vers les patients les plus à risque.

4. L'outil PIM-Check®

L'outil PIM-Check propose une aide à la prescription sous forme d'une application informatique. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, une équipe a développé un outil de détection des prescriptions inappropriées en médecine interne appelé PIM-Check (35). Les 160 items identifiés par une méthode de Delphi sont de quatre types : des sur-prescriptions, des sous-prescriptions, des interactions médicamenteuses et des mauvais choix de traitement. Une Web application a été créée à partir de ces items. Celle-ci permet aux médecins de vérifier rapidement si des améliorations sont possibles en termes de prise en charge médicamenteuse. Le médecin renseigne les problèmes médicaux du patient et son traitement médicamenteux : l'application détecte immédiatement les prescriptions médicamenteuses inappropriées.

Cette application s'applique davantage à la prescription qu'à la pratique d'analyse pharmaceutique.

*****

La méthode décrite par AL Mouterde permet d'obtenir une sélection pertinente des patients les plus à risque de iatrogénie. Cependant, les patients non sélectionnés ne bénéficieraient pas des mêmes prestations, puisque l'analyse pharmaceutique de leur ordonnance ne serait pas une priorité pour le pharmacien et pourrait même ne pas être réalisée. Avec la méthode de A. Bigot, seuls les patients hospitalisés dans une unité de soins identifiée comme "à risque" bénéficieraient des activités de pharmacie clinique.

Ces méthodes de sélection des patients répondent aux contraintes de moyens restreints mais interrogent sur l'éthique, l'équité et la responsabilité du pharmacien. En effet, si l'action des pharmaciens cliniciens diminue les évènements indésirables iatrogènes (36), l'absence d'analyse pharmaceutique constitue alors une perte de chance pour les patients, et une remise en question de l'éthique pour le pharmacien.

*****

PARTIE 2 : METHODE D'OPTIMISATION DE L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

A/ Stratégie du CHU de Poitiers

1. Contexte local

Depuis 2004, au CHU de Poitiers, les pôles cliniques se sont vus attribuer un pharmacien référent, devenu un réel interlocuteur privilégié pour les équipes médicales et soignantes. Puis en 2010, la présence quotidienne du pharmacien au sein des services de soins s'est peu à peu développée. Depuis 2013, tous les pôles cliniques bénéficient d'une équipe pharmaceutique mobile. Ce déploiement a permis une amélioration considérable des prestations pharmaceutiques et de la sécurisation du circuit du médicament et du dispositif médical (37).
L'informatisation des prescriptions qui a débuté en 2013, implique aujourd'hui une réflexion sur la stratégie d'analyse pharmaceutique à mettre en place. Un suivi pharmaceutique complet de tous les patients serait idéal. Toutefois, la simple analyse complète d'une prescription requiert déjà en moyenne sept minutes par patient (26), investissement inenvisageable dans le contexte actuel de moyens restreints (un pharmacien pour cent sept lits). On a vu précédemment, qu'une stratégie de sélection des patients répondait aux contraintes de moyens, mais aussi, qu'elle soulevait des problèmes d'éthique et d'équité.
Le projet proposé par le CHU de Poitiers est de fournir une prestation pharmaceutique à tous les patients hospitalisés en adaptant les actions de pharmacie clinique (APC) aux Situations Potentiellement Iatrogènes (SiPI) de chaque patient. L'objectif de ce travail est de décrire une méthode permettant sa mise en œuvre, par le biais de la construction d'un référentiel, permettant une analyse pharmaceutique optimisée.

2. Notre démarche

Nous avons vu précédemment qu'il existait une analyse pharmaceutique partielle, avec validation pharmaceutique des médicaments "identifiés comme à risque" seulement. Contrairement à cette technique, notre démarche consiste en une analyse pharmaceutique complète basée sur l'identification de Situations Potentiellement Iatrogène. Nous avons appelé SiPI toute situation pouvant entraîner un évènement iatrogène évitable ou inévitable, une inefficacité du traitement, ou une prise en charge non optimale.
Au préalable, il est nécessaire d'identifier les SiPI les plus judicieuses. La légitimité d'une SiPI repose sur des éléments décrits au niveau :

- International/National (littérature, Sociétés Savantes)

- Régional (travaux des OMEDIT)
- Local (recommandations du COMEDIMS, cartographie des risques).

A l'heure actuelle, une liste de vingt-cinq SiPI a été établie dans notre établissement, selon :

- l' analyse des données actuelles de la science à travers les publications disponibles (françaises et anglo-saxonnes)
- le relevé régional des erreurs médicamenteuses (OMEDIT Poitou-Charentes)
- la cartographie des risques de notre établissement réalisée en 2012
- les recommandations des sous-commissions du COMEDIMS
- l'extraction des interventions pharmaceutiques émises au CHU de Poitiers en 2015.

Elles sont identifiées en fonction de trois critères majeurs :

- Les critères "patients" : insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, obésité, patients âgés, porteur de sonde entérale.
- Les critères "pharmacologiques" : anticoagulants oraux, chimiothérapies orales, médicaments hors livret, médicaments à marge thérapeutique étroite, médicaments torsadogènes, opioïdes, nutrition parentérale, médicaments diminuant le seuil épileptique, dose de charge, durée de l'antibiothérapie, schéma posologique multiprise.
- Les critères "stratégie thérapeutique" : thromboprophylaxie, infections urinaires, asthme et BPCO, hypokaliémies, infections pulmonaires, carence martiale, splénectomie/aplasie, diabète de type 2, antibioprophylaxie pré-opératoire

Une première enquête réalisée sur un panel de services du CHU, nous a permis d'estimer que plus de 95% des patients présentaient au moins une SiPI et que le nombre moyen de SiPI par patient était de 4 ± 2. Ces résultats nous confortent dans l'idée que tous les patients doivent pouvoir bénéficier d'une validation de leurs prescriptions par un pharmacien, avec à minima une analyse pharmaceutique.

L'optimisation de l'analyse pharmaceutique passe par l'élaboration d'un référentiel de pharmacie clinique. Notre travail repose sur la conception de ce référentiel. Il permettra au pharmacien formé à son utilisation, d'identifier rapidement, lors de l'analyse des prescriptions, les actions de pharmacie clinique à réaliser pour chaque patient. Ce référentiel constituera donc un recueil d'actions de pharmacie clinique efficientes en lien avec les SiPI. Ces actions

balayent tous les champs de la pharmacie clinique : de l'adaptation de traitement à la conciliation médicamenteuse, en passant par les conseils au patient et au personnel soignant.

Pour que le référentiel soit le plus adapté possible, chaque SiPI est investiguée selon une méthode rigoureuse décrite dans le chapitre suivant.

B/ Méthodologie d'investigation d'une SiPI

La méthodologie décrite ci-dessous est composée de huit étapes.

1. Etape 1 : Constitution d'un groupe de travail

Le groupe est pluridisciplinaire : il est constitué au minimum d'un pharmacien référent choisi pour son expertise sur la classe médicamenteuse, et d'un expert dans le domaine de la SiPI désigné par le responsable universitaire de la discipline (par exemple, biologiste ou médecin). Plusieurs investigateurs viennent s'ajouter au groupe de travail.
Le groupe de travail désigne un responsable, qui sera chargé d'animer les réunions du groupe de travail, de réaliser les recherches bibliographiques et d'encadrer les investigateurs. Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 3.

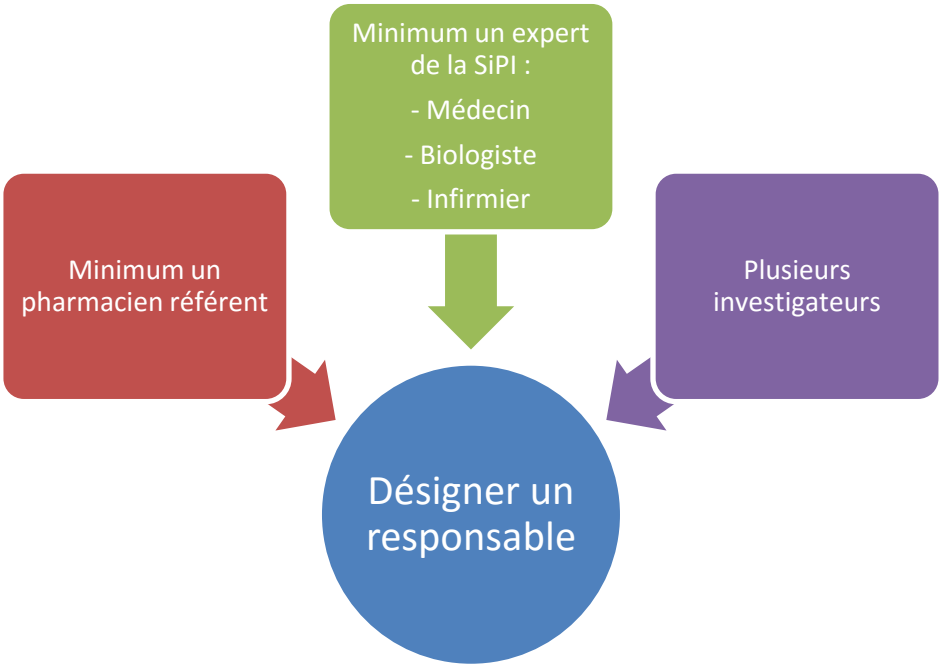


Figure 3. Constitution d'un groupe de travail (Mode opératoire n°1)

2. Etape 2 : Recherches bibliographiques

L' étape 2 correspond à une phase de recherches bibliographiques réalisées par le responsable. Elle doit permettre de sélectionner des publications en lien avec le domaine de la SiPI, et notamment des données sur le rôle du pharmacien dans ce domaine.

Pour cela, nous avons défini quatre types de recherches :

- Recherche sur Pubmed (38) : inspirée du projet Impact Pharmacie de Montréal (39), elle permet d'obtenir les articles anglophones.
- Recherche sur Google Scholar (40) : Elle permet d'obtenir les articles francophones.
- Recherche sur Sudoc (41) : elle permet de trouver les thèses ayant traité le sujet.
- Recherche sur le Web : elle permet de trouver des informations complémentaires sur le thème, comme par exemple les données des sociétés savantes.

Les résultats de ces recherches seront synthétisés dans un tableau, et présentés au groupe de travail.

Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 4.

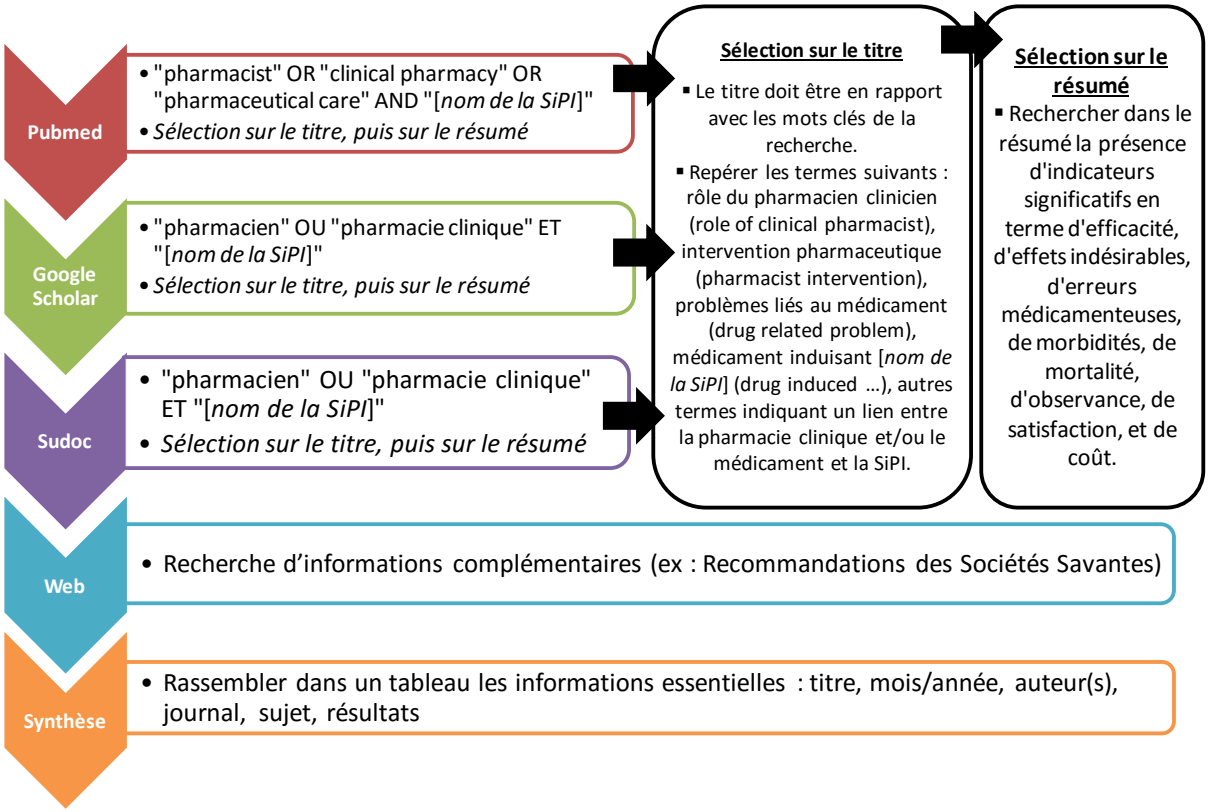


Figure 4. Recherches bibliographiques (Mode opératoire n°2)

3. Etape 3 : Elaboration de la grille de recueil

Le groupe de travail définit les indicateurs nécessaires à l'investigation de la SiPI. Ceux-ci proviennent de la bibliographie, et des suggestions du groupe de travail. Après identification des données à recueillir, construire et tester une grille de recueil adaptée. Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 5.

Le groupe de travail décide de la durée de l'investigation, et des services de soins dans lequel elle est réalisée.

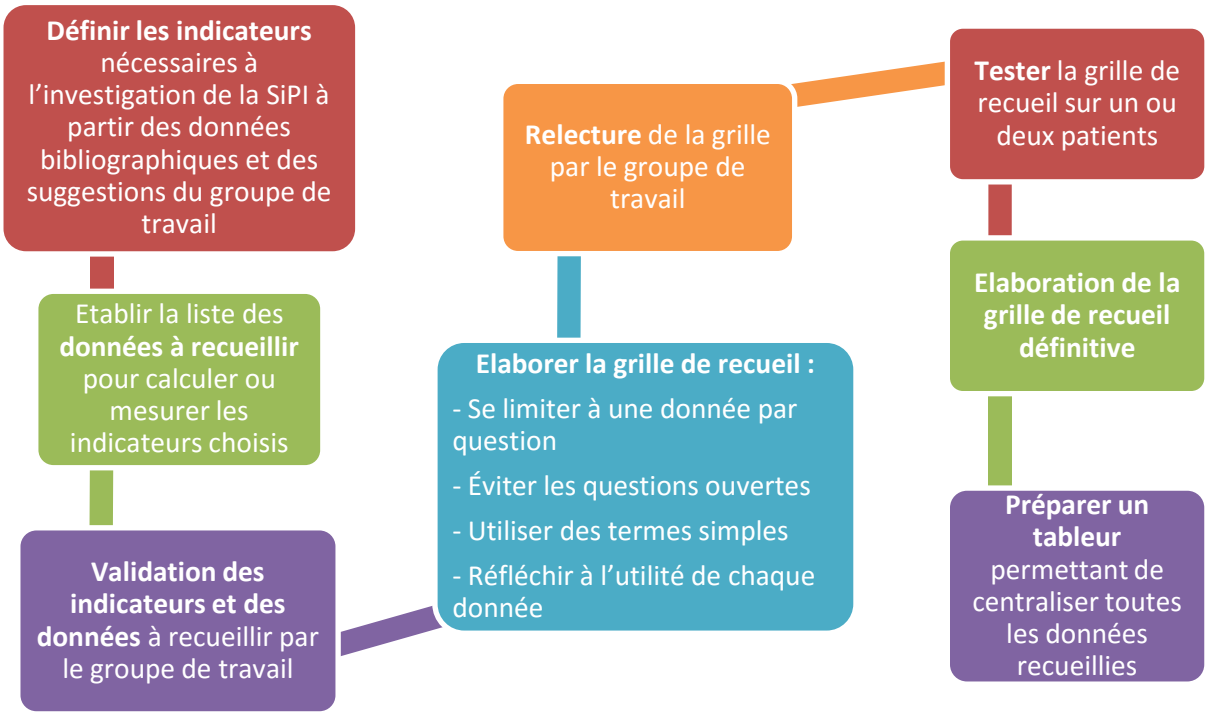


Figure 5. Elaboration de la grille de recueil (Mode opératoire n°3)

4. Etape 4 : Briefing des investigateurs

L'objectif est de donner des éléments aux investigateurs afin qu'ils réalisent un bon recueil de données. Les éléments de ce briefing sont présentés sur la Figure 6.

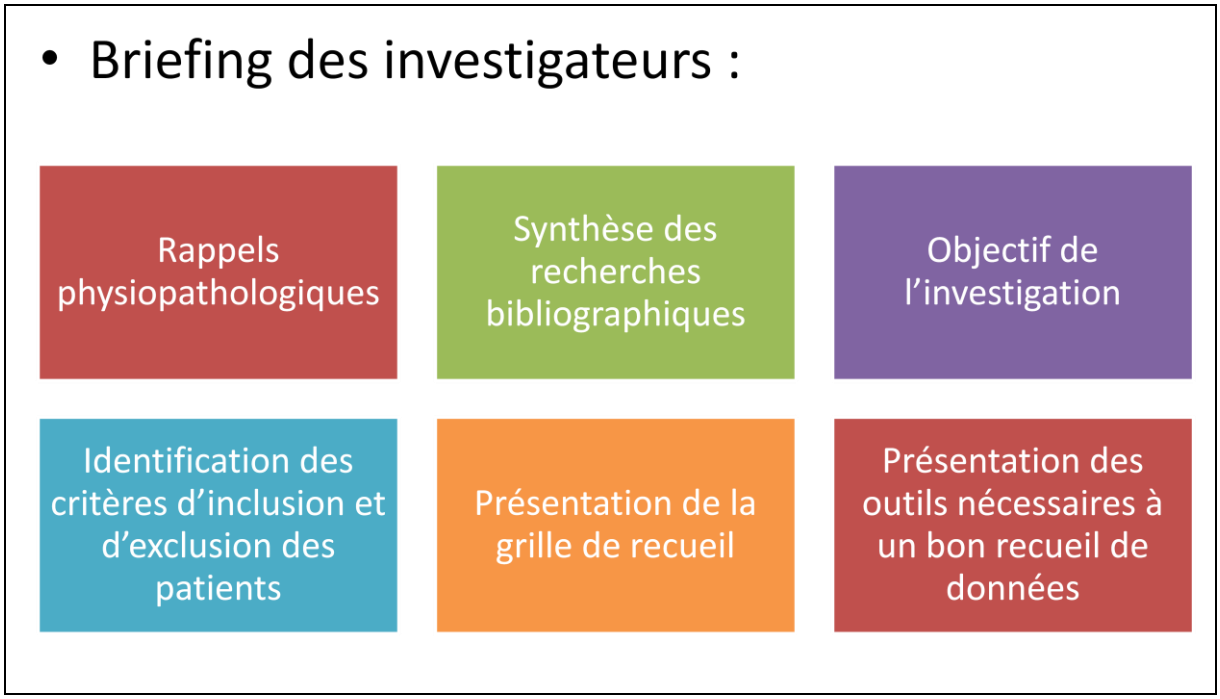


Figure 6. Briefing des investigateurs (Mode opératoire n°4)

5. Etape 5 : Recueil et analyse des données

Durant cette étape, les investigateurs identifient les patients à inclure : soit par leurs caractères physiopathologiques, soit par leur pathologie, soit par les médicaments qui leur sont prescrits. Pour chaque patient inclus, ils complètent la grille de recueil. Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 7.

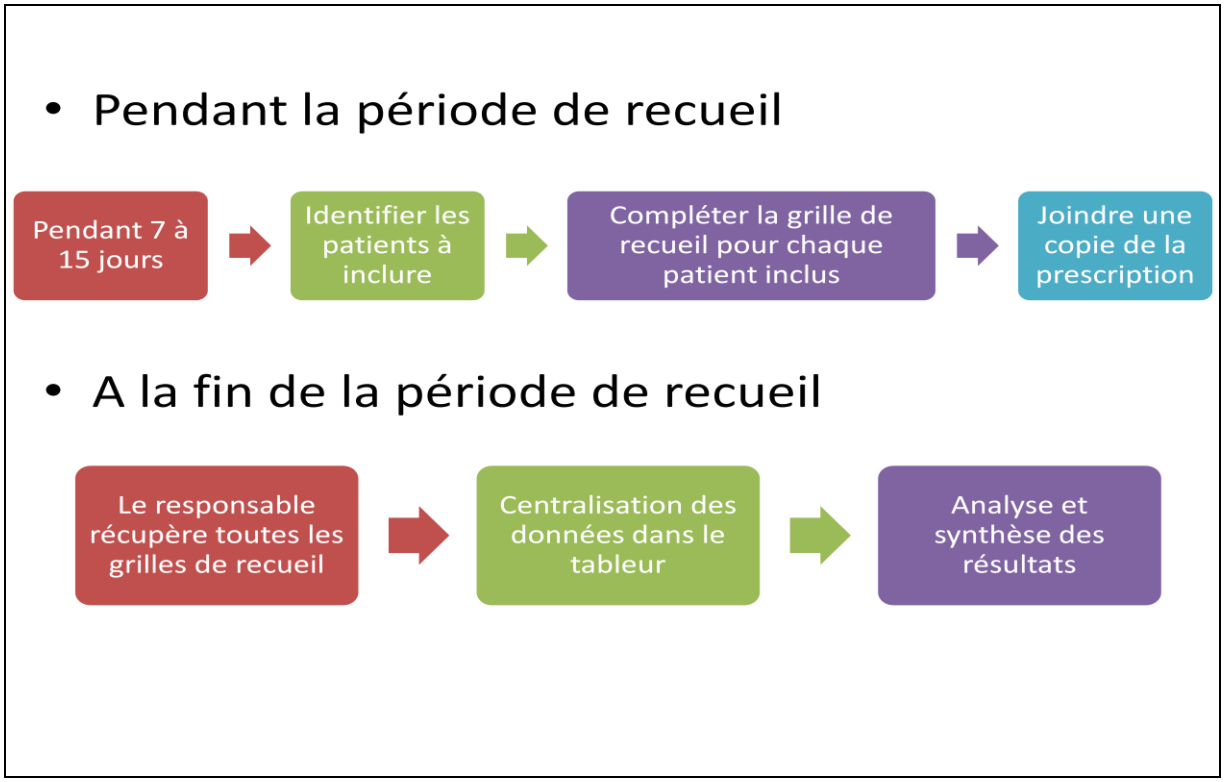


Figure 7. Recueil et analyse des données (Mode opératoire n°5)

6. Etape 6 : Débriefing de l'investigation et création de l'outil

Il s'agit d'une réunion multidisciplinaire. Le responsable présente les résultats de l'investigation à l'ensemble du groupe de travail.

En amont de la restitution, il est important de sélectionner les interventions pharmaceutiques récurrentes, graves, complexes, qui se réfèrent à des recommandations récentes ou un nouveau produit, de manière à pouvoir les présenter.

Au cours de cette réunion, les interventions pharmaceutiques et les actions de pharmacie clinique sont débattues, et celles qui sont pertinentes sont retenues.

Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 8.

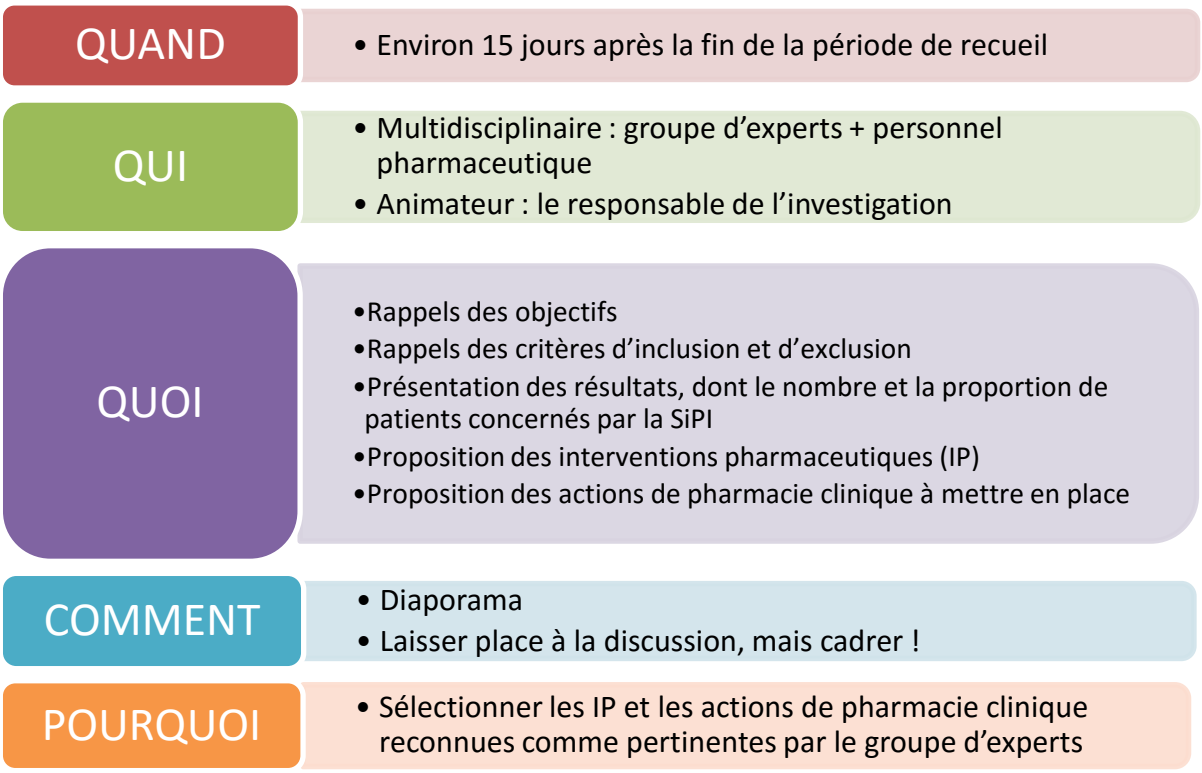


Figure 8. Débriefing de l'investigation et création de l'outil (Mode opératoire n°6)

Les interventions pharmaceutiques pertinentes et retenues sont organisées en un outil ergonomique (par exemple un logigramme, un thésaurus) qui permettra au pharmacien de les identifier rapidement et de les mettre en œuvre lors de son activité d'analyse pharmaceutique.

7. Etape 7 : Formation à l'utilisation de l'outil

Chaque outil créé sera accompagné d'un support de formation à son utilisation. Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 9.

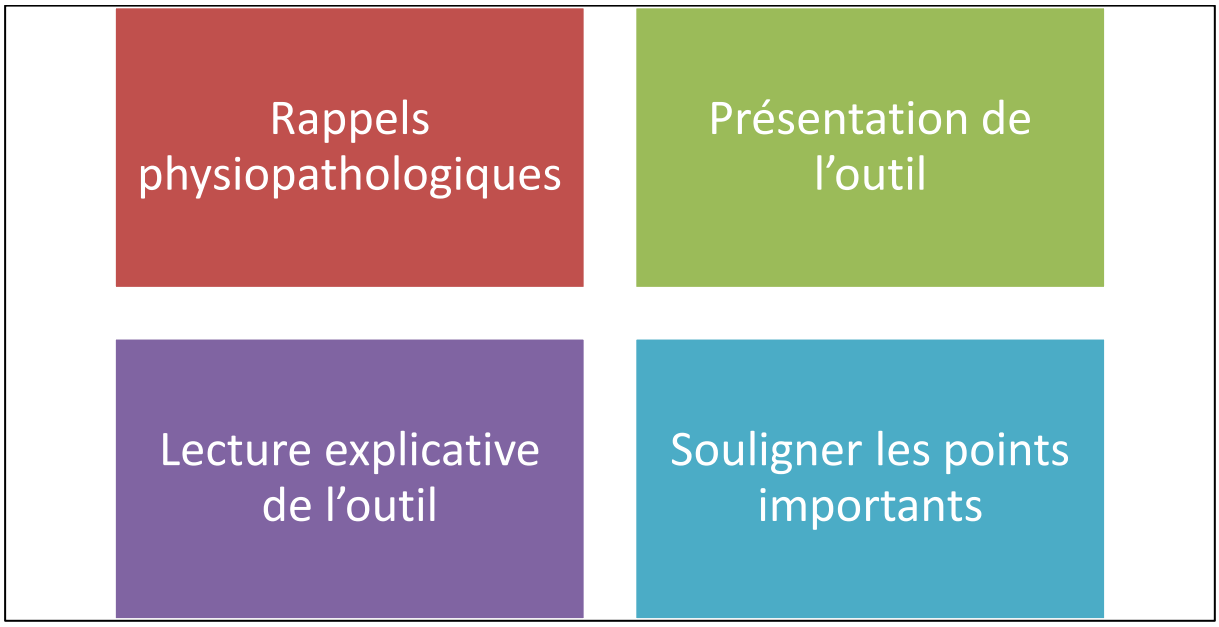


Figure 9. Formation à l'utilisation de l'outil (Mode opératoire n°7)

8. Etape 8 : Evaluation de l'outil

L'évaluation de l'outil est basée sur la comparaison de l'efficience de l'analyse pharmaceutique réalisée par deux groupes de pharmaciens, l'un ayant l'outil, l'autre non, selon les critères suivants :

- nombre d'interventions pharmaceutiques pertinentes selon celles décrites dans l'outil, converti en pourcentage
- nombre d'interventions pharmaceutiques non pertinentes ou inappropriées
- nombre de points vérifiés lors de l'analyse pharmaceutique
- durée de l'analyse pharmaceutique.

Les résultats seront comparés dans chaque groupe par un test de Student pour les comparaisons de moyenne et un test de Khi2 pour une comparaison de pourcentages. Cela permet de répondre aux questions suivantes : L'outil permet-il de faire plus d'interventions pharmaceutiques pertinentes et moins d'interventions pharmaceutiques non pertinentes ? Permet-il de réduire le temps de validation ? Le mode opératoire de cette étape est présenté Figure 10.

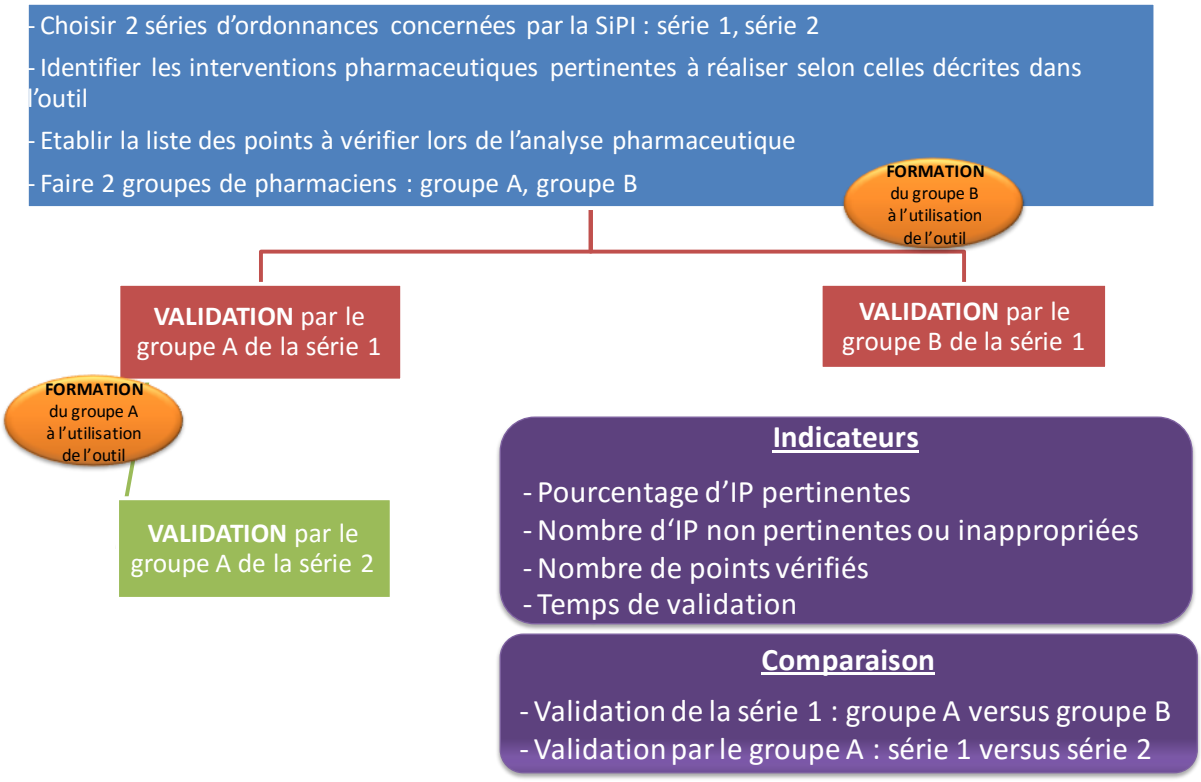


Figure 10. Evaluation de l'outil (Mode opératoire n°8)

C/ Mise en application de la méthode

1. Exemple d'investigation d'une SiPI du critère « patient » : insuffisance rénale

Etape 1 : Constitution du groupe de travail

Pour investiguer le thème de l'insuffisance rénale, nous avons choisi de travailler :

- avec deux pharmaciens : l'un responsable de la filière universitaire et l'autre, référent du service de néphrologie,
- un néphrologue impliqué dans l'insuffisance rénale chronique,
- et un gériatre, sensible à cette notion d'insuffisance rénale retrouvée chez de nombreux sujets âgés.

Etape 2 : Recherches bibliographiques

Une première recherche, sur Pubmed ("pharmacist" OR "clinical pharmacy" OR "pharmaceutical care") AND ("renal failure" OR "kidney failure") a identifié 283 articles. La sélection par les titres aboutit à 42 articles, et la sélection par le résumé isole 8 articles en rapport avec notre thème.

Une seconde recherche, sur Google Scholar ("pharmacien" OU "pharmacie clinique" ET "insuffisance rénale") a identifié 425 articles. La sélection par les titres aboutit à 5 articles, et la sélection par le résumé isole 2 articles.

Une troisième recherche sur Sudoc ("pharmacien" OU "pharmacie clinique" ET "insuffisance rénale") a identifié 52 thèses. La sélection par les titres aboutit à 7 thèses, et la sélection par le résumé isole une thèse en rapport avec notre thème.

Les références retenues sont présentées dans l'Annexe 1.

De nombreuses études montrent que le pharmacien joue un rôle incontestable dans l'adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal. Une différence significative du nombre de posologies bien ajustées est le plus souvent mise en évidence entre le groupe intervention pharmaceutique et le groupe contrôle. Plusieurs formules peuvent évaluer la fonction rénale d'un patient. La formule de Cockroft-Gault ne reflète que la clairance de la créatinine mais c'est celle qui est le plus souvent utilisée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) pour déterminer les adaptations posologiques chez les insuffisants rénaux. La formule MDRD estime le débit de filtration glomérulaire et reflète mieux l'état rénal des patients. Aucun outil de validation ou d'aide à la décision n'a été

retrouvé. En revanche pour les adaptations posologiques, le site GPR est une source majeure d'informations.

Etape 3 : Elaboration de la grille de recueil

La liste des données à recueillir pour l'investigation de la SiPI, est établie à partir des informations trouvées dans la littérature. En accord avec le néphrologue, nous avons décidé d'inclure tous les patients ayant un MDRD < 60 ml/min. Partant du fait qu'au cours des études cliniques, la fonction rénale est estimée selon la clairance de la créatinine, nous avons convenu de mettre en application la formule de Cockroft-Gault pour tous les patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min avant de déterminer si une adaptation posologique est nécessaire. La grille de recueil a été élaborée (Annexe 2).

La période d'observation retenue est d'une semaine.

Etape 4 : Briefing des investigateurs

Une présentation de la SiPI est faite aux investigateurs, étudiants de 5ème année hospitalo-universitaire (AHU) en stage dans les services de soins au CHU de Poitiers. La présentation comporte :

- Un rappel physiopathologique sur l'insuffisance rénale montrant notamment l'évolution du débit de filtration glomérulaire selon la créatininémie, les définitions de l'insuffisance rénale aiguë et chronique, les différents stades de l'insuffisance rénale
- Un rappel des formules permettant d'évaluer la fonction rénale : MDRD, Cockroft-Gault
- Une présentation de l'investigation : définition des objectifs, rôle des investigateurs, identification des critères d'inclusion des patients dans le recueil de données, présentation de la grille de recueil de données
- Une présentation des outils disponibles : site GPR®, Banque Claude Bernard®, logiciels internes pour la consultation des dossiers médicaux, prescriptions des patients.

Etape 5 : Recueil et analyse des données

Quarante-huit patients ont été inclus avec une moyenne de 75.9 +/- 10.9 ans, et un poids moyen de 71.9 +/- 16.2 kg. On retrouve en moyenne 12.5 médicaments prescrits par patient. Sur une même prescription, jusqu'à 75% des médicaments prescrits nécessitent une adaptation posologique selon le stade d'insuffisance rénale. Le choix de la formule pour évaluer la fonction rénale est non négligeable : 13 patients, principalement les patients de plus de 80 ans,

ont un stade d'insuffisance rénale inférieur avec la formule de Cockroft qu'avec la formule MDRD. De plus, 9 patients de poids élevé, ont un stade d'insuffisance rénale supérieur avec la formule de Cockroft qu'avec la formule MDRD. Deux cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rencontrés.

Sur un total d'environ 550 lignes de prescriptions, 72 médicaments ont une posologie à adapter à la fonction rénale. Les plus fréquents sont représentés dans la Figure 11.

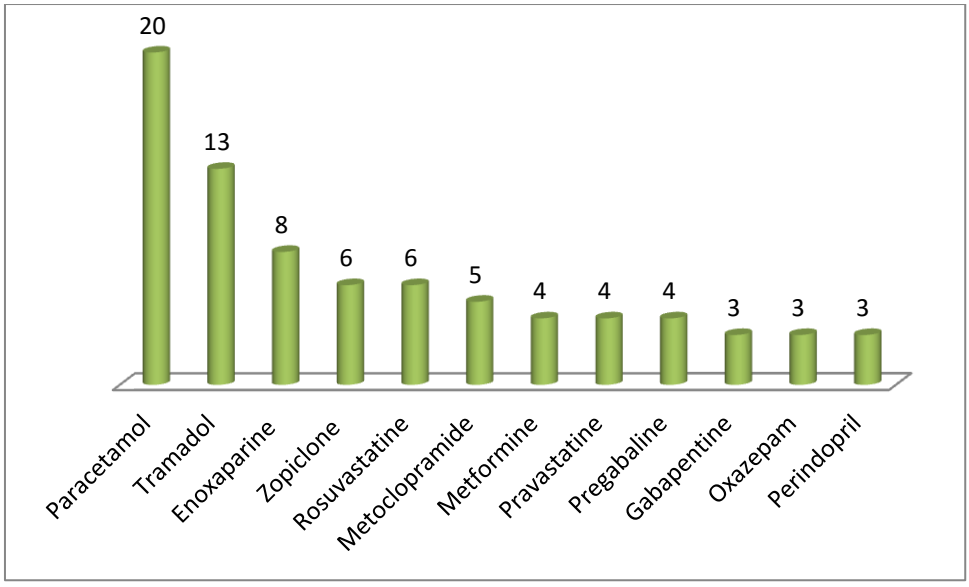


Figure 11. Fréquence de prescription des molécules nécessitant une adaptation posologique en cas d'IR

Certains médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant rénal ont été identifiés : rosuvastatine, héparine de bas poids moléculaire, metformine, alfuzosine, sulfamides hypoglycémiants, diurétiques thiazidiques et épargneurs potassiques.

Etape 6 : Débriefing de l'investigation et création de l'outil

Le responsable présente les résultats à l'ensemble du groupe de travail.

Au cours de la discussion, des décisions sont prises :

- L'évaluation de la fonction rénale doit être faite à l'aide de la formule MDRD puisque la formule de Cockroft-Gault sous-estime la fonction rénale du sujet âgé et surestime celle du sujet obèse
- L'adaptation posologique des médicaments doit être faite en se basant sur la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockroft-Gault
- Pour les médicaments à suivi pharmacocinétique (par exemple : vancomycine, amikacine, tacrolimus, ...) : l'initiation doit être faite à pleine dose puis un ajustement posologique sera fait selon le dosage plasmatique

- Pour les médicaments dont le suivi est biologique (par exemple : chlorure de potassium, anti vitamine K, insuline, ...) : l'initiation doit être faite à pleine dose puis un ajustement posologique sera fait selon le paramètre biologique correspondant (par exemple ici : kaliémie, INR, glycémie capillaire)
- Pour les médicaments dont le suivi est clinique (par exemple : antihypertenseur, antiépileptique, ...) : une initiation sera faite à plus faible dose selon les recommandations du RCP ou des données du site GPR, alors que s'il s'agit d'une poursuite de traitement habituel, il n'y a pas lieu d'un ajustement de dose car l'adaptation se fait selon l'état clinique.
- En cas d'insuffisance rénale aiguë, il a été décidé de ne pas préconiser d'adaptation posologique pendant les 48 premières heures et de surveiller l'évolution de la fonction rénale. Si l'insuffisance rénale persiste plus de 48h, une adaptation posologie devient souhaitable. Dans le cas de l'initiation d'un médicament, toujours vérifier que l'administration ne peut pas être différée.

Les informations pertinentes, retenues et validées, ont été réunies au sein d'un outil de validation (Annexe 3). Cet outil comprend :

- un logigramme permettant d'identifier la marche à suivre pour l'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal,
- les recommandations des RCP en termes d'adaptation posologique pour les douze molécules les plus fréquemment prescrites
- une liste de molécules contre-indiquées, avec des propositions d'alternatives.

Etape 7 : Formation à l'utilisation de l'outil

Le support de formation à l'utilisation de l'outil prend la forme d'un diaporama. Il comprend des rappels physiopathologiques sur l'insuffisance rénale, ainsi que la présentation de l'outil. Lors de cette présentation, une lecture explicative de l'outil est faite, les points importants sont alors détaillés.

Etape 8 : Evaluation de l'outil

Une première série de prescriptions médicamenteuses (4 ordonnances) a été analysée par 3 étudiants de 5AHU n'ayant pas connaissance de l'outil de validation (A1) et par 3 étudiants de 5AHU disposant de l'outil de validation (B). Les résultats sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs B (patient insuffisant rénal)

	Série A1 SANS outil		Série B AVEC outil		Valeur *p*
	moyenne	EC	moyenne	EC	
% d'IP pertinentes	50,0%	0,0%	66,7%	28,9%	0,0166034
Nombre moyen de lignes validées alors qu'il y avait une IP à faire	1,0	0,0	0,3	0,6	0,0580583
Nombre moyen d'IP non pertinentes/ordonnance	1,7	1,5	1,0	1,0	0,280719
Nombre moyen de points de la check-list vérifiés (/7)	3,8	1,8	4,4	1,3	0,3321693
Temps moyen (min)	10,8	0,4	6,9	1,3	0,0039117

Le pourcentage d'IP pertinentes détectées par les étudiants du groupe B est significativement supérieur : 66.7% versus 50%. La réduction du temps moyen de validation est également significative : 10.8 min dans le groupe A1 versus 6.9 min dans le groupe B. En revanche, aucune différence n'est observée sur le nombre d'IP non pertinentes, et sur le nombre de points vérifiés lors de la validation. Parmi les 7 points de la check-list, 3.8 en moyenne sont vérifiés par les étudiants du groupe A1, et 4.4 par les étudiants du groupe B.

La démarche d'analyse est évaluée grâce à la vérification des points de la check-list : les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

L'évaluation de la fonction rénale avec la formule du MDRD et la consultation des RCP sont les deux critères vérifiés dans 100% des cas aussi bien dans le groupe A1 que dans le groupe B. Les étudiants du groupe A1 se renseignent sur la nature aiguë ou chronique de l'IR dans 16.7% des cas versus 66.7% dans le groupe B, cette différence est significative.

La question de l'initiation ou de la poursuite du traitement n'est que rarement prise en compte, ce qui permettrait pourtant d'éviter des IP non pertinentes.

Tableau 2. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs B (patient insuffisant rénal)

	Série A1 / SANS outil	Série B / AVEC outil	Valeur *p*
	Fréquence de vérification des points de la check-list	Fréquence de vérification des points de la check-list	
1/ Evaluer la fonction rénale avec MDRD	100,0%	100,0%	0
2/ Est-ce une IR aiguë ou chronique ?	16,7%	66,7%	0,0130
3/ Calculer Cockroft	66,7%	50,0%	0,4076
4/ Est-ce une initiation ou la poursuite du traitement habituel ?	33,3%	41,7%	0,2191
5/ Identifier si les médicaments s'adaptent à l'état clinique, aux résultats biologiques, ou aux dosages plasmatiques	0,0%	41,7%	0,0120
6/ Consultation du RCP (posologie)	100,0%	100,0%	0
7/ Faire les adaptations selon la formule de Cockroft	66,7%	41.7%	0,2191

Les étudiants du groupe A ont ensuite été formés à l'utilisation de l'outil puis ont analysé une deuxième série de prescriptions médicamenteuses (10 ordonnances) : série A2. Les résultats de la série A2 ont été comparés à ceux de la série A1 (Tableau 3).

Tableau 3. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs A2 (patient insuffisant rénal)

	Série A1 SANS outil		Série A2 AVEC outil		Valeur *p*
	moyenne	EC	moyenne	EC	
% d'IP pertinentes	50,0%	0,0%	81,3%	4,6%	0,00000
Nombre moyen de lignes validées alors qu'il y avait une IP à faire	1,0	0,0	3,3	2,1	0,0620851
Nombre moyen d'IP non pertinentes/ordonnance	1,7	1,5	3,3	2,3	0,1780052
Nombre moyen de points de la check-list vérifiés (/7)	3,8	1,8	6,0	0,6	0,0583171
Temps moyen (min)	10,8	0,4	8,7	0,5	0,0022511

Le pourcentage d'IP pertinentes détectées augmente significativement dans la série A2 : 81.3% versus 50%. Le temps moyen de validation est significativement diminué : 10.8 min dans la série A1 versus 8.7 min dans la série A2.

Parmi les 7 points de la check-list, 3.8 en moyenne sont vérifiés dans la série A1 et 6.0 en moyenne dans la série A2, cependant cette différence n'est pas statistiquement significative.

La démarche d'analyse est évaluée grâce à la vérification des points de la check-list : les résultats sont présentés dans le Tableau 4. Les points 2, 3, 4, 5 et 7 sont significativement améliorés, illustrant une évolution de la démarche de validation pharmaceutique avec l'outil. En effet, sans l'outil, 2 des 7 critères sont vérifiés dans plus de 90% des cas, alors qu'avec l'outil, 5 des 7 critères sont vérifiés dans plus de 90% des cas.

Tableau 4. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs A2 (patient insuffisant rénal)

	Série A1 / SANS outil	**Série A2 / AVEC outil**	**Valeur *p***
	Fréquence de vérification des points de la check-list	Fréquence de vérification des points de la check-list	
1/ Evaluer la fonction rénale avec MDRD	100,0%	96,7%	0,5221
2/ Est-ce une IR aiguë ou chronique ?	16,7%	90,0%	0,000003
3/ Calculer Cockroft	66,7%	93,3%	0,0257
4/ Est-ce une initiation ou la poursuite du traitement habituel ?	33,3%	80,0%	0,0038
5/ Identifier si les médicaments s'adaptent à l'état clinique, aux résultats biologiques, ou aux dosages plasmatiques	0,0%	54,2%	0,0014
6/ Consultation du RCP (posologie)	100,0%	91,7%	0,3035
7/ Faire les adaptations selon la formule de Cockroft	66,7%	95,8%	0,0171

L'analyse pharmaceutique des mêmes ordonnances par des pharmaciens différents a montré que l'outil de validation pour les patients insuffisants rénaux permet, d'augmenter le pourcentage d'IP pertinentes tout en diminuant le temps de validation. Néanmoins, le nombre d'IP non pertinentes n'est pas diminué.

De même, la comparaison A1 versus A2 met en évidence les qualités pédagogiques de l'outil. En effet, pour un même pharmacien, la démarche de validation est plus pertinente avec l'outil à disposition (vérification des critères de la check-list, de la chronicité de l'insuffisance rénale, utilisation d'une formule adaptée pour l'estimation de l'adaptation posologique).

2. Exemple d'investigation d'une SiPI du critère « médicament » : nutrition parentérale industrielle

Etape 1 : Constitution d'un groupe de travail

Pour investiguer le thème des nutritions parentérales industrielles, nous avons choisi de travailler avec :

- le pharmacien responsable de cette classe de médicaments
- un gastro-entérologue spécialiste en dénutrition.

Etape 2 : Recherches bibliographiques

Une première recherche sur Pubmed ("pharmacist" OR "clinical pharmacy" OR "pharmaceutical care" AND "parenteral nutrition") a identifié 255 articles. La sélection par les titres aboutit à 35 articles, et la sélection par le résumé isole 7 articles en rapport avec notre thème.

Une seconde recherche, sur Google Scholar ("pharmacien" OU "pharmacie clinique" ET "nutrition parentérale") a identifié 150 articles. La sélection par les titres aboutit à 2 articles, et ils sont retenus lors de la sélection par le résumé.

Une troisième recherche effectuée sur Sudoc ("pharmacien" OU "pharmacie clinique" ET "nutrition parentérale") a identifié 24 thèses. La sélection par les titres aboutit à 5 thèses, et la sélection par le résumé isole une thèse en rapport avec notre thème.

Une recherche supplémentaire sur le Web, nous a permis de trouver une autre thèse.

Les références retenues sont présentés dans l'Annexe 4.

Les articles retenus montrent que le pharmacien a un rôle important à jouer dans la prescription de nutrition parentérale. Dans certains centres, il fait partie du groupe pluridisciplinaire de prise en charge de la dénutrition. Son rôle peut être à différents niveaux : évaluation des besoins nutritionnels, voies d'administration, nature et compatibilités des mélanges prescrits, surveillance et complications. Cependant, les IP les moins acceptées par les prescripteurs étaient celles concernant le diagnostic de dénutrition, et l'indication ou l'arrêt de la nutrition parentérale. Aucun outil de validation n'a été retrouvé.

Etape 3 : Elaboration de la grille de recueil

La liste des données à recueillir pour l'investigation de la SiPI, est établie à partir des informations trouvées dans la littérature. Nous avons décidé d'étudier le rôle du pharmacien dans le choix de la voie d'administration, les supplémentations associées, et la compatibilité des mélanges prescrits. En accord avec le gastro-entérologue, nous avons décidé de laisser

l'évaluation des besoins nutritionnels et la décision d'instaurer une nutrition parentérale au médecin. La grille de recueil de données a été élaborée (Annexe 5).
La période d'observation retenue est d'une semaine.

Etape 4 : Briefing des investigateurs

Une présentation de la SiPI est faite aux investigateurs, étudiants de 5ème AHU en stage dans les services de soins au CHU de Poitiers. La présentation comporte :

- Des rappels : définition de la nutrition parentérale, présentation des poches de nutritions disponibles au livret de l'établissement, comment choisir la voie d'administration : centrale ou périphérique, rappels de l'osmolarité et du débit maximum de chaque nutrition, importance de la supplémentation en vitamines et oligoéléments, mise en garde sur les incompatibilités
- Une présentation de l'investigation : définition des objectifs, rôle des investigateurs, identification des critères d'inclusion des patients dans le recueil de données, présentation de la grille de recueil de données
- Une présentation des outils disponibles : comment faire une extraction sur le logiciel de prescription pour obtenir la liste des patients sous nutrition parentérale, photo d'un régulateur de débit et d'une pompe pour faciliter l'identification du matériel d'administration.

Etape 5 : Recueil et analyse des données

Seize patients ont été inclus : douze adultes et quatre enfants. La spécialité la plus souvent prescrites est le Kabiven® (Figure 12).

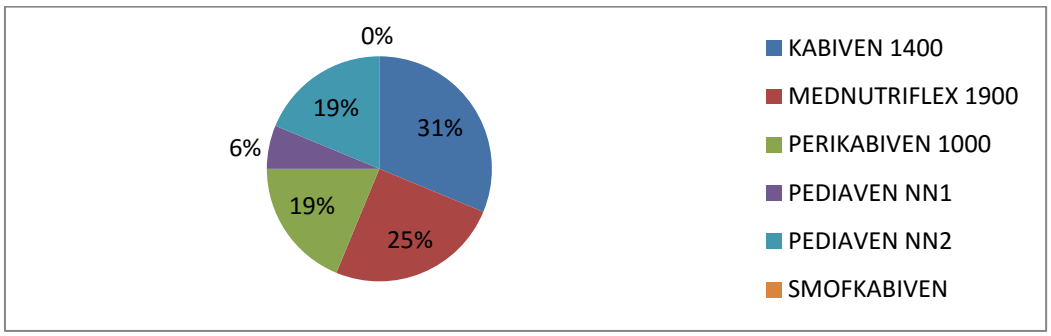


Figure 12. Fréquence de prescription des nutritions parentérales

Concernant la prescription en elle-même : la majorité des nutritions sont prescrites en continu sur 24h. On retrouve 100% de concordance entre le mélange prescrit (forte ou faible osmolarité) et la voie utilisée (centrale ou périphérique). Dans la majorité des cas, la voie d'administration et le temps de passage sont précisés sur la prescription. En revanche, le débit

de perfusion est rarement renseigné. Pour cinq patients, la nutrition parentérale est exclusive, pour les autres, il y a une nutrition entérale ou orale associée.

Concernant la supplémentation, 68.75% des patients ont bénéficié de la supplémentation vitaminique, mais pour deux patients non supplémentés, la nutrition parentérale n'était pas exclusive. Seulement 43.75% des patients ont reçu la supplémentation en oligoéléments. Concernant les électrolytes, l'ajout est toujours fait en Y de la poche de nutrition, aucun électrolyte n'est ajouté dans la poche.

Concernant les médicaments injectables administrés simultanément, nous avons retrouvé trente-six spécialités qui étaient administrées en Y des poches de nutrition parentérale, sans arrêt momentané de la nutrition. Les médicaments les plus fréquemment rencontrés sont présentées sur la Figure 13.

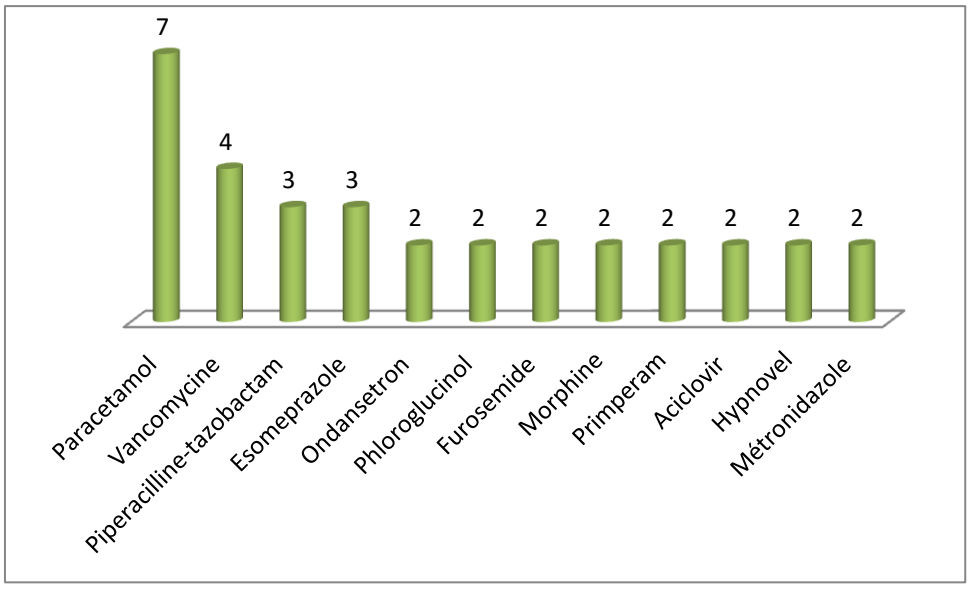


Figure 13. Molécules les plus fréquemment administrées en Y des nutritions parentérales

Parmi eux, l'esomeprazole et l'aciclovir sont connus pour être incompatibles avec les nutritions parentérales car ils précipitent et déstabilisent l'émulsion lipidique.

Etape 6 : Débriefing de l'investigation et création de l'outil

En amont de la restitution, nous avons effectué une recherche d'informations auprès des laboratoires, concernant les incompatibilités entre les médicaments injectables et la nutrition parentérale.

Le responsable présente les résultats à l'ensemble du groupe de travail.

Au cours de la discussion, des décisions sont prises :

- Il est essentiel de vérifier la concordance entre l'osmolarité de la solution de nutrition parentérale et la voie d'administration
- La supplémentation en vitamines et oligoéléments doit être systématique, que la nutrition parentérale soit exclusive ou non exclusive. De plus, les spécialités référencées (Cernévit®, Tracutil®) sont compatibles avec toutes nos nutritions, et peuvent être directement diluées dans la poche.
- Un tableau récapitulatif des données de compatibilité a été établi, ainsi que la conduite à tenir lorsqu'une molécule ne figure pas dans le tableau. Pour chaque molécule, nous avons fait le choix d'extrapoler les données à tout mélange ternaire.
- En cas de prescription de Smofkabiven®, vérifier l'ajout systématique d'électrolytes.

Les informations pertinentes, retenues et validées, ont été réunies au sein d'un outil de validation (Annexe 6). Cet outil comprend :

- les différents points à vérifier lors de la validation d'une prescription de nutrition parentérale,
- un tableau indiquant les spécialités disponibles au livret,
- un tableau des données de compatibilité.

Etape 7 : Formation à l'utilisation de l'outil

Le support de formation à l'utilisation de l'outil prend la forme d'un diaporama. Ce support comprend des rappels sur la nutrition parentérale, ainsi que la présentation de l'outil. Lors de cette présentation une lecture explicative de l'outil est faite, les points importants sont alors détaillés.

Etape 8 : Evaluation de l'outil

Une première série de prescriptions médicamenteuses (4 ordonnances) a été analysée par 3 étudiants de 5AHU n'ayant pas connaissance de l'outil de validation (A1) et par 3 étudiants de 5AHU disposant de l'outil de validation (B). Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs B (nutrition parentérale)

	Série A1 SANS outil		Série B AVEC outil		Valeur *p*
	moyenne	EC	moyenne	EC	
% d'IP pertinentes	33,3%	33,3%	72,2%	48,1%	0,0000000
Nombre moyen de lignes validées alors qu'il y avait une IP à faire	3,7	2,5	1,0	1,7	0,1025532
Nombre moyen d'IP non pertinentes/ordonnance	5,3	4,2	0,7	0,6	0,0948304
Nombre moyen de points de la check-list vérifiés (/3)	0,8	0,9	2,6	0,7	0,0279902
Temps moyen (min)	8,7	0,7	5,5	1,3	0,0093689

Le pourcentage d'IP pertinentes détectées par les étudiants du groupe B est significativement supérieur : 72.2% versus 33.3%. Bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative, il existe un diminution du nombre moyen d'IP non pertinentes dans le groupe B. La réduction du temps moyen de validation est également significatif : 8.7 min dans le groupe A1 versus 5.5 min dans le groupe B.

Parmi les 3 points de la check-list, 0.8 en moyenne sont vérifiés dans le groupe A1, et 2.6 en moyenne dans le groupe B. Cette différence significative montre une amélioration de la démarche d'analyse pharmaceutique grâce à l'outil.

Le détail est présenté dans le Tableau 6. Sans l'outil, l'analyse pharmaceutique de la prescription de nutrition parentérale se limite à la vérification de la compatibilité des médicaments injectables avec la nutrition. Dans le groupe B, avec l'outil, la fréquence de vérification de chaque critère est significativement augmentée, avec notamment les critères 2 et 3 qui sont retrouvés dans plus de 90% des cas. La concordance entre l'osmolarité et la voie veineuse utilisée, est vérifiée plus souvent avec l'outil, en revanche, elle n'est encore retrouvée que dans 66.7% des cas.

Tableau 6. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs B (nutrition parentérale)

	Série A1 / SANS outil	Série B / AVEC outil	Valeur *p*
	Fréquence de vérification des points de la check-list	Fréquence de vérification des points de la check-list	
1/ Concordance entre osmolarité de la poche et la voie veineuse utilisée	0,0%	66,7%	0,0005
2/ Supplémentation en vitamines et oligoéléments	25,0%	91,7%	0,0009
3/ Compatibilités des médicaments injectables administrés simultanément	58,3%	100,0%	0,0120

Les étudiants du groupe A ont ensuite été formés à l'utilisation de l'outil puis ont analysé une deuxième série de prescriptions médicamenteuses (5 ordonnances) : série A2. Les résultats de la série A2 ont été comparés à ceux de la série A1 (Tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs A2 (nutrition parentérale)

	Série A1 SANS outil		Série A2 AVEC outil		Valeur *p*
	moyenne	EC	moyenne	EC	
% d'IP pertinentes	33,3%	33,3%	72,2%	13,4%	0,0000000
Nombre moyen de lignes validées alors qu'il y avait une IP à faire	3,7	2,5	1,0	1,7	0,1025532
Nombre moyen d'IP non pertinentes/ordonnance	5,3	4,2	1,0	1,7	0,0856741
Nombre moyen de points de la check-list vérifiés (/3)	0,8	0,9	2,9	0,1	0,0269693
Temps moyen (min)	8,7	0,7	4,9	0,5	0,0007075

Le pourcentage d'IP pertinentes détectées, augmente de façon significative dans la série A2 : 72.2% versus 33.3%. Là encore, la différence n'est pas significative, mais il apparaît une diminution du nombre d'IP non pertinentes. Le temps moyen de validation est également diminué : 8.7 min dans la série A1 versus 4.9 min dans la série A2.
Parmi les 3 points de la check-list, 0.8 en moyenne sont vérifiés sans l'outil contre 2.9 avec l'outil : cette différence est significative.

La démarche d'analyse est évaluée grâce à la vérification des points de la check-list : les résultats sont présentés dans le Tableau 8. L'outil permet une amélioration de la démarche de validation pharmaceutique. En effet, les critères 2 et 3 sont vérifiés dans 100% des cas avec

l'outil, quant au critère 1, qui n'était jamais vérifié sans l'outil, il est vérifié dans 86.7% des cas avec l'outil.

Tableau 8. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs A2 (nutrition parentérale)

	Série A1 / SANS outil	**Série A2 / AVEC outil**	**Valeur *p***
	Fréquence de vérification des points de la check-list	Fréquence de vérification des points de la check-list	
1/ Concordance entre osmolarité de la poche et la voie veineuse utilisée	0,0%	86,7%	0,000008
2/ Supplémentation en vitamines et oligoéléments	25,0%	100,0%	0,000040
3/ Compatibilités des médicaments injectables administrés simultanément	58,3%	100,0%	0,0056

L'analyse pharmaceutique des mêmes ordonnances, par des pharmaciens différents, montre que l'outil de validation de nutritions parentérales permet d'augmenter le pourcentage d'IP pertinentes tout en diminuant le temps de validation. Néanmoins, le nombre d'IP non pertinentes n'est pas significativement diminué.

De même, la comparaison A1 versus A2 met en évidence les qualités pédagogiques de l'outil. En effet, pour un même pharmacien, la démarche de validation est plus pertinente avec l'outil à disposition (vérification de la check-list, concordance osmolarité et voie veineuse, supplémentation en vitamines et oligoéléments, compatibilité des médicaments injectables).

3. Exemple d'investigation d'une SiPI du critère « stratégie thérapeutique » : infection urinaire

Etape 1 : Constitution du groupe de travail

Pour investiguer le thème des infections urinaires, nous avons décidé de travailler avec :

- le pharmacien référent des médicaments anti-infectieux,
- un médecin spécialisé en médecine infectieuse.

Etape 2 : Recherches bibliographiques

Une première recherche, sur Pubmed ("pharmacist" OR "clinical pharmacy" OR "pharmaceutical care" AND "urinary tract infection") a identifié 40 articles. La sélection par les titres aboutit à 7 articles, et la sélection par le résumé isole 3 articles en rapport avec notre thème.

Une seconde recherche, sur Google Scholar ("pharmacien" OU "pharmacie clinique" ET "infection urinaire") a identifié 70 articles. La sélection par les titres aboutit à 3 articles, la sélection par le résumé isole un article.

Une troisième recherche, effectuée sur Sudoc, ("pharmacien" OU "pharmacie clinique" ET "infection urinaire") a identifié 14 thèses. La sélection par les titres aboutit à 5 thèses, et la sélection par le résumé isole une thèse.

Une recherche supplémentaire sur le Web, nous a permis de trouver les dernières recommandations de prise en charge des infections urinaires émises par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

Les références retenues sont présentées dans l'Annexe 7. Ces articles montrent que le pharmacien a un rôle dans la prise en charge des infections urinaires, notamment dans la diminution de la consommation d'antibiotiques.

Etape 3 : Elaboration de la grille de recueil

La liste des données à recueillir pour l'investigation de la SiPI, est établie à partir des informations trouvées dans la littérature. Nous avons décidé de comparer les prescriptions d'antibiotiques dans le traitement des infections urinaires avec les recommandations de la SPILF. La grille de recueil a été élaborée (Annexe 8)Annexe 5.

La période d'observation retenue est d'une semaine.

Etape 4 : Briefing des investigateurs

Une présentation de la SiPI est faite aux investigateurs, étudiants de 5ème AHU en stage dans les services de soins du CHU de Poitiers. La présentation comporte :

- Un rappel des définitions des différents types d'infections urinaires : infection urinaire simple ou cystite simple, infection urinaire à risque de complication ou cystite à risque de complication, infection urinaire grave, colonisation urinaire, infection urinaire gravidique,
- Présentation de l'investigation : définition des objectifs, rôle des investigateurs, identification des critères d'inclusion des patients dans le recueil de données, présentation de la grille de recueil de données
- Présentation des recommandations de la SPILF pour la prise en charge des infections urinaires
- Présentation des outils disponibles : logiciels donnant accès aux résultats biologiques, dossiers médicaux des patients

Etape 5 : Recueil et analyse des données

Vingt-trois patients, ayant une prescription d'antibiotique pour infection urinaire ont été inclus : les infections urinaires ont été plus fréquentes chez les femmes. Chez les hommes, les infections urinaires sont le plus souvent liées à la pose d'une sonde urinaire (Figure 14)

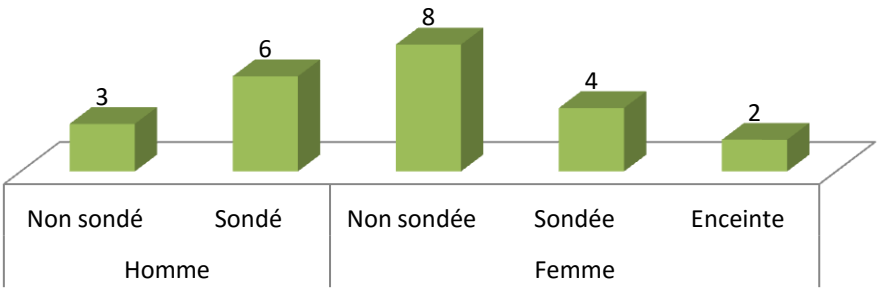


Figure 14. Patients inclus lors de l'investigation de la SiPI "infections urinaires"

Le germe le plus fréquemment retrouvé est E. Coli (Figure 15).

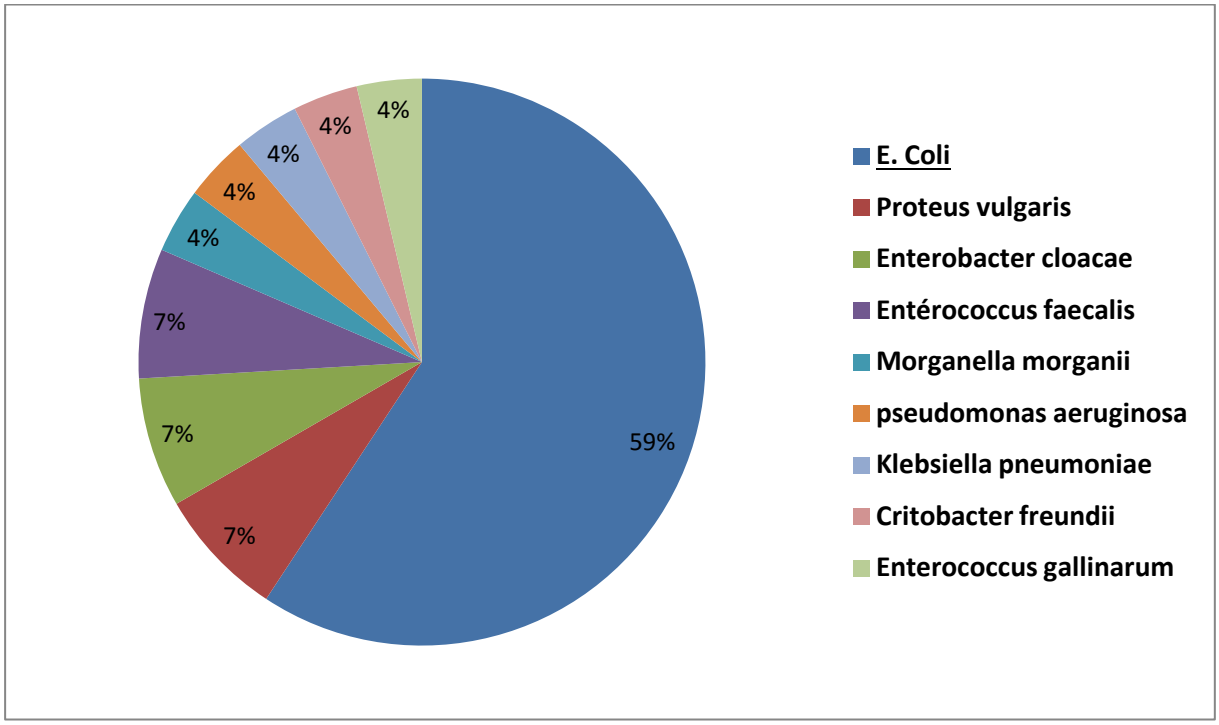


Figure 15. Germes responsables d'infections urinaires retrouvés lors de l'investigation

Huit patients (34.78%) bénéficient d'une prise en charge 100% conforme aux recommandations de la SPILF au niveau des molécules choisies (probabiliste et documentée), et de la durée du traitement. Sans tenir compte de la durée de traitement, qui est souvent non précisée, 52.17% des prises en charge sont conformes aux recommandations.

Parmi les prises en charge non conformes, on trouve :

- Un cas d'infection urinaire masculine : le traitement documenté est différent des recommandations, mais concordant à l'antibiogramme et à la politique de l'établissement puisqu'il s'agit un germe à béta-lactamase à spectre élargi (BLSE) traité par ertapénème. De plus, la durée du traitement n'était pas précisée.
- Une infection urinaire masculine dont la durée du traitement n'est pas précisée.
- Deux cas de pyélonéphrites aiguës graves traitées par ceftriaxone, mais absence de prescription d'aminosides. De plus, la durée du traitement n'était pas précisée pour l'une des deux prescriptions.
- Une infection urinaire chez un patient sondé : durée de traitement non précisée après documentation.
- Une infection urinaire masculine liée aux soins : le patient a reçu uniquement un traitement probabiliste pendant deux jours, et pas de poursuite du traitement après documentation.

- Une pyélonéphrite aiguë à risque de complication : traitement de vingt et un jours par ceftriaxone, pas de modification du traitement après résultats de l'antibiogramme alors que le germe était sensible à l'amoxicilline et au cotrimoxazole.
- Une colonisation urinaire gravidique : la patiente a reçu céfotaxime en traitement probabiliste alors que la SPILF recommande de différer le traitement jusqu'aux résultats de l'antibiogramme.
- Une pyélonéphrite aiguë à risque de complication : le traitement a été différé jusqu'aux résultats de l'‘antibiogramme alors que le cas aurait nécessité d'instaurer sans attendre un traitement probabiliste.
- Une cystite liée aux soins traitée par nitrofurantoïne, hors l'antibiogramme indique que le germe était résistant à cette molécule.

Etape 6 : Débriefing de l'investigation et création de l'outil

Le responsable présente les résultats à l'ensemble du groupe de travail.

Au cours de la discussion, des décisions sont prises :

- Lors de la validation, il est essentiel d'identifier quel est le type d'infection urinaire
- Le pharmacien doit rechercher les facteurs de risque de complications et les signes de gravité
- La durée totale du traitement doit toujours être précisée sur la prescription
- Une désescalade doit toujours être envisagée après documentation.

Les informations pertinentes, retenues et validées, ont été réunies au sein d'un outil de validation (Annexe 9). Cet outil comprend :

- les différentes questions à se poser lors de la validation d'une prescription d'antibiotiques pour infections urinaires,
- un logigramme d'aide à l'identification du type d'infection urinaire,
- un tableau résumant les recommandations de la SPILF.

Etape 7 : Formation à l'utilisation de l'outil

Le support de formation à l'utilisation de l'outil prend la forme d'un diaporama. Ce support comprend des rappels sur la prise en charge des infections urinaires, avec une présentation des dernières recommandations de la SPILF, ainsi que la présentation de l'outil. Lors de cette présentation une lecture explicative de l'outil est faite, les points importants seront alors détaillés.

Etape 8 : Evaluation de l'outil

Une première série de prescriptions médicamenteuses (4 ordonnances) a été analysée par 3 étudiants de 5AHU n'ayant pas connaissance de l'outil de validation (A1) et par 3 étudiants de 5AHU disposant de l'outil de validation (B). Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs B (infection urinaire)

	Série A1 SANS outil		Série B AVEC outil		Valeur *p*
	moyenne	EC	moyenne	EC	
% d'IP pertinentes	8.3%	14,4%	66,7%	38,2%	0,000000
Nombre moyen de lignes validées alors qu'il y avait une IP à faire	3,0	1,7	0,3	0,6	0,0323384
Nombre moyen d'IP non pertinentes/ordonnance	0,7	1,2	1,0	1,7	0,3976275
Nombre moyen de points de la check-list vérifiés (/10)	3,3	1,0	8,4	1,2	0,002223
Temps moyen (min)	6,4	2,5	3,3	0,6	0,0511753

Le pourcentage d'IP pertinentes détectées par les étudiants du groupe B est significativement supérieur : 66.7% versus 8.3%. Il s'en suit une diminution significative du nombre de lignes validées alors qu'une IP était nécessaire. En revanche, aucune différence significative n'est observée sur le nombre d'IP non pertinentes. Il existe une diminution du temps moyen de validation : 6.4 min dans le groupe A1 versus 3.3 min dans le groupe B, cependant la différence n'est pas significative. Parmi les 10 points de la check-list : 3.3 en moyenne sont vérifiés dans le groupe A1, et 8.4 en moyenne dans le groupe B. Cette différence significative montre une amélioration de la démarche d'analyse pharmaceutique grâce à l'outil.

Le détail est présenté dans le Tableau 10. L'analyse pharmaceutique sans l'outil se limite le plus souvent à la vérification de la posologie (100% des cas) ainsi qu'à la sensibilité du germe à la molécule prescrite via l'antibiogramme (83.3% des cas). Les autres critères sont rarement vérifiés. Dans le groupe A1, on observe 4 critères jamais vérifiés, 3 critères vérifiés dans moins de 50% des cas, et 1 critère vérifié dans 100% des cas : il s'agit de la posologie. Dans le groupe B, tous les critères sont vérifiés dans plus de 50% des cas, dont 4 critères sont vérifiés dans 100% des cas : il s'agit de la détermination du type d'infection urinaire, de la recherche de facteurs de risques de complications, de la réflexion sur le choix de la molécule selon les recommandations, ainsi que la concordance avec les résultats de l'antibiogramme.

Tableau 10. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs B (infection urinaire)

	Série A1 / SANS outil	Série B / AVEC outil	Valeur *p*
	Fréquence de vérification des points de la check-list	Fréquence de vérification des points de la check-list	
1/ Initiation ou prolongation de traitement	0,0%	75,0%	0,0001
2/Traitement probabiliste ou documenté	58,3%	83,3%	0,1779
3/ Quel est le type d'IU (signes cliniques)	8,3%	100,0%	0,000007
4/ Quelles recommandations faut-il suivre ? (âge, sexe, grossesse, sonde)	8,3%	75,0%	0,0009
5/ Recherche des facteurs de risques de complications	0,0%	91,7%	0,000007
6/ Recherche des signes de gravité	0,0%	75,0%	0,0001
7/ Choix de la molécule	41,7%	100,0%	0,0017
8/ Concordance avec l'antibiogramme	83,3%	91,7%	0,5371
9/ Posologie	100,0%	75,0%	0,0641
10/ Durée	0,0%	75,0%	0,0001

Les étudiants du groupe A ont ensuite été formés à l'utilisation de l'outil puis ont analysé une deuxième série de prescriptions médicamenteuses (6 ordonnances) : série A2. Les résultats de la série A2 ont été comparés à ceux de la série A1 (Tableau 11).

Tableau 11. Résultats d'analyse pharmaceutique A1 vs A2 (infection urinaire)

	Série A1 SANS outil		Série A2 AVEC outil		Valeur *p*
	moyenne	EC	moyenne	EC	
% d'IP pertinentes	8,3%	14,4%	100,0%	0,0%	0,000000
Nombre moyen de lignes validées alors qu'il y avait une IP à faire	3,0	1,7	0,0	0,0	0,019971
Nombre moyen d'IP non pertinentes/ordonnance	0,7	1,2	1,0	0,0	0,321665
Nombre moyen de points de la check-list vérifiés (/10)	3,3	1,0	8,9	1,1	0,0014007
Temps moyen (min)	6,4	2,5	4,5	0,3	0,1317897

Le pourcentage d'IP pertinentes détectées, augmente significativement dans la série A2 : 100.0% versus 8.3%. En revanche, aucune différence significative n'est observée sur le nombre d'IP non pertinentes.

Le temps moyen de validation n'est pas plus court avec l'outil. L'analyse pharmaceutique étant plus approfondie, elle peut s'avérer longue. Cela se voit notamment par l'augmentation significative du nombre de points vérifiés : 3.3/10 sans l'outil contre 8.9/10 avec l'outil.

La démarche d'analyse est évaluée grâce à la vérification des points de la check-list : les résultats sont présentés dans le Tableau 12. Dans la série A1, l'analyse pharmaceutique se limite le plus souvent à la vérification de la posologie (100% des cas) ainsi qu'à la sensibilité du germe à la molécule prescrite via l'antibiogramme (83.3% des cas). Dans la série A2, 8 critères sont vérifiés dans plus de 90% des cas. Les critères 1,2,3,5,6,7 et 10 voient leur fréquence de vérification significativement augmenter lorsque les étudiants possèdent l'outil. Il permet donc une amélioration de la démarche de validation pharmaceutique.

Tableau 12. Analyse de la démarche de validation pharmaceutique A1 vs A2 (infection urinaire)

	Série A1 / SANS outil	**Série A2 / AVEC outil**	**Valeur *p***
	Fréquence de vérification des points de la check-list	Fréquence de vérification des points de la check-list	
1/ Initiation ou prolongation de traitement	0,0%	100,0%	0,000000
2/Traitement probabiliste ou documenté	58,3%	100,0%	0,0027
3/ Quel est le type d'IU (signes cliniques)	8,3%	100,0%	0,000000
4/ Quelles recommandations faut-il suivre ? (âge, sexe, grossesse, sonde)	8,3%	38,9%	0,06373
5/ Recherche des facteurs de risques de complications	0,0%	61,1%	0,00067
6/ Recherche des signes de gravité	0,0%	94,4%	0,00000
7/ Choix de la molécule	41,7%	100,0%	0,00021
8/ Concordance avec l'antibiogramme	83,3%	100,0%	0,07300
9/ Posologie	100,0%	94,4%	0,40628
10/ Durée	0,0%	100,0%	0,00000

L'analyse pharmaceutique des mêmes ordonnances par des pharmaciens différents a montré que l'outil de validation des prescriptions d'antibiotiques pour infections urinaires permet, d'augmenter le pourcentage d'IP pertinentes, et de diminuer le nombre de lignes validées alors qu'une IP était nécessaire. Néanmoins, il ne permet pas de diminuer le nombre d'IP non pertinentes. L'augmentation du nombre de critères vérifiés lors de la validation montre que

l'analyse pharmaceutique avec l'outil est plus pertinente et plus approfondie, cela explique aussi que le temps de validation ne soit diminué.

De même, la comparaison A1 versus A2 met en évidence les qualités pédagogiques de l'outil puisque l'on constate une amélioration de la démarche de validation. En effet, pour un même pharmacien la démarche de validation est plus pertinente avec l'outil à disposition (vérification des critères de la check-list, traitement probabiliste ou documenté, type d'infection urinaire, recherche des signes de gravité, consultation des recommandations de la SPILF concernant le choix de la molécule, durée du traitement).

D/ Création du référentiel

Chaque SiPI investiguée aboutit à la construction d'un logigramme d'aide à la décision qui propose la ou les actions de pharmacie clinique pertinentes à réaliser.

Une fois les vingt-cinq SiPI investiguées, les outils élaborés sont compilés au sein d'un référentiel qui pourra être utilisé par tous les pharmaciens et internes en pharmacie participant à l'analyse pharmaceutique quotidienne des prescriptions.

PARTIE 3 : DISCUSSIONS

A/ Points forts de la méthode

La méthode d'investigation des SiPI, est une approche innovante, associant expertises médicale et pharmaceutique, observation sur le terrain, création d'outil synthétique et évaluation rigoureuse, qui n'a encore jamais était décrite dans la littérature.

Elle répond aux critères reconnus de démarche qualité en suivant les quatre étapes de la roue de Deming : Plan, Do, Check, Act (méthode PDCA[42]).

- "Plan" = Planifier. Dans les étapes 1, 2, et 3 de notre méthode, le groupe de travail définit les objectifs, et la grille de recueil de données à partir des données bibliographiques.
- "Do" = Développer. Dans les étapes 4 et 5, les investigateurs sont formés sur la SiPI et réalisent le recueil de données.
- "Check" = Contrôler. Il s'agit de notre étape 6 d'analyse des résultats.
- "Act" = Ajuster. Nos étapes 7 et 8 impliquent la formation du personnel et l'évaluation de l'outil.

La méthode est également reproductible et opérationnelle, ce qui la rend transposable dans d'autres établissements de santé.

B/ Limites de la méthode

Si ce référentiel a prouvé son efficacité sur l'augmentation du nombre d'IP pertinentes, la phase d'évaluation des outils n'a pas permis de mettre en évidence de diminution significative du nombre d'IP jugées non pertinentes. L'absence de significativité peut être en partie induite par le faible effectif des échantillons utilisés dans la phase d'évaluation.

Ce point pourrait également être amélioré par un renforcement de la formation à l'utilisation de l'outil, notamment en y intégrant des exemples de situation où l'IP n'est pas reconnue comme pertinente. L'étape 7 en serait ainsi complétée (Figure 16) :

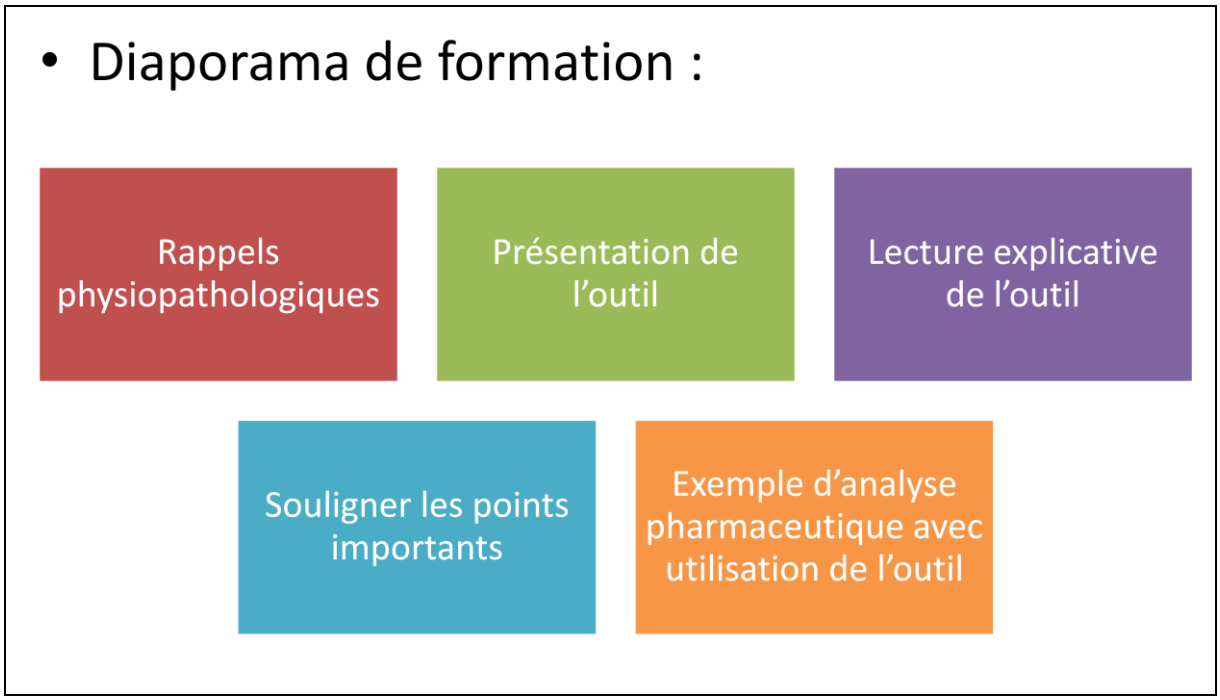


Figure 16. Evolution de la formation à l'utilisation de l'outil (Mode opératoire n°7 - nouvelle version)

Cette évolution dans le process de formation permettrait de concrétiser l'utilisation de l'outil et de sensibiliser davantage les utilisateurs à la non pertinence de certaines interventions. Une nouvelle évaluation de l'outil suite à cette évolution dans le protocole de formation serait nécessaire.

La liste non exhaustive des SiPI peut également être considérée comme une limite. Elle est cependant établie selon des paramètres légitimes décrits dans la partie 2, chapitre A-2, et peut évoluer au gré des recommandations. Enfin pour assurer la pertinence des interventions, une veille bibliographique est indispensable.

C/ Discussions sur la démarche d'analyse pharmaceutique

Les bénéfices attendus du référentiel sont multiples :

- Pour les patients, cette méthode d'optimisation de l'analyse pharmaceutique permettra à chacun d'entre eux de bénéficier d'un suivi pharmaceutique adapté à leurs besoins spécifiques. Elle garantit une prise en charge médicamenteuse équitable et sécuritaire, palliant aux problématiques d'éthique et d'équité retrouvées dans les différentes méthodes de sélection des patients et de priorisation des activités de pharmacie clinique évoquées dans la première partie.

- Pour les pharmaciens, le référentiel permet une homogénéisation de l'analyse pharmaceutique et garantit une qualité de prestation équivalente quelle que soit l'ancienneté du pharmacien. Ce point répond à la problématique mise en évidence dans l'étude réalisée dans notre CHU en 2015 (25). Le référentiel, validé par les instances de l'établissement, met à disposition du pharmacien des arguments documentés renforçant l'impact des échanges avec le prescripteur en cas d'interventions pharmaceutiques.
  C'est également un support de formation permettant l'acquisition et l'actualisation des connaissances, notamment pour les nouveaux arrivants.

- Pour les médecins, la construction pluridisciplinaire du référentiel et sa validation par le COMEDIMS, garantit la légitimité de l'intervention et renforce leur confiance envers les avis pharmaceutiques. La sélection des IP pertinentes évite d'emboliser les écrans de prescription avec des échanges non indispensables voire injustifiés. Une analyse pharmaceutique garantissant des IP pertinentes aura également un impact pédagogique positif sur les médecins juniors.

- Dès la phase d'investigation des SiPI, la communication entre pharmaciens et médecins est favorisée par la mise en évidence de problématiques communes centrées sur l'amélioration de la prise en charge du patient.

- Pour l'établissement, une analyse pharmaceutique rigoureuse pour la totalité des patients doit permettre la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients et donc une diminution des évènements iatrogènes. Le référentiel constitue

un compromis entre les objectifs de prévention des risques et les moyens à mettre à disposition.

La démarche repose sur une analyse complète de la prescription avec un point d'attention particulier sur les SiPI. Cependant, pour que l'utilisation du référentiel soit optimale pour le pharmacien, son automatisation est indispensable.

D/ Perspectives

1. Informatisation du référentiel

La traduction informatique des logigrammes permettra l'élaboration d'un logiciel. Ce logiciel, interfacé avec les logiciels de l'hôpital (Télémaque® pour les dossiers médicaux, Cyberlab® pour les résultats biologiques, Hôpital Manager® pour les prescriptions médicales), pourra faire une requête des SiPI de chaque patient. Cela permettra de faire apparaître les logigrammes correspondants, la liste des médicaments à adapter à la fonction rénale, ou encore la liste des IP à réaliser, de manière à faciliter le travail du pharmacien.
Au-delà de l'automatisation, subsistera la nécessaire et incontournable réflexion du pharmacien clinicien.

2. Evaluation de la démarche d'analyse pharmaceutique

L'évaluation de la démarche d'analyse pharmaceutique basée sur l'utilisation du référentiel est nécessaire pour confirmer son efficience et confirmer les bénéfices attendus. Une étude comparative prospective d'un an, comprenant trois bras, est envisagée dans trois services de soins : un service de médecine, un service de chirurgie et un service de Soins de Suite et de Réadaptation (Figure 17) :

- Bras contrôle n°1 : analyse pharmaceutique des prescriptions avec accès uniquement aux prescriptions
- Bras contrôle n°2: analyse pharmaceutique des prescriptions avec accès aux données biologiques et au dossier médical
- Bras étude : analyse pharmaceutique des prescriptions avec accès aux données biologiques et au dossier médical (idem bras n°2) + utilisation du référentiel.

La comparaison du bras contrôle n°1 versus bras étude, réalisée dans les mêmes services mais sur deux périodes différentes permettra d'évaluer les indicateurs suivants : durée moyenne de séjour, dépenses en médicaments de l'unité, nombre d'IP réalisées, taux d'acceptation des IP par les prescripteurs, temps de validation pharmaceutique.
La comparaison du bras contrôle n°2 versus bras étude, réalisée dans les mêmes services et sur les mêmes patients permettra d'évaluer les indicateurs suivants : nombre d'IP réalisées, impact clinique des IP réalisées, impact économique des IP réalisées, temps de validation pharmaceutique.

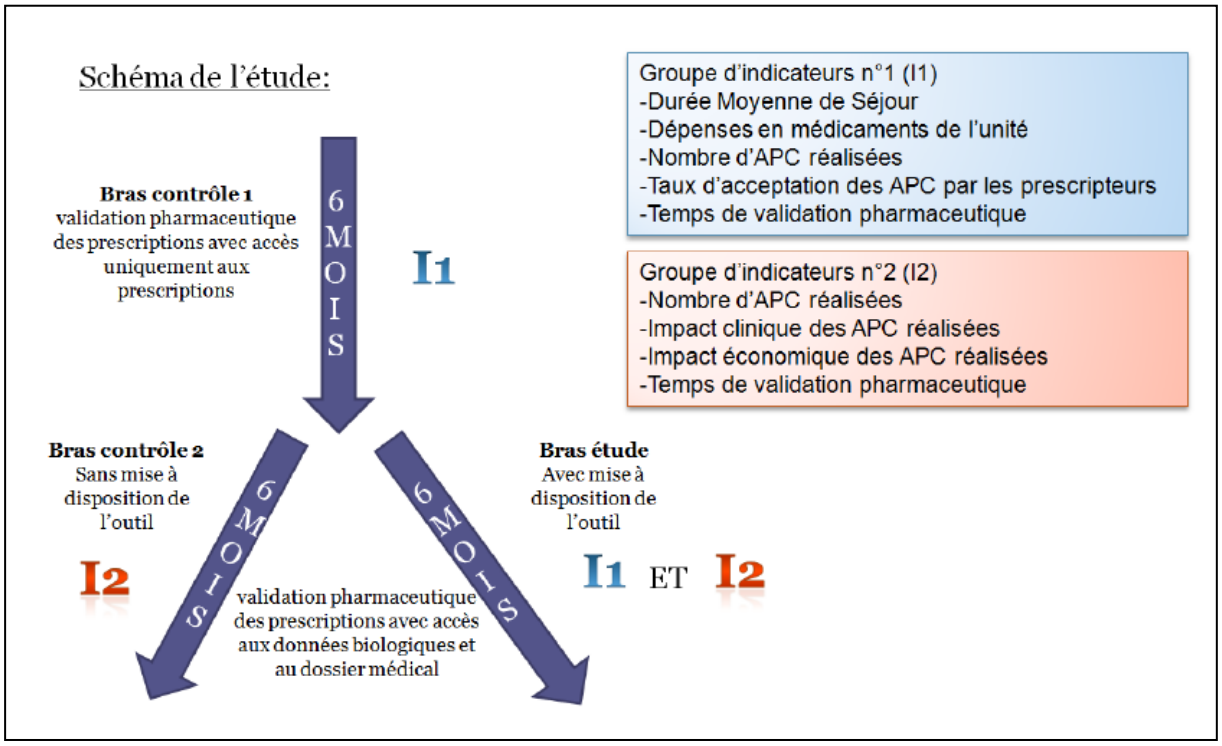


Figure 17. Schéma de l'étude d'évaluation du référentiel

L'informatisation du référentiel et son évaluation nécessitent des moyens qui pourront être sollicités soit en interne soit auprès d'instances nationales.

E/ Transposition de la méthode dans d'autres établissements de santé

Tout établissement de santé peut définir sa propre liste de SiPI et s'approprier la méthode d'investigation en suivant les étapes décrites dans ce travail de thèse.

La diffusion du référentiel peut aussi être envisagée par le biais de la commercialisation du logiciel et le développement d'une application pour Smartphone. Contrairement à l'outil Pim-check (35), qui propose au médecin des ajustements de la prise en charge médicamenteuse, sous réserve d'avoir au préalable renseigné les antécédents et traitements du patient, l'application Smartphone permettrait une mise en œuvre simple et rapide du référentiel, rendant les outils accessibles en quelques clics.

CONCLUSION

Face au paradoxe qui oppose l'essor de l'activité d'analyse pharmaceutique et le contexte actuel de restrictions budgétaires, l'objectif de ce travail était de proposer une stratégie permettant une analyse pharmaceutique complète, pour tous les patients hospitalisés. Notre démarche optimisée permet de pallier aux problèmes d'éthique et d'équité que peuvent engendrer les méthodes de sélections des patients, ou encore d'analyse partielle des prescriptions.

Cette thèse propose une méthode validée permettant une analyse pharmaceutique des prescriptions peu chronophage, tout en garantissant la pertinence des interventions pharmaceutiques. La démarche d'analyse pharmaceutique proposée est basée sur l'identification des SiPI de chaque patient. A chaque SiPI, correspond un outil d'aide à la validation, qui a fait l'objet d'une évaluation et qui permet aux pharmaciens d'identifier efficacement, les actions de pharmacie clinique à réaliser.

Cette méthode novatrice, reproductible dans les établissements de santé peut être une solution pour répondre à l'augmentation d'activité à laquelle les pharmaciens hospitaliers se retrouvent confrontés. Cela permet ainsi d'allier sereinement une activité devenue intense, à la satisfaction de pérenniser notre approche qualitative de pharmacien clinicien.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème ed. Paris: Elsevier Masson; 2012. 1296 p.

2. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.

3. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé | Legifrance [Internet]. [cited 2015 Nov 9]. Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2011/4/6/ETSH1109848A/jo

4. 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 (troisième partie : Décrets) - Article ANNEXE. 2005-1023 août, 2005.

5. Code de la santé publique - Article L5126-1. Code de la santé publique.

6. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

7. SFPC – Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – 1 ère édition.

8. étude ENEIS rapport final 2004 -2009 sur les évènements indésirables graves.

9. Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Validation pharmaceutique des prescriptions hospitalières: Intervention et analyse sur cinq ans. Presse Médicale. 2005 Aug;34(14):990–6.

10. Site internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives.

11. Bedouch, P., Sylvoz, N., Charpiat, B., Juste, M., Roubille, R., Rose, F. .-X., Bosson, J.-L., Conort, O., Allenet, B. and the French Society of Clinical Pharmacy's Act-IP© Group (2015), Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 40: 32–40. doi: 10.1111/jcpt.12214.

12. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses.

13. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. Pharm Hosp Clin. 2012 Dec;47(4):293–5.

14. C J Lowe DRP. Development of a method for clinical medication review by a pharmacist in general practice. Pharm World Amp Sci PWS. 2000;22(4):121–6.

15. [cited 2016 Jun 6]. Available from: http://www.cumbria.nhs.uk/ProfessionalZone/MedicinesManagement/Guidelines/MedicationReview-PracticeGuide2011.pdf

16. Koda-Kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics: Clinical Use of Drugs. Springer; 2016. 1689 p.

17. Filippi M, Mallet L, Allenet B, Calop J. Le processus hospitalier de “soins pharmaceutiques” au Québec : illustration à partir d’un cas clinique. J Pharm Clin. 2003 Apr 1;22(2):88–94.

18. Meyer LD, Raymond CB, Rodrigue CMJ. Development and Evaluation of a Checklist for Medication Order Review by Pharmacists. Can J Hosp Pharm. 2011;64(3):199–206.

19. Dizet S, Varnier V. Analyses pharmaceutiques des ordonnances : adaptation de la pratique à la prise en charge thérapeutique du patient. Actualités pharmaceutiques. 2013 mai;(256).

20. Huet E, Berthet S, Pivot C, Paillet C. Satisfaction et attentes des prescripteurs vis-à-vis de l’analyse pharmaceutique des prescriptions sur deux unités de médecines internes. Pharm Hosp Clin. 2015 Jun;50(2):162–7.

21. Grain F, Brudieu E, Guimier C, Calop J. Analyse des erreurs de prescription et de l’activité de pharmacie clinique dans une unité de soins informatisée. J Pharm Clin. 1999 May 14;18(1):56–7.

22. Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, et al. Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l’analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire. Rev Médecine Interne. 2010 Dec;31(12):804–11.

23. Accueil ACT-IP [Internet]. [cited 2016 Jun 25]. Available from: http://www.actip.sfpc.eu/actip/index/ficheip/

24. Charpiat B, Macchi- Andanson M, Perquin S, Leboucher G, Brandon M-T. Mesure de la performance d‘internes en pharmacie : application à l‘analyse des prescriptions et au bon usage du médicament. J Pharm Clin. 2003 Oct 1;22(4):215–20.

25. Le daré B, Chabin M, Gaudy A.S, Bay M. Validation pharmaceutique : Partage et transmissions des pratiques. Tours : Rencontre Convergences Santé Hôpital ; 2015.

26. Ministère de la santé et des sports. Etude d’impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé - Rapport de l’étude [Internet]. 2009 [cited 2016 Sep 2]. Available from: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/RAPPORT_NATIONAL_SECURIMED.pdf

27. Pourrat X, Roux C, Bouzige B, Garnier V, Develay A, Allenet B, et al. Impact of drug reconciliation at discharge and communication between hospital and community pharmacists on drug-related problems: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014;15:260.

28. Mouterde A-L. Optimisation d’une démarche d’analyse pharmaceutique des prescriptions ciblée sur les médicaments à risque [Thèse d’exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2014.

29. Bigot A. Comment prioriser les activités de pharmacie clinique dans les unités de soins ? élaboration d’un outil d’aide à la décision basé sur une analyse global des

risques [Internet] [exercice]. Université Toulouse lll - Paul Sabatier; 2015 [cited 2016 May 26]. Available from: http://thesesante.ups-tlse.fr/961/

30. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - “Never Events” - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 May 26]. Available from: http://ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0

31. ISMP’s High-Alert Medications List [Internet]. [cited 2016 May 26]. Available from: https://www.ismp.org/tools/highalertmedicationLists.asp

32. Lê-Leplat C, Guilmineau F, Tarright N. Un nouveau regard sur l’IP DMS : son calcul, son interprétation. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 2014 Mar;62:S85.

33. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. Ann Pharmacother. 2004 Sep;38(9):1369–76.

34. Nguyen T-L. Application d’un score de risque d’iatrogénie médicamenteuse pour l’analyse pharmaceutique. Montpellier : Société Française de Pharmacie Clinique, 2016.

35. Haga S. PIM-check; a newly developed screening tool to identify potentially inappropriate prescribing in non-elderly patients. : A first step to validate the tool for use in Swedish hospitals [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 13]. Available from: http://uu.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A895888&dswid=4903

36. Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: a meta-analysis and systematic review. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2007 Apr 15;64(8):842–9.

37. Lazaro P, Sury-Lestage S, Princet I, Beuzit K, Faucher-Grassin J, Dupuis A. Partage d’expérience : les équipes pharmaceutiques mobiles à l’hôpital, un concept qui fait ses preuves ! Ann Pharm Fr. 2013 Sep;71(5):364–8.

38. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

39. Guérin A, Barthélémy I, Merger D, Tanguay C, Lebel D, Bussières JF. Projet Impact Pharmacie sur la description du rôle et sur les retombées du pharmacien: méthodologie. [cited 2016 Apr 9]; Available from: http://indicible.ca/urpp/20140130_IMPACTPHARMACIE2_Annales.pdf

40. Google Scholar [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: https://scholar.google.fr/schhp?hl=fr&lr=lang_fr&as_sdt=0,5

41. Catalogue SUDOC [Internet]. [cited 2016 Apr 9]. Available from: http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1/SET=19/TTL=1/ADVANCED_SEARCHFILTER

42. Bushell S. Implementing plan, do, check and act. The Journal for Quality and Participation. 1992;15(5):58.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Résultats de la recherche bibliographique pour la SiPI "patients insuffisants rénaux" 87
Annexe 2. Grille de recueil de données pour la SiPI "patients insuffisants rénaux" 90
Annexe 3. Outil de validation pour la SiPI "patients insuffisants rénaux" 91
Annexe 4. Résultats de la recherche bibliographique pour la SiPI "nutritions parentérales industrielles" 93
Annexe 5. Grille de recueil de données pour la SiPI "nutritions parentérales industrielles" 95
Annexe 6 : Outils de validation pour la SiPI "nutritions parentérales industrielles" 96
Annexe 7. Résultats de la recherche bibliographique pour la SiPI "infections urinaires" 98
Annexe 8 : Grille de recueil de données pour la SiPI "infection urinaire" 99
Annexe 9 : Outils de validation pour la SiPI "infection urinaire" 100

ANNEXES

Annexe 1. Résultats de la recherche bibliographique pour la SiPI "patients insuffisants rénaux"

Titre	Mois Année	Auteurs	Journal	Sujet	Résultats
PUBMED					
A contribution safety on using low molecular weight heparin in patients with renal failure	avr-04	Gea Rodrígue z et al.	Farm Hosp	Evaluation de l'acceptation des IP dans le cas de prescription d'HBPM chez les patients IR	Le taux d'acceptation des IP est proportionnel au degré d'IR : 70% sont acceptées si IR sévère (Cl créat < 30ml/min), 41,8% si IR modérée (Cl créat entre 30 et 60 ml/min), 31,5% pour les indications de prophylaxie, 21,4% pour les patients à faible risque thrombotique.
Adjusting the dosage of medication in institutionalised elderly patients with renal failure	févr-09	Montañés -Pauls et al.	Farm Hosp	Observation des adaptations posologiques chez les patients IR sévère : Cl créat < 30 ml/min	63,5% des IP sont acceptées. Médicaments les plus concernés par les IP : diurétiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiémétiques, ranitidine. Les IP ont montré que ces patients nécessitent un suivi individuel.
Assessment of a pharmaceutical interventional programme in patients on medications with renal risk	juin-09	Alvarez Arroyo et al.	Farm Hosp	Objectifs : Préparer un guide pour l'adaptation des posologies chez le patient IR. Mesurer la prévalence des prescriptions à risque rénal.	Taux de prescription avec posologie non adaptée : 18,7% dans le groupe témoin, versus 2,1% dans le groupe intervention. Cette étude montre que la validation prospective des médicaments à risque rénal permet une amélioration très significative de l'adaptation posologique des prescriptions.
Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review	2011	Stemer et Lemmens -Gruber	BMC Nephrol	Le but de cette étude était de résumer les données disponibles concernant le rôle et l'impact des services de pharmacie clinique pour patients IR.	Rôle du pharmacien clinicien d'après les 21 études sélectionnées : - détecter, prévenir et résoudre les problèmes liés aux médicaments - gestion de la maladie et éducation des patients pour accroître leurs connaissances en médicaments - l'anémie est la comorbidité la plus communément gérée par les pharmaciens avec une amélioration significative des résultats biologiques (hémoglobine) - en moyenne, 79% d'acceptation des IP. Problèmes les plus souvent signalés : posologie incorrecte, nécessité d'une pharmacothérapie supplémentaire => impact positif des pharmaciens cliniciens.
Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia	2015	Getachew et al.	BMC Nephrol	Inclusion des patients avec une Cl créat ≤ 59 ml/min Données recueillies : le taux de créatinine sérique, l'âge, le sexe et les médicaments prescrits et leur dosage ont été recueillis à partir des dossiers médicaux des patients.	28% des patients avaient tous les médicaments adaptés à la fonction rénale, 41% avaient quelques médicaments ajustés de manière appropriée, 31% ne présentaient aucun médicament adapté de manière appropriée. => erreur de dosage fréquent dans cette population.
Effectiveness of clinical pharmacist interventions in a hemodialysis unit	avr-93	Tang et al.	Clin Ter	Pertinence des IP en unités d'hémodialyse	205 IP => 91,7% sont acceptées. Types d'IP : choix du médicament (32,2%), arrêt du médicament (19%), choix de la dose (24,4%), suivi thérapeutique (24,4%). Réalisation des IP suite à des résultats biologiques anormaux. 34,6% des IP ont permis de préserver un organe majeur, 62,4% : amélioration de la qualité des soins. Parmi les IP acceptées : 90,5% ont

					abouti à des améliorations des résultats biologiques et 7,9% n'ont conduit à aucun changement observable ou n'a eu aucun effet sur les résultats biologiques.
Pharmacist monitoring of drug therapy in patients with abnormal serum creatinine levels	août-93	Golightly et al.	Hosp Pharm	Mise en place d'un programme de surveillance des patients IR par les pharmaciens	2 ans, 627 patients, 233 changements de traitement suite à une IP => le plus souvent : diminution de dose (médicaments les plus souvent concernés : antibiotiques, 55% des IP) => influence bénéfique du pharmacien sur la prise en charge des patients insuffisants rénaux.
Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals	oct-93	Boussadi et al.	Int J Med Inform	Création d'un système d'alerte concernant l'ajustement de dose chez les patients IR Comparaison des alertes extraites du système d'alerte et des alertes réalisées par le pharmacien sur 5006 lignes de prescriptions	Le système d'alerte détecte 421 alertes : 283 de surdosage, et 138 de sous-dosage. Beaucoup d'alerte non détectées par les pharmaciens par manque de temps et/ de personnel. Le système d'alerte est un moyen complémentaire de l'activité des pharmaciens.
GOOGLE SCHOLAR					
Prise en charge médicamenteuse des patients insuffisants rénaux chroniques hospitalisés en soins aigus dans un hôpital régional suisse	févr-15	Reutemann et al.	Néphrologie & Thérapeutique	2 mois, 5 services. Critères d'inclusion : DFG entre 15 et 60 ml/min. Critères de jugement principal : PECM optimale c'est à dire adaptation des posologies, absence de contre-indication, présence d'un traitement pour toute comorbidité/complication liée à l'IRC.	71 patients : 45,1% sortent avec une PECM conforme aux critères retenus, 29,6 % avec au moins une posologie non adaptée à la fonction rénale, , 9,9 % avec un médicament contre-indiqué en raison du degré de l'IRC, 73,2 % avec au moins une comorbidité/complication non traitée, Pour 39 des 56 patients ayant quitté l'hôpital avec un traitement non optimal, aucun suivi particulier n'était prévu. => amélioration de la PECM possible notamment le traitement des comorbidités/complications, ainsi que l'organisation du suivi en ambulatoire.
Sources d'information pour l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal	oct-10	Launay-Vacher	Journal de Pharmacie Clinique	Les informations officielles (Résumés des caractéristiques du produit) sont le plus souvent très partielles, voire inexactes.	MDRD : formule de choix pour l'évaluation de la fonction rénale. Présentation du site GPR (service ICAR)
SUDOC					
Rôle du pharmacien dans l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal: à propos d'une expérience québécoise à l'hôpital Laval (Canada) .	2007	Larroutis	/		3 méthodes possibles pour l'adaptation posologique : méthode de la dose qui consiste à diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration, méthode de l'intervalle qui consiste à augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose, méthode mixte. 2 catégories de médicaments qui favorisent la iatrogénie : les médicaments dont la prescription peut entraîner une aggravation de l'insuffisance rénale préexistante (aminosides, antiviraux, AINS, hypolipidémiants, IEC, sartans, produits de contraste iodé) et ceux dont l'accumulation en cas d'insuffisance rénale peut entraîner des effets indésirables graves (digitaliques, allopurinol, diurétiques, héparines, AVK, médicaments du

					diabète, médicaments hyponatrémiants, opioïdes, biphosphonates, gabapentine). Définition du Cut-off à 50 ml/min (Cockcroft-Gault) pour l'adaptation posologique, sans remettre en question la limite de 60ml/min pour définir l'IR modérée.

Fiche de recueil de données – Insuffisance rénale *(Joindre une photocopie de la prescription + courbe d'évolution des MDRD)*

DONNEES GENERALES			
Service : N° de séjour : Sexe:	Age : ……ans Poids : ……kg Taille: ……cm IMC (poids en kg/taille en cm²) : ……	**Motif d'hospitalisation :**	**ATCD :** IRA/IRC ? …… Dialyse : oui non

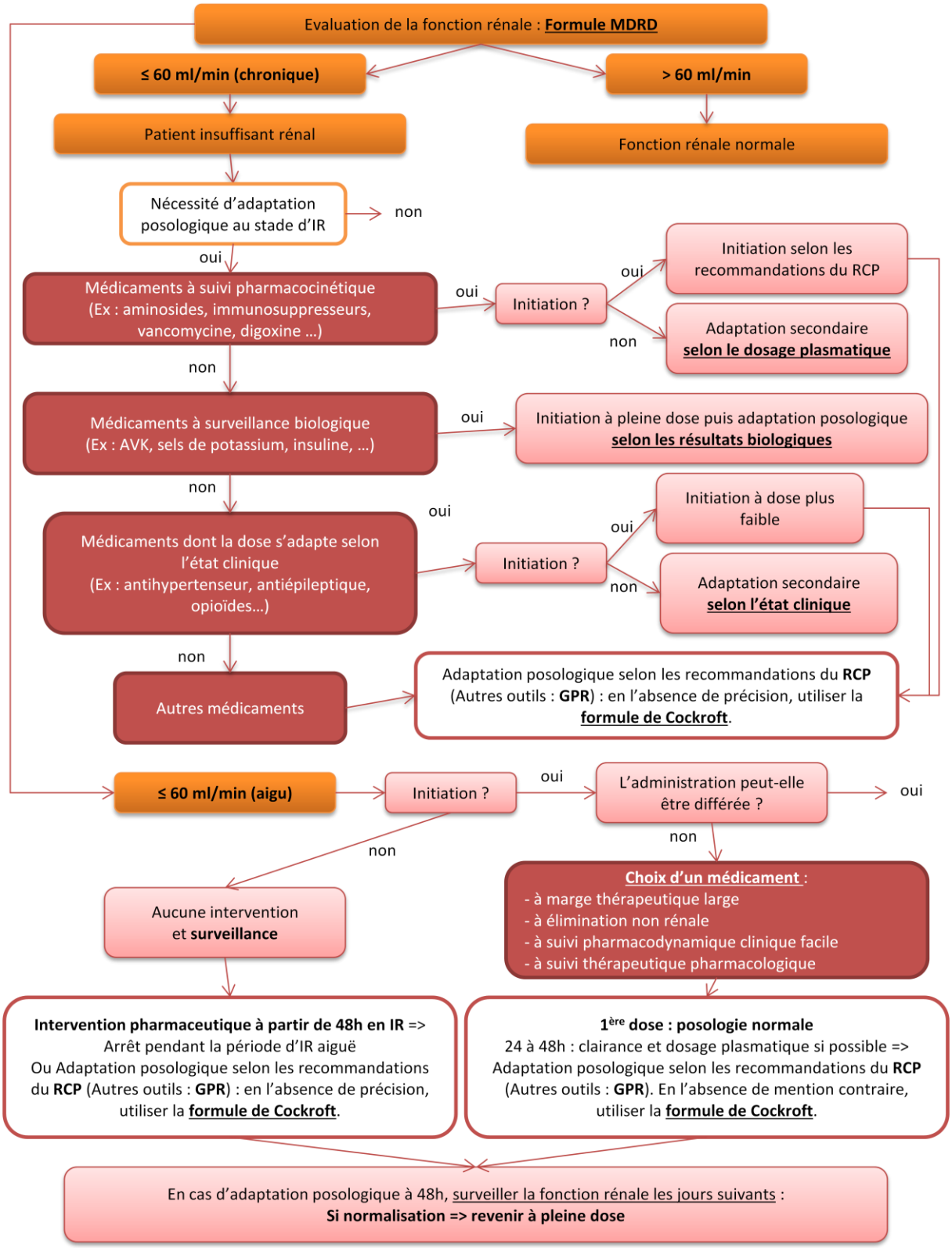
EVALUATION DE LA FONCTION RENALE	
Données Cyberlab Créatininémie = …… *µmol/L* MDRD = …… ml/min/1.73m² ***Si <60ml/min***	**Cl créat (Cockroft) = …… mL/min** *Rappel formule de Cockcroft :* *Cl créat = [(140-âge) x poids(kg) x k] / créat (µmol/L)* *k = 1.23 pour un homme , k= 1.04 pour une femme*

ANALYSE DU TRAITEMENT				
Liste des médicaments nécessitant une adaptation de posologie en cas d'IR *(DCI + posologie)*	**Données biblio** ***(RCP, site GPR, recommandations, autres)***	***Actions de la pharmacie (adaptation posologique recommandée, intervention pharmaceutique)***		
		Date	Posologie adaptée à la fonction rénale	Intervention pharmaceutique réalisée (oui/non)

Autres interventions pharmaceutiques réalisées sur la prescription : ……

……

Annexe 3. Outil de validation pour la SiPI "patients insuffisants rénaux"



ADAPTATIONS POSOLOGIQUES chez l'INSUFFISANT RENAL

Atenolol :
Si Cl créat < 35 mL/min/1.73m² : 100 mg/j
Si Cl créat de 15 à 35 mL/min/1.73m² : 50 mg/j
Si Cl créat < 15 mL/min/1.73m² : 25 mg/j ou 50 mg 1 jour sur 2

Allopurinol :
Si Cl créat de 40 à 80 mL/min : 200 mg/j
Si Cl créat de 20 à 40 mL/min : 100 mg/j
Si Cl créat < 20 mL/min : 100 mg 1 jour sur 2

Cetirizine :
Si Cl créat > 50 mL/min : 10 mg/j
Si Cl créat de 30 à 50 ml/min : 5 mg/j
Si Cl créat < 30 mL/min : 5 mg 1 jour sur 2
Si Cl créat < 10 mL/min : Contre-indiqué
Exception : En néphrologie, utilisation de la desloratadine (Aérius®) => pas d'adaptation selon le stade d'IR, mais prudence en cas d'IR sévère

Gabapentine :
Si Cl créat de 50 à 79 mL/min : de 600 à 1800 mg/j
Si Cl créat de 30 à 49 mL/min : de 300 à 900 mg/j
Si Cl créat de 15 à 29 mL/min : de 150 à 600 mg/j
Si Cl créat < 15 mL/min : de 150 à 300 mg/j

Metformine :
Si Cl créat de 30 à 60 mL/min = maximum 1.5 g/j
Si Cl créat < 30 mL/min : contre indiquée => Switch insuline

Metoclopramine :
Si Cl créat < 60 mL/min : diminuer la dose de 50%
Si Cl créat < 15 mL/min : diminuer la dose de 75%

Paracetamol : Si Cl créat < 30 mL/min : intervalle de 8h entre 2 prises, maximum 3g/jour

Perindopril :
Si Cl créat de 30 à 60 mL/min : 2 mg/j
Si Cl créat de 15 à 30 mL/min : 2 mg 1 jour sur 2
Si Cl créat < 15 mL/min + dialyse : 2 mg les jours de dialyse

Pravastatine :
Initiation à 10 mg/j si IR modérée ou sévère

Pregabaline :
Si Cl créat de 30 à 60 mL/min : initiation à 75 mg/j puis dose max = 300 mg/j
Si Cl créat de 15 à 30 mL/min : initiation à 50 mg/j puis dose max = 150 mg/j
Si Cl créat < 15 mL/min : initiation à 25 mg/j puis dose max = 75 mg/j

Tramadol :
Si Cl créat < 30 mL/min : intervalle de 12h entre 2 prises, maximum 200 mg/j, forme LP non recommandée

Zopiclone :
Si Cl créat < 30 mL/min : demi-dose = 3.75 mg au coucher

CONTRE-INDICATION ABSOLUE

Rosuvastatine : CI si Cl créat < 30 ml/min => Switch par **Atorvastatine** (principalement éliminé par voie biliaire ; les concentrations plasmatiques ne sont pas influencées par le degré d'IR)

HBPM : CI si Cl créat < 30 ml/min => Switch par **HNF**

Metformine : CI si Cl créat < 30 mL/min => Switch par **insuline**

Alfuzosine : CI si Cl créat < 30 ml/min => Switch par **Finastéride**

Gliclazide, Glimepiride, Glibenclamide, Glipizide : CI si Cl créat < 30 ml/min

Hydrochlorothiazide, Indapamide, Spironolactone : CI si Cl créat < 30 ml/min => Préférer **furosémide**

Annexe 4. Résultats de la recherche bibliographique pour la SiPI "nutritions parentérales industrielles"

Titre	Mois Année	Auteurs	Journal	Sujet	Résultats
PUBMED					
Evaluation of nutrition support pharmacist interventions	mai-15	Giancarelli et Davanos	JPEN J Parenter Enteral Nutr	Nutrition entérale et parentérale, et intervention pharmaceutique Objectif principal : Quel est le nombre d'IP qu'un pharmacien réalise sur une prescription de nutrition parentérale? Quel est le taux d'acceptation? Objectif secondaire : Quelles sont les catégories d'IP le plus acceptées ? le moins acceptées ?	132 patients, 383 IP. Taux d'acceptation global = 84%. - IP les plus acceptées : monitorage résultats biologiques (électrolytes, glucose, fonction hépatique), fluides et électrolytes (recommandation d'administration en discontinu, suppléments en électrolytes) - IP les moins acceptées : ajustement de dose, diagnostic, arrêt de médicament.
Impact of clinical pharmacist-based parenteral nutrition service for bone marrow transplantation patients : a randomized clinical trial	déc-13	Mousavi et al.	Support Care Cancer	Comparaison du statut nutritionnel et de la durée moyenne de séjour chez des patients recevant une greffe de moëlle osseuse dans un groupe contrôle et dans un groupe intervention pharmaceutique	99 patients. - Meilleur statut nutritionnel dans le groupe intervention (dénutrition ++ dans le groupe contrôle). - Diminution de la DMS dans le groupe intervention. - Apports quotidiens (oral et parentérale) inférieurs aux besoins nutritionnels recommandés dans le groupe contrôle - Durée de nutrition parentérale plus courte dans le groupe intervention.
Clinical nutrition and drug interactions	2013	Ekincioğlu et Demirkan	Ulus Cerrahi Derg	Les nutritions parentérales et les incompatibilités avec les médicaments	Stabilité et incompatibilité sont sources de problèmes : diminution de la réponse thérapeutique, occlusion d'un cathéter, mortalité due à une perfusion de particule. Le pharmacien est le professionnel le plus compétent en termes de détection et prévention des problèmes tels que les interactions, stabilité et incompatibilités.
Pharmaceutical intervention with parenteral nutrition	févr-10	Sevilla Sánchez et al.	Farm Hosp	Intervention pharmaceutique portant sur les prescriptions de nutritions parentérales Données recueillies : données personnelles, indication de la nutrition parentérale, service d'accueil, type de nutrition, type d'IP, acceptation	265 IP : en moyenne 2,1 IP/patient Taux d'acceptation : 83,77% Conclusion : ajout d'un pharmacien dans l'équipe de soins pour réaliser les interventions directement auprès du médecin
Pharmaceutical interventions in metabolic and nutritional follow-up of surgical patients receiving parenteral nutrition	août-08	Llop-Talaverón et al.	Farm Hosp	Impact des interventions pharmaceutiques sur les complications métaboliques associées	Quatre catégories pour classer le degré de complication : a) aucune modification (dans la fourchette normale); b) la modification sans complication associée; c) une complication modérée, d) une complication grave. Conclusion : La surveillance systématique des paramètres d'analyse spécifiques (phosphate, albumine, préalbumine, de potassium ou pour diminuer la protéine C réactive, de glucose ou de triglycérides) peut être efficace pour atteindre le succès dans la thérapie nutritionnelle, en termes d'amélioration de l'état nutritionnel et de la prévention et le contrôle des complications associées.
Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit	juin-00	Gikic et al.	Pharm World Sci	Objectifs : 1) identifier prospectivement les combinaisons de médicaments injectables administrés et 2) les analyser selon les informations trouvées dans la littérature.	19 patients. En moyenne 6,5 médicaments injectables/patient. 86,3% des mélanges sont compatibles, 3,4% sont incompatibles, 10,3% sans données de compatibilités
Nutritional support: pharmacists' influence on the prescribing process	oct-94	McDermott et al.	Top Hosp Pharm Manage	Augmenter la participation des pharmaciens au processus de prescription des nutritions	Influence accrue des pharmaciens sur le processus de prescription : choix de la nutrition parentérale la plus appropriée, switch plus tôt de nutrition parentérale à entérale, la reconnaissance des pharmaciens par les médecins, et la satisfaction professionnelle accrue pour les pharmaciens.

GOOGLE SCHOLAR					
Aspects pratiques de la nutrition parentérale et rôle du pharmacien en nutrition clinique	mars-10	Rey	Journal de Pharmacie Clinique	Rôle du pharmacien en nutrition	- Besoins nutritionnels : S'assurer que les besoins énergétiques du patient ont été correctement calculés. S'assurer que le « bon mélange » a été prescrit au patient : cohérence entre apport calorique et besoins énergétiques. - Voies d'administrations : Valider l'indication de la nutrition parentérale en s'assurant que le tube digestif du patient n'est pas « utilisable » et veiller à ce qu'un relais entéral et/ou oral soit assuré dès que possible. S'assurer que le « bon mélange » a été prescrit au patient : cohérence entre la voie veineuse choisie et la composition du mélange, la durée du traitement. - Mélanges prescrits : S'assurer que les vitamines et oligo-éléments ont bien été prescrits par les médecins. Donner des recommandations sur les ajouts (im)possibles dans les poches de nutrition parentérale et sur la stabilité des mélanges. - Surveillance et complications : Connaître les complications métaboliques et hydro-électrolytiques associées à la nutrition parentérale et les moyens à mettre en œuvre pour les corriger. Donner des conseils de « bon usage » sur le rinçage des voies d'administration, la gestion des pansements occlusifs aux équipes infirmières. Valider les traitements anti-infectieux éventuels prescrits en cas d'infection (référentiels, spectre…).
Quelle place pour le pharmacien clinicien en nutrition parentérale? Etude rétrospective au CHU de Liège	mar-2013	Van Hees et al.	Congrès de l'Association Francophone et Pharmaciens Hospitaliers de Belgique	Rôle du pharmacien en nutrition	Problèmes identifiés : 61% de patients avec une indication non justifiée, présence d'une trace dans le dossier d'une évaluation des apports nécessaires dans 25% des cas seulement, dans 54% des cas les oligoéléments ne sont pas administrés de manière systématique, 50% des prescriptions d'oligoéléments sont dilués dans la poche (alors que non recommandé par l'équipe nutritionnelle pluridisciplinaire), prescription de vitamines non systématique dans 39% des cas et 14% sont dans la poche (alors que non recommandée). Ce travail permet d'identifier les pistes et les priorités d'actions.
SUDOC					
Bon usage de la nutrition parentérale en milieu hospitalier: rôle du pharmacien en nutrition clinique	2012	Kiouris	/	Bon usage de la nutrition parentérale en milieu hospitalier: rôle du pharmacien en nutrition clinique	Points positifs : 38% des prescriptions n'étaient pas supplémentées correctement en vitamines et en oligoéléments. Suivi du ionogramme sanguin réalisé dans 92% des cas Points insuffisamment contrôlés : 38% de suivi glycémique, 24% de bilans hépatiques, 14% de suivis de la calcémie
RECHERCHE SUR LE WEB via le moteur de recherche GOOGLE					
Nutrition parentérale et médicaments intraveineux au CHU de Nancy : Enquête transversale sur la prescription, les modes d'administration et la compatibilité	oct-07	Steckmeyer	/	Compatibilités des médicaments injectables avec les nutritions parentérales	Fiche de recueil des traitements : Données patient : service, date, initiales, âge, poids, taille, motif d'hospitalisation Données nutrition parentérale : indication, exclusive, mixte, tube digestif fonctionnel ou non, site de perfusion, continu ou discontinu Solutés de nutrition parentérale : nom, volume, horaire, durée, débit Compléments et médicaments injectables : dose, solvant, concentration, diluant, horaire, débit Recherche données de compatibilités => 8% des médicaments étaient incompatibles.

CHU Poitiers — Janvier 2016 — Service Pharmacie

FICHE DE RECUEIL – NUTRITION PARENTERALE ARTIFICIELE et AUTRES TRAITEMENTS ASSOCIES

Service : Date :	N° de séjour :	Age :

DONNEES PATIENTS

Taille : Poids : IMC :	Motif d'hospitalisation :	ATCD :	Na+ = K+ = MDRD =	Phosphore = Magnésium =

NUTRITION PARENTERALE

Prescription :	Spécialité :	Début de prescription :
Modalités d'administration :	- Voie d'administration : ☐ VVC (chambre implantable, KT central, picc line) ☐ VVP - Matériel : ☐ pompe ☐ Dialaflow	- ☐ Continue ☐ Discontinue - Durée d'administration/horaires : - Débit de perfusion :

SUPPLEMENTATION : VITAMINES, OLIGOELEMENTS, LIPIDES et ELECTROLYTES

Spécialités :	Volume administré	Solvant (si dilution)	Modalités d'administration			
			Dans la poche	En Y	Temps de passage	Arrêt NP?

TRAITEMENTS INJECTABLES ASSOCIES

Spécialités :	Volume administré / Dose	Solvant (si dilution)	Modalités d'administration			
			Dans la poche	En Y	Temps de passage	Arrêt NP?

REMARQUES :

Annexe 5. Grille de recueil de données pour la SiPI "nutritions parentérales industrielles"

Annexe 6 : Outils de validation pour la SiPI "nutritions parentérales industrielles"

Nutritions parentérales industrielles – Bonnes pratiques

1. •Spécialité prescrite
2. •Concordance avec la voie veineuse d'administration.
   •Si absence de « Péri - » dans le libellé produit : administration en VVC
3. •Supplémentation en vitamines et oligo-éléments *(Cernevit®, Tracutil® compatibles dans toutes les poches de NP)* que la NP soit exclusive ou non.
4. •Compatibilités des médicaments injectables administrés en Y *(cf verso)*
   •*Si pH basique : risque de précipitation – Incompatible*
   •*Données de compatibilités du RCP*
   •*Appel laboratoire de la spécialités + de la NP : Comparer la concentration testée par le laboratoire à celle préconisée par le guide des injectables*
   •*Si incompatible proposer une alternative : autre voie ou modalité d'administration (orale, SC, IVD)*
   •*Si pas d'alternative, arrêt de la NP*
5. • Si Smofkabiven®: Supplémentation en électrolytes +++
   •**A réserver aux services de réanimation**

	NP		Volume total	Osmolarité (mOsm/L)	Voies VVC/VVP	Durée de perfusion
ADULTES	Kabiven® 1400kcal T		1540ml	1060	VVC	12 à 24h
	Mednutriflex® 1900kcal T		1875ml	1540	VVC	
	Smofkabiven® 1100kcal T *sans électrolytes*		986ml	1300	VVC	14-24h
	Smofkabiven® 2200kcal T *sans électrolytes*		1970ml	1300	VVC	14-24h
	Perikabiven® 1000kcal T		1440ml	750	VVP/VVC	12 à 24h
ENFANTS	Pediaven G20 B	→ 1mois à 2ans → 2 à 11ans → 11 à 18ans	1000ml	1400	VVC	24h -<24h *(augmentation progressive du débit la 1ère heure et diminution progressive la dernière heure)*
	Numetah® G16% T	→ 2CP ouverts → 3CP ouverts	500ml	1580 1230	VVC	*Augmentation progressive du débit la 1ère heure et diminution progressive la dernière heure 24h*
	Numetah® G19% T	→ 2CP ouverts → 3CP ouverts	1000ml	1835 1460	VVC	
	Pediaven NN1 B J1 et J2		250ml	715	VVC/VVP/ Ombilicale VVC	En continu sur 24h
	Pediaven NN2 B > J2		250ml	790		En continu sur 24h

Compatibilité s en Y des médicaments injectables associés

DCI	Spécialités au livret	pH	Kabiven®	Perikabiven®	Mednutriflex®
			5,6	5,6	5 - 6
Aciclovir	Zovirax®	11	Incompatible (Précipitation et déstabilisation de l'émulsion lipidique) **Alternative :** IVD* lente 3 min		
Acide acetyl salicylique	Aspegic®	NR	Pas de données **Alternative:** IVD* 3 min ou IM profonde		
Albumine	Vialebex®	6,4 - 7,4	Incompatible **Alternative:** perfusion IV*		
Alizapride	Plitican®	NR	Pas de données **Alternative:** IVD* 3 min ou IM		
Amikacine	Amikacine	3,5 - 5,5	Compatible en Y en respectant la concentration max de 5 mg/mL		
Amoxicilline	Amoxicilline	NR	Compatible en Y en respectant une concentration max de 20 mg/mL dans NaCl 0,9%		Compatible en Y en respectant une concentration max de 50mg/ml - Perfusion 30 min à 1 h
Amoxicilline AC	Amoxicilline AC	NR			
Caféine	Caféine®	NR	Pas de données **Alternative:** Perfusion* 20 min		
Caspofungine	Cancidas®	6,6	Incompatible **Alternative:** Perfusion* IV lente 1 h		
Céfépime	Axepim®	4 - 6	Compatible en Y en respectant une concentration max de 100 mg/mL - Perfusion 30 min **Alternative:** IVD* 3 min		
Cefotaxime	Cefotaxime	4,5 - 6,5 et 5 - 7,5 frozen premixed solutions	Compatible en Y en respectant la concentration max de 40 mg/mL dans NaCl 0,9%. **Alternative:** IVD* 3 min		
Chlorpromazine chlorhydrate	Largactil®	4 - 5	Pas de données **Alternative:** IVD* 1 mg/min ou IM		
Ciclosporine	Sandimmum®	NR	Compatible en Y en respectant une concentration max de 2,5 mg/mL		
Esoméprazole	Inexium®	9 - 11	Incompatible (Précipitation et déstabilisation de l'émulsion lipidique) **Alternative :** IVD* lente 3 min		
Fentanyl	Fentanyl	4 - 7,5	Compatible en Y en respectant une concentration max de 0,05 mg/mL		
Fluconazole	Fluconazole	4 - 8 dans NaCl et 3,5 - 6,5 dans G5	Compatible en Y (2 mg/mL - solution prête à l'emploi)		
Furosémide	Lasilix®	8 - 9,3	Compatible en Y en respectant la concentration max de 1,5 mg/mL dans G5%		Compatible en Y sans dilution en IVD 5 min.
Gentamicine	Gentamicine®	4 - 4,5	Compatible en Y à la concentration max 1,6 mg/mL dans NaCl 0,9%		
Heparine Sodique	Heparine Sodique	5 - 7,5	Compatible en Y à la concentration de 100 UI/mL		
Levetiracetem	Levetiracetem	NR	Pas de données **Alternative:** Perfusion* 15 min		
Magnesium sulfate	Magnesium sulfate	5,5 - 7	Compatible en Y (0,4 mmol/mL - solution prête à l'emploi)		
Meropenem	Meropenem	7,3 - 8,3	Compatible en Y en respectant la concentration max de 50 mg/mL		
Methylprednisolone	Methylprednisolone	3,5 - 7,0	Pas de données **Alternative:** IVD* 3 min ou IM profonde		
Métoclopramide	Primperan®	4,5 - 6,5	Compatible en Y en perfusion à la concentration de 2,5 mg/mL dans NaCl 0,9%		Compatible en Y en IVD 3 min
Métronidazole	Métronidazole	5,5	Compatible en Y (5 mg/mL - solution prête à l'emploi)		
Midzolam	Midzolam	2,9 - 3,7	Compatible en Y à la concentration de 2.5 mg/mL		
Morphine	Morphine®	3,5	Compatible en Y à la concentration de 5 mg/mL		
Nefopam	Acupan®	5-6	Pas de données **Alternative:** Perfusion* 15 min ou IM ou sublingual		
Noradrénaline	Noradrénaline	3 - 4,5	Compatible en Y respectant la concentration max de 1 mg/mL		
Octréotide	Octréotide	3,9 - 4,5	Compatible en Y en perfusion IV **Alternatives :** SC ou IVD 3 min		
Ondansetron	Ondansetron	3 - 4	Compatible en Y en IVD 30 sec minimum ou perfusion (2 mg/mL - solution prête à l'emploi)		
Paracetamol	Paracetamol	4,5 - 5,5	Compatible en Y en perfusion 20 min (10 mg/mL - solution prête à l'emploi)		
Phloroglucinol	Phloroglucinol	NR	Pas de données **Alternatives :** IVD* 3 min ou IM		
Phytomenadione	Vitamine K1®	5 - 7	Pas de données **Alternative:** IM		
Piperacilline	Piperacilline	NR	Compatible en Y en perfusion IV 30 min en respectant la concentration de piperacilline de 80 mg/mL.		
Piperacilline Tazobactam	Piperacilline Tazobactam	5,5 - 6,8			
Sufentanil	Sufentanil	3,5 - 6	Pas de données **Alternative:** Perfusion IV*		
Tacrolimus	Prograf®	2 - 6	Compatible en Y en respectant la concentration max de 0,1 mg/mL		
Tramadol	Contramal®	NR	Compatibles en Y en IVD (50 mg/mL) ou perfusion 20 min (12 mg/mL après dilution dans NaCl 0,9%)		
Vancomycine	Vancomycine®	2,5 - 4,5	Incompatible en IVSE car non testé dans les conditions du livret **Alternative:** Compatible en Y à la concentration de 10 mg/mL en perfusion discontinue		
Voriconazole	Vfend®	NR	Pas de données **Alternative:** Perfusion* 1-2 h		

*** Arrêt de la NP avec rinçage avant et après, ou autre voie veineuse**

Annexe 7. Résultats de la recherche bibliographique pour la SiPI "infections urinaires"

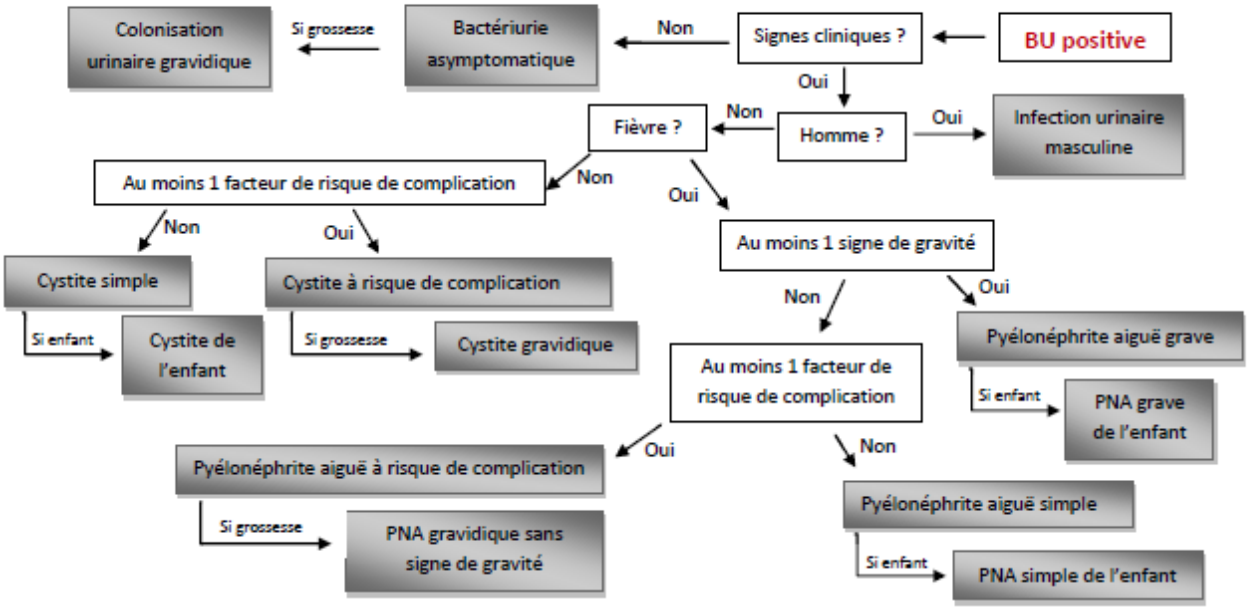
Titre	Mois Année	Auteurs	Journal	Sujet	Résultats
PUBMED					
Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis	2015	Doernberg et al.	Antimicrobial Resistance and Infection Control	Contexte : prescription d'ATB pour une bactériurie asymptomatique => entraîne des résistances, des EI, et une augmentation des coûts	Observation des prescriptions d'antibiotiques pour IU : 104 patients, 40 ont fait l'objet d'une IP pour changement de thérapie dont 10 qui ont été mises en œuvre. Diminution des prescriptions d'antibiotiques de 25%
Improving the prescribing of antibiotics for urinary tract infection	avr-97	Peterson et al.	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	Elaboration d'un programme pour l'amélioration de la PEC des IU : matériel éducatif envoyé au médecin généraliste + discussion pharmacien-médecin sur l'utilisation rationnelle d'ATB Evaluation sur le nombre de doses quotidiennes dispensées.	Le programme de formation continue par les pharmaciens modifie les pratiques de prescription dans le milieu communautaire. Les changements dans la prescription d'antibiotiques couramment utilisés pour les infections urinaires étaient évidents.
An assessment of antibiotic therapy of urinary tract infection in elderly, hospitalised patients	nov-95	McCaig et al.	Health Bulletin	But : comparer le traitement antibiotique effectivement reçu par les patients hospitalisés atteints d'une infection des voies urinaires (UTI) avec un traitement «optimal» (comme mesuré par le respect de la politique antibiotique, germe, les données de sensibilité, la fonction rénale du patient et le coût)	IU : plus fréquente chez les femmes et chez les patients sondés Germe le plus fréquent : E. Coli était la plus fréquente pathogène. Souvent, le traitement aurait pu être optimisé en substituant un antibiotique approprié moins couteux, en normalisant la durée du traitement et en veillant à ce que les doses aient été ajustées pour une insuffisance rénale. Economies découlant de l'utilisation de la thérapie «optimale» : estimées à 17%. Il existe clairement des possibilités considérables pour l'entrée positive du pharmacien clinicien dans ce domaine.
GOOGLE SCHOLAR					
En quoi le pharmacien, à la dispensation et ensuite, contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ?	janv-03	Sinègre	Médecine et Maladies Infectieuses	Revue de littérature	En 1996, les recommandations de l'ANDEM sur le bon usage des antibiotiques à l'hôpital, décrivent quatre priorités pour la pharmacie : - la mise en place de la dispensation nominative, - l'évaluation des consommations et de la politique antibiotique, - et sa participation à un comité du Médicament, partenaire du CLIN. Les principaux exemples français portent sur : la participation à la maîtrise de l'évolution des résistances bactériennes, la prévention de la iatrogénie, la pharmaco économie des antibiotiques.
SUDOC					
Evaluation du traitement des infections urinaires: audit en médecine gériatrique	1989	Bonnin	/		
RECHERCHE SUR LE WEB via le moteur de recherche GOOGLE					
Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte	2014	SPILF	/		Recommandations de la SPILF
Infection urinaire au cours de la grossesse	2015	SPILF	/		
Infections urinaires liées aux soins	2015	SPILF	/		

CHU Poitiers- Service pharmacie – Février 2016

CHE DE RECUEIL – PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS URINAIRES

Service :	Date :	N° de séjour :	Age :

Sexe : Taille : Poids : IMC : ☐ Grossesse en cours ☐ **SONDE URINAIRE en place ou retiré depuis – de 7j**	**Motif d'hospitalisation**	ATCD : ☐ Anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire ☐ Immunodépression grave ☐ IR sévère chronique Autres :	**Signes biologiques** MDRD = Créatinine = Plaquette = TP = Bilirubine = PaO2 = SpO2 = Lactates =	**Signes bactériologiques** ☐ BU Leucocytes : Nitrites : ☐ ECBU ☐ Germe identifié Si oui lequel : ..... ☐ ATBG (en cours/fait) :	**Signes cliniques** ☐ Brûlures mictionnelles ☐ Dysurie ☐ Fièvre ☐ Douleur fosse lombaire ☐ Choc septique ☐ Rétention urinaire PAS/PAD : .....



	Traitement du patient			Traitement recommandé par la SPILF		
	Molécule	Posologie	Durée	Molécule	Posologie	Durée
Prise en charge initiale = Probabiliste						
Modification du ttt Adaptation à l'ATBgramme						

Facteurs de risque de complication *:*
Anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire
Sexe masculin
Grossesse
Sujets âgés (>75ans ou >65ans si poly pathologies)
Immunodépression grave
IR sévère Cl créat < 30ml/min

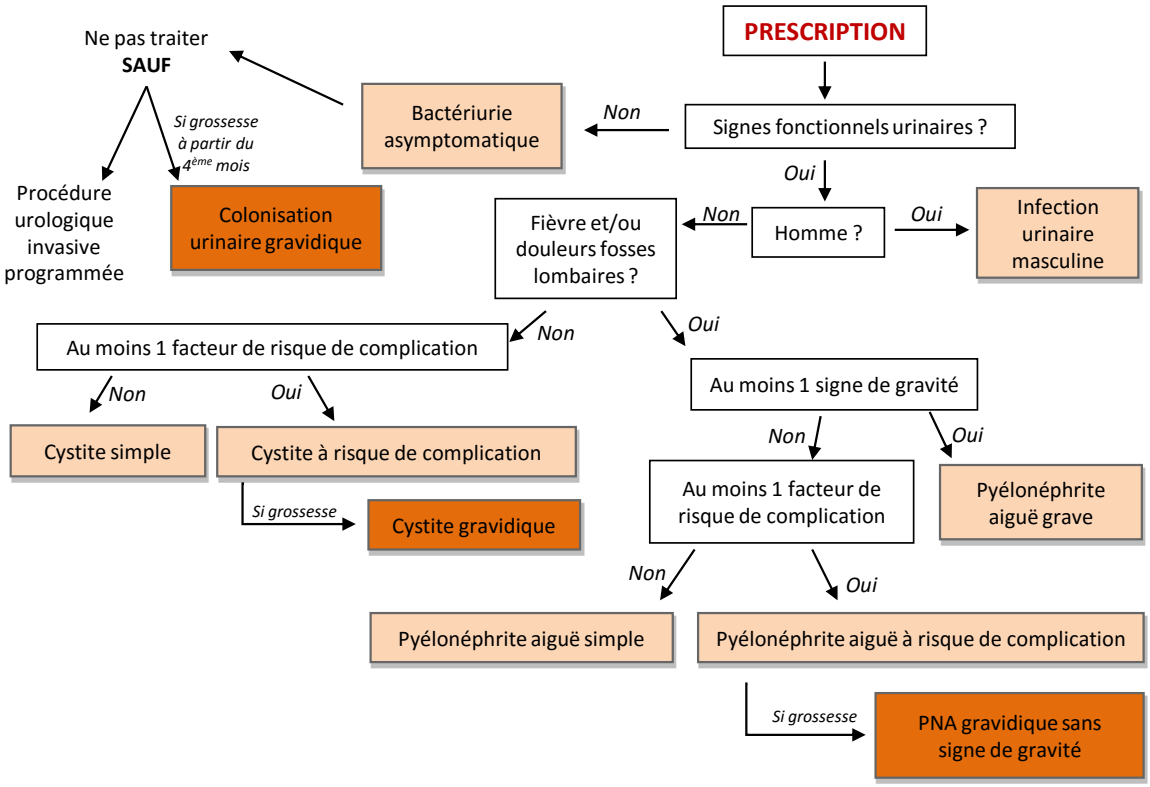
Critères de gravité *:*
- Sepsis grave = sepsis + 1 des critères suivants
Lactates > 2mmol/L
Hypotension artérielle < 90/40mmHg
Dysfonction respiratoire
= PaO2<60mmHg ou SpO2 <90%
Dysfonction rénale
= Créat>177µmol/L
Trouble de la coagulation
= Thrombopénie < 100000/mm3, ou TP<50%
Dysfonction hépatique
= Bilirubine > 34µmol/L)
- Choc septique
- Indication de drainage chirurgical ou interventionnel (risque d'aggravation du sepsis en péri-opératoire)

Signes de gravité en pédiatrie *:*
< 3mois
Sepsis grave
Uropathie sévère sous-jacente

CAT devant une prescription d'ATB pour infection urinaire

1. • **Initiation** ou **prolongation** de traitement ?
   • Traitement **probabiliste** ou **documenté** ? → Bandelette urinaire, ECBU, hémoculture, antibiogramme
2. • Quel type d'infection urinaire ? → **Signes fonctionnels urinaires** ? **Douleurs des fausses lombaires** ? **Fièvre** ?
3. • A quelles recommandations se référer ? → **Âge** ? **Sexe** ? **Grossesse en cours** ? **Sondage urinaire** ?
4. • Y a-t-il des facteurs de risques de complications ? → **Anomalie de l'arbre urinaire** ? **Sexe masculin** ? **Patients âgés** ? **Immudépression grave** ? **IR sévère** ?
   • Y a-t-il des signes de gravité ? → **Sepsis grave** ? **Choc septique** ?
5. • **Analyse pharmaceutique** *(Cf tableau au verso)* : molécules, posologies, durée totale du traitement
   • Vérifier la concordance avec les résultats de **l'antibiogramme +++**

A quelle recommandation se référer ?



Catégorie	Type d'IU	Antibiothérapie probabiliste	Antibiothérapie documentée	Durée totale du traitement
Infection urinaire communautaires bactériennes de l'adulte	Cystite simple	**1/ Fosfomycine- trométamol** 2/ Pivmécillinam, 3/ FQ, Nitrofurantoïne	/	Fosfomycine et FQ : Dose unique Pivmécillinam, Nitrofurantoïne : 5 jours
	Cystite à risque de complication	**1/ Différer le traitement** jusqu'à l'ATBgramme 2/Nitrofurantoïne, 3/Céfixime, FQ	1/ Amoxicilline, Pivmécillinam, Nitrofurantoïne, Amoxicilline acide clavulanique 2/ céfixime, 3/ FQ, 4/ cotrimoxazole	7 jours FQ : 5 jours
	Cystite récidivante	*idem cystite simple*	/	Prophylaxie si 1 épisode par mois : cotrimoxazole 80mg/400mg 1/j ou Fosfomycine-trométamol 3g/7j
	PNA sans signe de gravité avec FDR de complication	**1/ C3G parentérale** 2/ FQ (sauf si ttt par FQ <6 mois) Si allergie : aminosides ou aztréonam	1/ Amoxicilline 2/ Amoxicilline acide clavulanique, 3/ FQ, 4/ Céfixime, 5/ cotrimoxazole	10 à 14 jours
	PNA sans signe de gravité sans FDR de complication			7 jours si FQ Autres : 10 à 14 jours
	PNA grave	**1/ C3G IV + amikacine** Si allergie : aztréonam + amikacine ATCD BLSE : carbapénème + amikacine	1/ Amoxicilline 2/ Amoxicilline acide clavulanique, 3/ Céfixime, 4/ FQ, 5/ cotrimoxazole	10 à 14 jours
Infection urinaire masculine	Choc septique ou sepsis grave	*idem PNA grave*	**1/ FQ (même pour une souche multi-sensible) ou cotrimoxazole** 2/ Amoxicilline, 3/ C3G parentérale, 4/ Aztréonam	14 jours (21 jours si uropathie, immunodépression grave, ou traitement autre que FQ ou cotrimoxazole)
	Rétention d'urine Immunodépression grave Fièvre Mauvaise tolérance des signes fonctionnels urinaires	*idem PNA sans signe de gravité avec FDR de complication*		
	Autres cas	**Différer le traitement** jusqu'à l'ATBgramme		
Infection urinaire au cours de la grossesse	Colonisation urinaire gravidique	**Différer le traitement** jusqu'à l'ATBgramme	1/ Amoxicilline 2/ Fosfomycine-trométamol ou Pivmécillinam, 3/ cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois), 4/ Nitrofurantoïne, cotrimoxazole, Amoxicilline acide clavulanique, céfixime, ciprofloxacine	7 jours Fosfomycine : dose unique
	Cystite gravidique	**1/ Fosfomycine** 2/ Pivmécillinam, 3/ Nitrofurantoïne, 4/ Céfixime, Ciprofloxacine		
	PNA gravidique sans signe de gravité	**1/ C3G IV** Si allergie : aztréonam ou ciprofloxacine (sauf si ttt par FQ <6 mois)	1/ Amoxicilline 2/ Amoxicilline acide clavulanique, 3/ Céfixime, 4/ Ciprofloxacine, 5/ cotrimoxazole (à éviter les 2 premiers mois)	10 à 14 jours
	PNA gravidique avec signe de gravité	*idem PNA grave*		
Infections urinaires liées aux soins	Cystites liées aux soins	**1/ Fosfomycine-trométamol** 2/ Nitrofurantoïne, 3/ FQ	*Cf tableau Antibiothérapie documentée lors d'IU liée aux soins*	Fosfomycine : dose unique FQ, Nitrofurantoïne : 5 à 7 jours
	PNA liées aux soins	1/ Pipéracilline-tazobactam, C3G 2/ Si coque gram + : Amoxicilline acide clavulanique Ajout amikacine si SARM		10 jours
	Prostatite liées aux soins	**1/ C3G, pipéracilline-tazobactam** Si allergie : cotrimoxazole, FQ		14 jours
	En cas de sepsis grave	Ajouter **l'amikacine**		

Antibiothérapie documentée lors d'IU liée aux soins (par ordre de préférence)			
	Cystite	**Pyélonéphrite aiguë**	**Prostatite**
Entérobactéries	Amoxicilline, Pivmécillinam, Amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxazole, fluoroquinolone, Nitrofurantoïne, céfixime	Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxazole, fluoroquinolone, cefotaxime, ceftriaxone	Fluoroquinolone, cotrimoxazole, ceftriaxone, cefotaxime
EBLSE	Cotrimoxazole, fluoroquinolone, Nitrofurantoïne, Amoxicilline-acide clavulanique. Sur avis spécialisé : pipéracilline-tazobactam, C3G IV + Amoxicilline-acide clavulanique, cefoxitine, tigécycline	Cotrimoxazole, fluoroquinolone, pipéracilline-tazobactam si CMI < 2 mg/l, cefoxitine, ertapénème, méropénème, imipenème, aminoside en monothérapie, tigécycline	Fluoroquinolone, cotrimoxazole, ertapénème, méropénème, imipenème, cefoxitine, tigécycline
P. Aeruginosa	Ceftazidime , ciprofloxacine	Pipéracilline-tazobactam, Ceftazidime, ciprofloxacine	Ciprofloxacine, Ceftazidime
P. Aeruginosa : ceftazidime R et ciprofloxacine R	**Intérêt d'un avis spécialisé**		
S. Aureus méti-S	Amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxazole, fluoroquinolone, oxacilline ou cloxacilline IV		Cotrimoxazole, fluoroquinolone
S. Aureus méti-R	Cotrimoxazole, Nitrofurantoïne, teicoplanine, Vancomycine, linézolide	Cotrimoxazole, teicoplanine, Vancomycine, linézolide	
Entérocoque : Ampicilline S	Amoxicilline Si allergie aux bêtalactamines : glycopeptide		
Entérocoque Ampicilline R	Teicoplanine, Vancomycine, linézolide	Vancomycine, teicoplanine, linézolide	

RESUME - MOTS CLES

Introduction : Si l'informatisation des dossiers médicaux et des prescriptions a permis une évolution des prestations de pharmacie clinique grâce notamment, à un meilleur accès aux données du patient, elle a engendré une augmentation importante de la charge de travail pour le pharmacien. Dans un contexte d'effectifs pharmaceutiques restreints, les établissements de santé s'interrogent sur la stratégie à adopter concernant l'analyse pharmaceutique : réaliser une analyse pharmaceutique succincte pour tous les patients hospitalisés, mettre en œuvre une analyse pharmaceutique plus approfondie pour certains patients seulement, ou mieux encore proposer une analyse pharmaceutique approfondie pour tous les patients. C'est dans ce contexte que le CHU de Poitiers a souhaité définir sa stratégie de mise en œuvre de la pharmacie clinique avec pour objectif l'optimisation de l'analyse pharmaceutique.

Objectif : Le but de ce travail de thèse est de définir une méthode d'optimisation de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Cette optimisation signifiera à la fois : une analyse exhaustive, la fiabilisation et l'homogénéisation de l'analyse, ainsi que la maitrise du temps de validation.

Matériels et méthodes : Notre méthode consiste en une analyse pharmaceutique complète, basée sur l'identification de Situation Potentiellement Iatrogène (SiPI) c'est à dire toute situation pouvant entraîner un évènement iatrogène évitable ou inévitable, une inefficacité du traitement, ou une prise en charge non optimale. L'optimisation de l'analyse pharmaceutique passe par l'élaboration d'un référentiel de pharmacie clinique. Pour que celui-ci soit le plus adapté possible, chaque SiPI est investiguée selon une méthode rigoureuse en 8 étapes : Constitution d'un groupe de travail, recherches bibliographiques, élaboration d'une grille de recueil de données, briefing des investigateurs, recueil et analyses des données, débriefing de l'investigation et création d'un outil d'aide à la validation, formation à l'utilisation de l'outil, évaluation de l'outil.

Résultats : Au CHU de Poitiers, 25 SiPI ont été identifiées et classées selon 3 critères : le critère "patient" (insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, obésité, âge, porteur de sonde entérale), le critère "pharmacologique" (anticoagulants oraux, chimiothérapie orale, médicament hors livret, médicament à marge thérapeutique étroite, médicament torsadogène, opioïdes, nutrition parentérale, médicament diminuant du seuil épileptique, dose de charge, durée de l'antibiothérapie, schéma posologique multiprise), et le critère "stratégie thérapeutique" (thromboprophylaxie, infection urinaire, asthme et BPCO, hypokaliémie, infection pulmonaire, carence martiale, splénectomie/aplasie, diabète de type 2, antibioprophylaxie pré-opératoire). Après investigation de chacune d'elles, les interventions pharmaceutiques (IP) pertinentes ont été retenues et validées par les experts du domaine, et des outils de validation ont ainsi pu être créés. Les 3 exemples d'application de la méthode présentés dans cette thèse (insuffisance rénale, nutrition parentérale, infection urinaire), ont montré lors de l'évaluation, une augmentation du nombre d'IP pertinentes, ainsi qu'une diminution du temps de validation.

Conclusion : Ce référentiel permettra au pharmacien formé à son utilisation, d'identifier rapidement, lors de l'analyse des prescriptions, les IP pertinentes à réaliser pour chaque patient. Il constitue un recueil d'actions de pharmacie clinique efficientes en lien avec les SiPI. Cette stratégie d'analyse pharmaceutique permettra de pallier aux problèmes d'éthique et d'équité que peuvent engendrer des méthodes de sélections des patients, ou d'analyse partielle des prescriptions.

Mots clés : Pharmacie Clinique, Analyse pharmaceutique, Optimisation

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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