



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

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



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

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2016

THESE n°18-2016

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional le 15 septembre 2016

Par **Mélanie PAGANI**

Née le 24 septembre 1988 à Chambéry (73)

CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARRETE DU 4 OCTOBRE 1988 TIENT
LIEU DE
THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**AMELIORATION ET STANDARDISATION DES PRATIQUES DE
PHARMACIE CLINIQUE PAR PLUSIEURS APPROCHES**

JURY

Président :

Mme Catherine RIOUFOL : Pharmacien, MCU-PH, Hospices Civils de Lyon : Groupement Hospitalier Sud

Membres :

Mme Anne BOYER : Pharmacien, MCU-PH, Centre Hospitalier Universitaire Estaing Clermont Ferrand

Mme Magali BOURDELIN : Pharmacien Assistant Spécialiste, Hôpital Nord-Ouest Villefranche sur Saône

Mr Hervé BONTEMPS : Pharmacien, Praticien Hospitalier, Hôpital Nord-Ouest Villefranche sur Saône

Mr Gary DAVID : Médecin, Praticien Hospitalier, Hôpital Nord-Ouest Villefranche sur Saône

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Présidence du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLEE
Vice-président de la Formation et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALIER

COMPOSANTES DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme. ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme. Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme Christine. VINCIGUERRA
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme. Anne-Marie. SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien. DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE.
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe. VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas. LEBOISNE
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : M. Alain. MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr-PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Madame Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)
Monsieur Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

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

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE**
Monsieur Dominique TREPO (MCU-PH-HDR)

INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

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

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU – PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

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

- **PHYSIOLOGIE**

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

- **PHARMACOLOGIE**

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

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU – PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Madame Anthony FOURIER (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques

Madame Florence RANCHON

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

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

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

SERMENT DE GALIEN

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- *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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. 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. »

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

À ma présidente de jury,

Madame le Docteur Catherine Rioufol,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail et de présider ce jury. Je vous prie de recevoir ici l'expression de ma grande reconnaissance, ainsi que mon respect pour m'avoir guidé tout au long de mes études à la faculté de Lyon.

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Magali Bourdelin,

Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir guidé au fur et à mesure de ce projet. Je te remercie également pour ton accueil lors de mes stages et pour tes précieux conseils qui m'ont permis de bien appréhender le domaine de la pharmacie clinique. Tu as ma sincère et profonde gratitude.

À mon jury,

Madame le Docteur Anne Boyer,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail ainsi que pour ton accueil sur le CHU de Clermont Ferrand au début de mon internat. Je te remercie également pour ta disponibilité et ton partage d'expérience. Sois assurée de mon plus sincère respect.

Monsieur le Docteur Hervé Bontemps,

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail. Je vous suis reconnaissante de votre accompagnement durant mes dernières années d'internat et de vos conseils avisés. Vous trouverez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Gary David,

Vous avez accepté de siéger parmi les membres du jury, soyez assuré de mes sincères remerciements. Je vous remercie de m'avoir permis d'effectuer une partie de mon étude dans votre service. Je vous suis reconnaissante pour votre patience, votre disponibilité et votre gentillesse.

A **monsieur Eric Berthonnaud**, pour votre aide et vos précieux conseils en statistique.

À ma famille :

Mes parents :

Papa pour notre complicité depuis ma plus tendre enfance, pour ta disponibilité et ta bonne humeur au quotidien, pour ton caractère qui ressemble tant au mien.

Maman pour ton amour, tes conseils, ta perspicacité et ton soutien sans faille.

Merci à tous les deux de toujours avoir été là, sans vous rien n'aurait été possible ...

Ma petite sœur : « Tu t'appelleras Sophie sinon rien. » Merci pour tous les moments partagés ensemble, pour nos fous rires, ta bonne humeur et ta lucidité. Merci d'autant plus de m'avoir entourée tout au long de cette dernière année.

Mes cousines (Erica, Maylis, Ambre) et **cousins** (Aurélien, Dorian, Alban, Thomas) : j'espère encore partager de longues années à vos côtés.

Mes tantes (Véronique, Odile, Sylvaine) et **oncles** (Stéphane, Patrick, René).

Mes grands-parents (Jeannine, Jacqueline, Auguste et Edouard) : pour l'amour que chacun d'entre vous m'apporte malgré la distance et pour le profond respect que j'ai à votre égard.

Ma marraine (Isabelle) : pour ton écoute, sache que tu m'as toujours été d'un grand soutien malgré la distance.

Mon parrain (Stéphane) : pour ta présence et pour m'avoir fait traverser la mer rouge à la Capte.

La famille Irthum : merci pour votre accueil dans cette grande famille et pour votre soutien durant cette année.

À mes ami(e)s :

Laura : Ma chérie difficile à dire en quelques lignes : j'espère encore partager pleins de moments de complicité, tu as été une colocataire du tonnerre. Je te souhaite le meilleur pour la suite, je serais toujours là pour toi comme tu l'as été pour moi.

Marion dit « la grosse Voutasse » : La Rencontre de mon internat. En quelque mois, tout est devenu évident entre nous. Une amitié qui dure. Tu as été d'un soutien sans faille pendant ces quatre années. Je souhaite t'avoir à mes côtés encore de longues années.

Jess : Sur les bancs de la faculté ma petite jess, on a tout partagé les instants de bonheur comme les moments difficiles. Une amitié unique, je tiens à particulièrement te remercier pour ton aide tout au long de la réalisation de ce travail de thèse pour tes relectures (de virgules) et tes conseils avisés.

Aux BDF :

Bécher (mon petit ouistiti) : merci pour ces moments partagés et ta bonne humeur communicative. La seule chose que je te souhaite c'est la maturité ! et de prendre la direction de Saint Germain des Fossés.

Marion (la doyenne du groupe) : merci pour ton amitié et bien sûr merci à l'agence matrimoniale Lopez-Tempier.

Audrey : merci de ta présence et de ton amitié pendant ces quatre années d'internat.

Thomas : merci au chef de la bande « au grand TD », je te souhaite le meilleur pour la suite.

Julien : merci au petit fantôme d'avoir été là aux moments importants.

Aux Fet'teub : Vincent (le chef), Maelle (la maman), Chaton (le chirurgien), Clément (merci tout particulièrement de ton soutien et de tes conseils pendant une année difficile).

Aux amis d'enfance :

Coralie : depuis le praticable de GR, tu as toujours été présente, merci pour ton amitié et ton écoute pendant ces longues années.

A toutes les filles du club gymnique de Rillieux La Pape : tout particulièrement Audrey, Diane, Marion, Laura et Sandra (merci pour les valeurs que tu nous as inculqué).

Jean loup : merci pour ton aide, ton réconfort ainsi que tes conseils précieux.

Romain : merci pour cette amitié longue et sincère.

Giz, Manu, Flo, Carotte : pour nos soirées du lycée

Cyril : on a toujours besoin d'une oreille attentive comme la tienne, merci de m'avoir écouté et conseillé au cours de cet internat.

Julia/Thomas, Marion/Anthony, Célia/Julien : très heureuse de vous compter parmi mes amis et j'espère pour encore de longues années.

À toute l'équipe de la PUI de Clermont Ferrand :

- **Au docteur Valérie Sautou** : pour vos conseils et vos encouragements au cours de mon internat.
- **A la CAMS** : Vera Alaux-Boiko, Pascaline et Lucie. Merci pour ces 6 mois de bonne humeur, vous avez su me faire apprécier plus que mesure les DMS.
- **A l'analyse de gestion** : merci à Vincent et l'ensemble de l'équipe pour mes derniers 6 mois d'internat.

À toute l'équipe de la PUI de Villefranche :

- **Aux pharmaciens** : Magali B, Sandra C, Mélanie M, Fabienne C et Séverine M
- **Aux préparatrices/préparateurs** (Zaza, Marine, Anne, Kevin, Marie-Laure, Sylvie, Sandrine, Sophie, Claudie, Victor, Alix, Alexandra, Muriel, Patricia, Nathalie)
- **Aux magasiniers** : Aurélien, Samir et Pierre
- **Aux SAHU** : Delphine, Sabrina, Papat : pour votre aide tout au long de ce projet et les fous rires partagés.

À toute l'équipe de la PUI de Vichy :

- **Aux préparateurs** : Jonathan, David, Jérôme et Sylvie
- **Aux pharmaciens** : Françoise R, Helena B, Jérôme T, Robert M et Mélanie C

À toute l'équipe de la PUI d'Edouard Herriot :

Notamment aux préparateurs de pharmacotechnie (Jean Charles, Isabelle et Ludo) ainsi que les internes lyonnais croisés sur ce semestre : Sophie, Mathieu, Baptiste, Fiona, Damien.

À tous mes collègues internes croisés pendant ces 4 années d'internat (clermontois et lyonnais) : à Marie-Delphine, Amélie, Aude, Hugo, Bertrand*2, Hélène, Sandrine, Robin, Mathieu, Adrien, Justine...

Charles (Chaton) : Merci pour ta relecture de la partie « discussion », pour m'avoir supporté au cours de cette année☺, pour comprendre au quotidien ce dont j'ai besoin et pour l'amour que tu m'apportes chaque jour. Merci pour ces deux belles années passées à tes côtés et pour l'avenir qui j'en suis sûr sera encore meilleur.

Et comme je ne peux pas m'en empêcher : j'attends la bague !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PARTIE I. GENERALITES

I.	L'analyse pharmaceutique des prescriptions.....	4
1.	L'analyse réglementaire :	4
1.1	Mentions obligatoires d'une ordonnance d'après le code de la santé publique :.....	4
1.2	L'arrêté du 31 mars 1999 :	5
1.3	L'arrêté du 6 avril 2011 :	5
1.4	Le contrat de bon usage :	7
2.	L'analyse pharmaco thérapeutique :	7
2.1	Les niveaux d'analyse pharmaceutique :	8
II.	Les interventions pharmaceutiques	11
1.	Définition :	11
2.	La fiche d'intervention pharmaceutique :	12
3.	Classification des interventions pharmaceutiques :	12
III.	L'évaluation des pratiques de validation d'ordonnance.....	15
1.	L'évaluation des pratiques professionnelles :	15
2.	Le staff EPP des équipes hospitalières :	16
3.	Evaluation de l'impact des interventions pharmaceutiques :	16
3.1	Echelle de Hatoum :	16
3.2	Modèle Donabedian:	17
3.3	Modèle ECHO :	18
IV.	La conciliation des traitements médicamenteux	19
1.	Définition et contexte :	19
2.	Cadre réglementaire :	21

2.1	La loi HPST :	21
2.2	Le rapport de l'IGAS n°063 :	21
2.3	L'arrêté du 6 avril 2011 :	21
2.4	Le manuel de certification des établissements de santé :	22
2.5	L'instruction DGOS du 9 mars 2015 :	23
3	Pourquoi sécuriser le parcours de soin par la conciliation des traitements médicamenteux ?	24
4	Les objectifs de la conciliation médicamenteuse :	26
5	La démarche globale de conciliation des traitements médicamenteux :	26
5.1	Quels patients sont éligibles à la conciliation ?	26
5.2	A quel moment du parcours de soins du patient ?	27
5.3	Les différents types de conciliation :	27
5.4	Rôle des différents acteurs de la conciliation médicamenteuse :	32

PARTIE II. APPROCHE PRATIQUE

A/ APPROCHE PAR PROCESSUS : EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DE PHARMACIE CLINIQUE ET SUPPORT D'HARMONISATION

I.	Objectifs de l'EPP de pharmacie clinique	41
II.	Méthodologie	42
1.	Etape 1 : le choix du thème de l'EPP :	43
2	Etape 2 : le choix des critères :	44
3	Etape 3 : le choix de la méthode de mesure :	44
3.1	Revue bibliographique :	44
3.2	Sondage des pharmaciens de l'HNO :	45
3.3	Sondage « VALSNI » :	46

3.4	La grille d'évaluation de la pertinence des IP :.....	47
4	Etape 4 : recueil des données :	48
5	Etape 5 : analyse des résultats et cotation de la pertinence des IP	49
5.1	Cotation de la pertinence des IP	49
5.2	Analyses statistiques de la corrélation entre le score de pertinence et la pertinence estimée par les pharmaciens	49
6	Etape 6 : plan d'action/d'amélioration	51
III.	Résultats	52
1.	Séance d'avril 2015	52
1.1	Présentation des IP effectuées sur l'année 2014	52
1.2	Présentation des IP à analyser	54
1.3	Cotation de la pertinence des IP à l'aide de la grille d'audit.....	54
1.4	Plan d'amélioration	57
2.	Séance d'avril 2016	58
2.1	Présentation des IP effectuées sur l'année 2015	58
2.2	Présentation des IP à analyser	60
2.3	Cotation de la pertinence des IP	60
2.4	Plan d'amélioration	61
3.	Analyse statistique de la cotation de pertinence des interventions pharmaceutiques ..	64
3.1	Test t : comparaison de moyenne entre les groupes 1 et 2	65
3.2	Test z : comparaison de proportion entre les groupes A et B	65
4.	Commentaires.....	66
IV.	Support d'harmonisation des pratiques : les fiches d'intervention pharmaceutique « antibiotiques et insuffisance rénale »	67
1.	Objectif et contexte	67
2.	Méthodologie	67
3.	Résultats	68
3.1	FIP amoxicilline +/- acide clavulanique (annexe 7)	68

3.2	FIP vancomycine (annexe 8)	70
3.3	FIP amikacine et gentamicine (annexes 9 et 10)	71
V.	Commentaires.....	73

**B / APPROCHE CIBLEE : MISE EN PLACE DE LA CONCILIATION DES
TRAITEMENTS AU SEIN D'UN SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET
MALADIES INFECTIEUSES**

I.	Contexte et Objectifs	76
II.	Phase test en médecine interne.....	77
1.	Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées dans le service pendant un an de présence pharmaceutique	77
1.1	Méthodologie	77
1.2	Résultats et commentaires.....	78
2.	Recueil des déclarations de pharmacovigilance.....	82
3.	Réalisation des éducations thérapeutiques AVK et AOD	83
4.	pourquoi la conciliation médicamenteuse des traitements ?	83
III.	Méthodologie de mise en place et d'évaluation de la conciliation des traitements a l'admission	84
1.	Choix du service.....	84
2.	Critères d'éligibilité à la conciliation des traitements	85
3.	Mode opératoire	86
3.1	Supports de la conciliation des traitements médicamenteux	87
3.2	Etapas de la conciliation médicamenteuse des traitements.....	87
3.3	Indicateurs Med'Rec d'évaluation de la conciliation médicamenteuse.....	89
3.4	Règles de caractérisation des divergences	89
3.5	Evaluation de l'impact clinique de 35 DNI selon l'échelle de hatoum	90
IV.	Résultats de la conciliation médicamenteuse des traitements	91

1.	Caractéristiques de la population :	91
2.	Evaluation de la conciliation médicamenteuse des traitements	92
2.1	Sources d'information.....	92
2.2	Durée nécessaire pour réaliser la conciliation des traitements a l'admission	93
2.3	Nombre de lignes de traitement du BMO et de l'OMA.....	93
2.4	Analyse des divergences	94
2.5	Indicateurs d'évaluation du processus de conciliation.....	100
2.6	Cotation de l'impact clinique de 35 DNI selon l'échelle de Hatoum	100
2.7	Renforcement du lien ville/hôpital et conciliation de sortie	107

DISCUSSION GENERALE

CONCLUSION

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les niveaux d'analyse pharmaceutique de la SFPC (v2 du 18/09/2012).

Tableau II : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, selon la Société Française de Pharmacie Clinique.

Tableau III : Description des interventions pharmaceutiques, selon la Société Française de Pharmacie Clinique.

Tableau IV : Extraction CristalLink® sur les interventions pharmaceutiques réalisées sur l'année 2014.

Tableau V : Exemple de répartition de la validation d'ordonnance sur l'HNO Villefranche sur Saône en fonction du pharmacien et du jour de validation prévu.

Tableau VI : Résultat du sondage Google doc pour les 7 pharmaciens de l'HNO.

Tableau VII : Résultat du sondage Google doc pour les 6 pharmaciens de « VALSNI »

Tableau VIII : Résultat de la cotation des IP lors du staff EPP du 09/04/2015

Tableau IX : Résultat de la cotation des IP lors du staff EPP du 05/04/2016

Tableau X : Tableau comparatif de la pertinence évaluée par deux méthodes des 40 IP retenues lors des deux séances de staff EPP.

Tableau X : Adaptation posologique de l'amoxicilline en fonction de 6 grandes indications

Tableau XI : Caractéristiques et comparaison des scores de pertinence entre le groupe 1 et 2.

Tableau XII : Caractéristiques et comparaison des proportions de jugement positif de pertinence entre les groupes A et B

Tableau XIII : Adaptation posologique de l'amoxicilline en fonction de 6 grandes indications

Tableau XIV : Adaptation posologique de l'amoxicilline/acide clavulanique en fonction de la voie d'administration.

Tableau XV : Adaptation posologique de la vancomycine chez le patient insuffisant rénal.

Tableau XVI : Présentation de 8 IP refusées dans le service de médecine interne et maladies infectieuses.

Tableau XVII : Adaptation posologique de la céfazoline chez le patient insuffisant rénal.

Tableau XVIII : Caractéristiques des 90 patients inclus dans le processus de conciliation médicamenteuse.

Tableau XIX : Présentation des 14 DNI cotées avec un impact clinique significatif (niveau 2 de l'échelle de Hatoum) ou vital (niveau 3) par au moins 1 des 4 professionnels de santé

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La roue de Deming ou « roue de la qualité »

Figure 2 : Echelle de Hatoum adaptée à l'évaluation de l'impact clinique des IP

Figure 3 : Qualité des soins en santé : Donabedian (1966)

Figure 4 : Modèle ECHO Kozma et al (1993)

Figure 5 : Présentation de la conciliation pro-active

Figure 6 : Présentation de la conciliation rétro-active

Figure 7 : Les 6 étapes de la méthode de l'audit clinique

Figure 8 : Histogramme représentant la population des IP réalisées sur l'année 2014 par classe Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC)

Figure 9 : Représentation graphique du taux d'acceptation des IP dans la classe ATC J sur l'année 2014 par famille d'antibiotique

Figure 10 : Histogramme représentant la population des IP réalisées sur l'année 2015 par classe Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC)

Figure 11 : Représentation graphique du taux d'acceptation des IP dans la classe ATC B sur l'année 2015

Figure 12 : Histogramme représentant le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées sur 10 mois dans le service de médecine interne et maladies infectieuses

Figure 13 : Représentation graphique de la répartition des IP réalisées par classe ATC dans le service de médecine interne et maladies infectieuses sur l'année 2015

Figure 14 : Schéma récapitulatif du déroulement de la conciliation médicamenteuse dans le service de médecine interne et maladies infectieuses.

Figure 15 : Répartition de la provenance des 90 patients de médecine interne inclus dans la CTM

Figure 16 : Répartition des sources consultées en pourcentage pour la réalisation du BMO

Figure 17 : Répartition graphique des DNI en fonction du type de divergence identifiée

Figure 18 : Classement ATC des DNI identifiées au cours du processus de conciliation médicamenteuse

Figure 19 : Répartition du pourcentage de DNI en fonction de la cotation de l'impact clinique calculée selon l'échelle de Hatoum pour 2 pharmaciens et 2 médecins

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Anti Agrégant Plaquettaire

AOD : Anticoagulant Oraux Directs

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation des Soins

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AM : Assurance Maladie

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

AVK : Anti Vitamine K

BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

CAI : Comité des Anti Infectieux

CBU : Contrat de Bon Usage des médicaments, des produits et prestations

CH: Centre Hospitalier

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

CME : Commission Médicale de l'Etablissement

CMI : Concentration minimale inhibitrice

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CSP : Code de la Santé Publique

CTM : Conciliation des Traitements Médicamenteux

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DI : Divergences Intentionnelles

DIM : Département d'Information Médicale

DMI : Dispositifs Médicaux stériles Implantables

DMP : Dossier Médical Partagé

DND : Divergences Non Documentées

DNI : Divergences Non Intentionnelles

DP : Dossier Pharmaceutique

DPC : Développement Professionnel Continu

ECG : Electrocardiographie

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EIG : Evènement Indésirable Grave

EM : Erreur Médicamenteuse

ENEIS : Etude Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux Soins

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GHS : Groupe Hospitalier de Séjour

GPR : Guide de Prescription et Rein

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HNO : Hôpital Nord-Ouest

ICAR : Information Conseil Adaptation Rénale

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

INR: Indice Normalized Ratio

IP: Intervention Pharmaceutique

IV: IntraVeineux

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study equation

MED REC : Medication Reconciliation

MIMI : Médecine Interne et Maladies Infectieuses

MTX : Méthotrexate

NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux

OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques

OMA : Ordonnance des Médicaments à l'Admission

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCMP : Prise en Charge Médicamenteuse du Patient

PEP : Pratiques Exigibles Prioritaires

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PSE : Pousse Seringue Electrique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

REMED: Review of Errors in MEDication

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

USN1 : Unité Sanitaire de Niveau 1

VO : Voie orale

SSR : Soins de suite et de réadaptation

INTRODUCTION

Le concept de Pharmacie Clinique a été décrit pour la première fois en 1960 aux Etats-Unis, lorsque les médecins ont cherché des collaborateurs pour vérifier l'adaptation de la stratégie thérapeutique à l'état physiologique du patient et l'efficacité du traitement initié (1). Différentes définitions de la Pharmacie Clinique existent en fonction des pays et de l'état d'avancement de l'art.

En France, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a pour mission la promotion de la Pharmacie Clinique ainsi que la formation à sa pratique, comme décrite dans sa définition : « La Pharmacie Clinique 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 dans l'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux pour le traitement des patients et ce par tous les moyens de formation et d'information, et notamment au moyen de publications et de manifestations scientifiques nationales et internationales »(2).

De même au niveau européen, l'European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) propose la définition suivante : « la Pharmacie Clinique est une discipline incluant les activités et services du pharmacien clinicien pour le développement et l'amélioration d'une utilisation rationnelle et appropriée des médicaments et dispositifs médicaux »(3).

La Pharmacie Clinique est devenu un mode d'exercice de la pharmacie.

Son activité a pour but :

- Optimiser l'efficacité des thérapeutiques : utiliser le bon médicament pour le bon patient
- Minimiser le risque d'événements iatrogènes : surveiller l'observance et impliquer le pharmacien dans l'éducation thérapeutique des patients
- Minimiser les coûts : aspect pharmaco-économique

Cette discipline en pleine évolution permet de positionner de plus en plus le pharmacien dans ses fonctions de pharmacien clinicien en utilisant ses connaissances et son expérience sur le médicament, dont il est le spécialiste au sein des professions de santé.

Depuis 2009, l'analyse pharmaceutique des prescriptions a été mise en place sur l'Hôpital Nord-Ouest (HNO). Cependant, dans plus d'un tiers des cas nos interventions pharmaceutiques sont refusées. La SFPC recommande la mise en place de la Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM) dans les établissements de santé français pour l'ensemble des patients. D'ailleurs depuis 2007 le projet High'5s (4) a été lancé, il permet le développement de la CTM, véritable pratique de pharmacie clinique ayant pour but de diminuer la iatrogénie aux points de transition du parcours de soins des patients. La SFPC recommande la mise en place de la CTM dans les unités de soins dans la mesure du possible pour tous les patients. Notre étude a pour objectif d'améliorer et d'étendre nos pratiques de Pharmacie Clinique selon deux approches, d'une part en évaluant nos pratiques actuelles d'analyse d'ordonnance, d'autre part en faisant évoluer nos activités de pharmacien clinicien à l'aide d'une nouvelle technique : la conciliation médicamenteuse.

Dans une première partie, nous verrons les différentes activités du pharmacien clinicien, de l'analyse pharmaceutique des ordonnances à la conciliation des traitements médicamenteux. Ensuite nous présenterons dans la partie pratique, la mise en place du staff d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) selon la méthodologie de la Haute Autorité de Santé (HAS) (5) qui constitue une démarche qualité d'évaluation des pratiques d'analyse d'ordonnance. Une grille d'évaluation a été élaborée à cet effet pour coter la pertinence de nos Interventions Pharmaceutiques (IP). Enfin nous verrons dans la dernière partie de ce travail, la mise en place d'un processus de Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM) dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses (MIMI). Les résultats de ces deux approches de Pharmacie Clinique seront discutés pour clôturer ce mémoire.

PARTIE I.

GENERALITES

I. L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS

L'analyse d'une ordonnance s'effectue sur un plan réglementaire et pharmaco-thérapeutique (6).

1. L'ANALYSE REGLEMENTAIRE

Sur le plan réglementaire, l'analyse correspond à la vérification de la conformité de la prescription à la réglementation en vigueur.

1.1 MENTIONS OBLIGATOIRES D'UNE ORDONNANCE D'APRES LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

D'après l'article R5194 du Code de la Santé Publique (CSP) (7) : une ordonnance doit être rédigée lisiblement sur du papier à en-tête et comporter :

- L'identification du patient c'est-à-dire le nom, le prénom, l'âge ou une étiquette patient comportant ces éléments.
- Le poids pour les enfants, le poids et la taille pour les traitements anticancéreux et la fonction rénale au-delà de 75 ans.
- La date composée par le jour, le mois et l'année ainsi que l'heure de la prescription qu'il s'agisse d'une prescription initiale, d'un renouvellement ou d'un arrêt de traitement.
- Le nom en toutes lettres du prescripteur et sa signature.
- Les informations suivantes sur le médicament prescrit :
 - le nom en toutes lettres (dénomination commune internationale)
 - la forme galénique
 - le dosage
 - la posologie (dose par prise et par 24 heures)
 - la voie d'administration
 - le rythme ou les horaires, et la durée du traitement si elle est connue
 - le soluté de dilution si nécessaire (modalités de dilution en particulier en pédiatrie).

1.2 L'ARRETE DU 31 MARS 1999

La dispensation des médicaments est décrite pour la première fois dans l'arrêté du 9 août 1991 (8) portant sur l'application de l'article R5203 du CSP abrogé au 1 avril 1999 (9).

« La dispensation des médicaments correspond à l'acte pharmaceutique associant la délivrance des médicaments à :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale
- la préparation éventuelle des doses à administrer
- la mise à disposition d'informations nécessaires au bon usage des médicaments. »

Pour accomplir cette dispensation, le pharmacien peut demander au prescripteur tous les renseignements utiles.

Ainsi, l'activité d'analyse pharmaceutique est rendue obligatoire par la publication de ce décret.

1.3 L'ARRETE DU 6 AVRIL 2011

Le circuit du médicament est régi par l'arrêté du 6 avril 2011 (10) relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

Il décrit les **exigences à mettre en œuvre pour assurer la qualité et la sécurité de la Prise en Charge Médicamenteuse du Patient (PCMP)**.

Cet arrêté a introduit pour la première fois la notion de priorisation sur des situations spécifiques telles que les patients à risque ou les médicaments à risque.

1.3.1 Les médicaments à risque :

Les médicaments à risque peuvent être définis comme tout médicament nécessitant :

- une sécurisation de la prescription, de la dispensation, de la détention, du stockage et de l'administration

- un suivi thérapeutique approprié

Il s'agit le plus souvent de médicaments à marge thérapeutique étroite ou de médicaments expérimentaux définis à l'article L.5121-1-1 du CSP (11).

Nous pouvons citer par exemple la classe thérapeutique des anticoagulants, des anti-arythmiques, des agonistes adrénergiques IntraVeineux (IV), des digitaliques IV, des anticancéreux ou des médicaments comme l'insuline, la colchicine ou encore les solutions d'électrolytes concentrées.

1.3.2 Les patients à risque :

Les patients à risque sont ceux susceptibles de développer des événements indésirables médicamenteux.

Par exemple, ce sont des patients chez qui le risque d'intolérance ou de surdosage est accru tel que les personnes souffrant d'un désordre organique : insuffisants rénaux et hépatiques. Il existe des classes d'âge ou des situations physiologiques dites plus à risque comme les nouveau-nés, les enfants, les personnes âgées ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes.

De plus, cet arrêté met l'accent sur la démarche qualité en général dont :

- une approche collective du management de la qualité qui implique l'ensemble des professionnels de santé et dans laquelle l'engagement de la direction d'établissement, en lien avec la Commission Médicale de l'Etablissement (CME) ou la conférence médicale d'établissement, joue un rôle essentiel,
- la désignation d'un responsable du management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient par la direction après concertation avec le président de la CME,
- la mise en place d'un système documentaire relatif à l'assurance qualité de la PCMP qui doit être diffusé et accessible à tout moment aux personnels impliqués dans ce dispositif,
- la formalisation par la direction des responsabilités, autorités et délégations de responsabilité de son personnel à toutes les étapes du processus de la PCMP,
- la définition par la direction du plan de formation pluriannuel afin d'assurer la qualité et la sécurité de la PCMP et notamment la formation de tous les nouveaux arrivants,

- l'analyse des risques liés à la PCMP encourus par les patients, permettant l'élaboration d'un programme d'actions pour améliorer les pratiques, assorti d'indicateurs de suivi,
- la communication entre les professionnels impliqués dans la prise en charge du patient et la direction de l'établissement.

1.4 LE CONTRAT DE BON USAGE

Le décret N°2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations (12) a pour objectif d'engager les établissements de santé dans une démarche de contractualisation envers l'Agence Régionale de Santé (ARS) et l'Assurance Maladie (AM) visant à :

- améliorer de manière continue la qualité et la sécurité de prise en charge médicamenteuse du patient,
- garantir le respect des référentiels nationaux de bon usage des médicaments de santé et dispositifs médicaux implantables facturés en sus des Groupes Hospitaliers de Séjour (GHS).

Le respect des exigences du contrat de bon usage est évalué chaque année par un rapport d'étape à rendre à l'ARS et à l'assurance maladie. Il conditionne le taux de remboursement des médicaments et Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) facturables en sus du GHS.

Si le contrat de bon usage est rempli, l'assurance maladie s'engage à rembourser 100% des dépenses en sus du GHS. Dans le cas contraire, le remboursement sera compris entre 70 et 100% des dépenses engagées.

2. L'ANALYSE PHARMACO THERAPEUTIQUE

L'analyse pharmaco-thérapeutique consiste à vérifier la sécurité, la qualité, l'efficacité, et l'efficience de la prescription. A la suite de cette analyse, des conseils de bon usage peuvent être émis aux patients ainsi qu'aux Infirmières Diplômées d'Etat (IDE). De plus, dans le but d'optimiser la prise en charge du patient, un **avis pharmaceutique** pourra être transmis au prescripteur.

En pratique il s'agit de vérifier :

- la cohérence et la pertinence des prescriptions
- les interactions médicamenteuses
- les éventuelles redondances pharmaco-thérapeutiques
- les posologies (doses, durée et rythme d'administration)
- les compatibilités et incompatibilités physico-chimiques. (13)

2.1 LES NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Il existe trois niveaux différents d'analyse des prescriptions :

- niveau 1 : revue des prescriptions
- niveau 2 : analyse documentée
- niveau 3 : analyse avec suivi clinique

D'après la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), ces niveaux d'analyse pharmaceutique tiennent compte à la fois de l'historique médicamenteux, de la physiopathologie, des paramètres biologiques, des objectifs thérapeutiques, de l'observance et de la situation personnelle et sociale du patient.

Pour tous les patients, une analyse pharmaceutique de niveau 3 est recommandée par la SFPC.

Tableau I : Les niveaux d'analyse pharmaceutique de la SFPC

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1 Revue des prescriptions	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2 Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3 Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, évènements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitoring thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques

2.1.1 Revue des prescriptions :

La revue des prescriptions est assurée au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Elle requière la mise à disposition d'une prescription médicamenteuse complète incluant des informations obligatoires sur le patient (âge, poids, sexe).

Elle se compose d'une part de l'analyse réglementaire de la prescription et d'autre part d'une analyse pharmaco thérapeutique minimale.

L'intérêt de cette revue des prescriptions est d'optimiser la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient.

C'est le niveau minimal requis par la réglementation (art. R. 4235-48 du CSP) (14).

2.1.2 Analyse documentée :

L'analyse documentée est réalisée au sein de la PUI ainsi que dans l'unité de soins.

Elle nécessite de disposer, en plus de la prescription, d'une documentation supplémentaire (dossier patient au minimum, résultats d'analyses biologiques, dosage de médicaments, etc.).

Elle permet de faire une analyse pharmaco thérapeutique adaptée à la physiopathologie du patient, cela dans le respect des recommandations définies par les commissions spécialisées de l'établissement (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles : COMEDIMS).

L'intérêt de cette analyse est l'optimisation thérapeutique en instaurant une collaboration active entre les prescripteurs, les pharmaciens, les biologistes et les autres intervenants.

C'est le niveau d'analyse préconisé par les normes de référence (HAS et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)) et par les engagements du contrat de bon usage.

L'analyse pharmaceutique des prescriptions va conduire le pharmacien à émettre un certain nombre d'avis ou conseils concernant les traitements médicamenteux des patients.

2.1.3 Analyse avec suivi clinique :

L'analyse avec suivi clinique se développe nécessairement au sein des unités de soins et elle s'exerce dans un contexte pluridisciplinaire. Son point de départ est la situation clinique du patient (prescription, documentation complémentaire et entretien avec le patient). Elle a pour but la réalisation d'une observation pharmaceutique complète se basant sur la synthèse des données objectives et subjectives concernant les pathologies et les médicaments du patient.

Cette analyse pharmaceutique doit être tracée dans le dossier du patient.

L'intérêt de ce suivi clinique est une optimisation plus pertinente des thérapeutiques et une coopération active patient-soignant.

II. LES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

1. DEFINITION

L'intervention pharmaceutique (IP) est définie comme « **toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien** » (15).

Ces modalités de transmission doivent être définies avec les prescripteurs et validées par les instances de l'établissement.

Le pharmacien peut transmettre au prescripteur, au personnel infirmier et le cas échéant au patient, un avis pharmaceutique concernant :

- une proposition de :
 - suppression de médicaments redondants,
 - modification de posologie,
 - équivalent thérapeutique validé par des protocoles de la COMEDIMS,
 - suivi de recommandations locales, nationales ou internationales,
- une information à prendre en compte pour l'administration et le suivi
- une proposition d'ajout d'un traitement correcteur des effets indésirables prévisibles
- toute autre proposition visant à améliorer la prise en charge thérapeutique du patient.

La transmission de ces propositions peut être faite aux prescripteurs et aux équipes soignantes de diverses manières via un support papier, informatique ou lors d'un contact verbal.

Il est important de considérer le devenir de ces interventions dans la suite de la prise en charge des patients pour évaluer la valeur ajoutée du pharmacien.

Pour orienter les priorités et développer un partenariat actif avec les équipes médicales et soignantes, la phase d'évaluation de cette activité est donc primordiale.

Il convient donc de délivrer les avis pharmaceutiques avec habileté et discernement. Tout l'intérêt de la démarche est d'établir une relation de confiance durable entre les équipes permettant la qualité de la PCMP.

2. LA FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

La SFPC a mis en place une fiche d'intervention pharmaceutique (annexe 1) dans le cadre du groupe de travail "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique" datant de juin 2004 (16).

Ce support permet de transmettre aux différents interlocuteurs un avis pharmaceutique effectué à la suite d'une analyse pharmaceutique approfondie.

De plus, cette fiche a introduit un classement des interventions pharmaceutiques en fonction de leur typologie.

3. CLASSIFICATION DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

Le logiciel informatique CristalLink® utilisé au Centre Hospitalier (CH) de Villefranche sur Saône permet de classer par type de remarque les différentes interventions pharmaceutiques en se référant aux recommandations du groupe de travail de la SFPC.

La description des problématiques rencontrées lors de l'analyse d'ordonnances est répartie en dix catégories distinctes (tableau II).

De plus, l'optimisation thérapeutique proposée dans l'intervention pharmaceutique (IP) est divisée en sept catégories (tableau III).

La classification et la documentation des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et aux interventions qu'elles engendrent sont indispensables au développement de la pratique de la pharmacie clinique et de la recherche dans ce domaine (17).

Tableau II : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, selon la Société Française de Pharmacie Clinique

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

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non conformité aux référentiels ou Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :</i> Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - <i>Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :</i> Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - <i>Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :</i> Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</i> - <i>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</i> - <i>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</i> - <i>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</i>
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie infra-thérapeutique :</i> le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - <i>La durée de traitement est anormalement raccourcie</i> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie supra-thérapeutique :</i> . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. - <i>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance</i> (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</i> - <i>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</i> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - <i>Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique</i> (Ex : Josir® et Xatral®).
1.6	Interaction	<p><i>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament</i> et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>D'après le GTIAM de l'AFSSAPS :</i> Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. - <i>Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.</i> (préciser les références bibliographiques).
1.7	Effet indésirable	<p><i>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.</i> Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.</p>
1.8	Voie et/ou administration inappropriée	<p>Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</i> - <i>La méthode d'administration n'est pas adéquate</i> (reconstitution, dilution, manipulation, durée). - <i>Mauvais choix de galénique.</i> - <i>Libellé incomplet</i> (absence de dosage...) - <i>Plan de prise non optimal</i> (répartition horaire et moment).
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables :</i> risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. - <i>Problème d'observance.</i>
1.10	Monitoring à suivre	<p><i>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant</i> pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)</p>

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

Tableau III : Description des interventions pharmaceutiques, selon la Société Française de Pharmacie Clinique

un seul choix possible sur la fiche

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	Ajout (prescription nouvelle)	<i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.</i>
2.2	Arrêt	<i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution.</i>
2.3	Substitution /échange	<p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
2.4	Choix de la voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Relais voie injectable /voie orale :</i> . Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée. - <i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i>
2.5	Suivi thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Suivi</i> INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique... - <i>Demande / arrêt du dosage d'un médicament.</i> - <i>Demande / arrêt prélèvement biologique.</i>
2.6	Optimisation des modalités d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Plan de prise :</i> . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...). - <i>Précisions des modalités d'administration ou du libellé</i> (dosage...) (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).
2.7	Adaptation posologique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i> - <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i>

III. L'ÉVALUATION DES PRATIQUES DE VALIDATION D'ORDONNANCE

1. L'ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été décrite dans le décret du 14 avril 2005 (18) comme « une analyse de la pratique en référence à des recommandations qui inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration selon une méthodologie élaborée ou validée par la HAS » (19). L'objectif final est l'analyse continue de la qualité et des soins.

L'analyse des pratiques s'inscrit dans le modèle proposé par W.Edwards Deming dans les années soixante : la « roue de Deming » ou « roue de la qualité ».

Cette démarche comprend quatre étapes qui se succèdent indéfiniment jusqu'à ce que l'objectif soit atteint : « Plan, Do, Check and Act » d'où le modèle PDCA en anglais.

La description de ces 4 étapes constitue la base d'une démarche qualité :

- Planifier (ou programmer) *Plan* : Réaliser un état des lieux, définir une politique et établir des objectifs.
- Faire *Do* : Exécuter le projet, déployer une organisation, réaliser les objectifs prévus.
- Vérifier *Check* : Contrôler l'aptitude des mesures en place à améliorer le processus souhaité, évaluer la correspondance des résultats aux objectifs fixés.
- Agir *Act* : Améliorer, corriger, c'est à dire identifier les causes des dérives, définir un plan d'action d'amélioration des pratiques pertinent et en assurer le suivi.

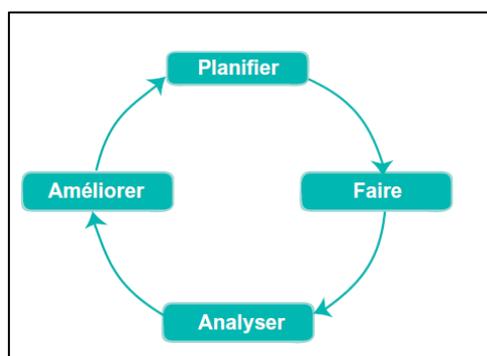


Figure 1 : La roue de Deming ou « roue de la qualité »

2. LE STAFF EPP DES EQUIPES HOSPITALIERES

La HAS présente le « staff EPP » des équipes médico-soignantes comme une démarche entre professionnels associant quatre étapes successives (5) :

- Une revue de dossiers préalablement sélectionnés de manière explicite par l'équipe,
- Une revue bibliographique sélectionnant les références permettant d'apporter des réponses aux questions posées par la revue de dossiers,
- Une discussion entre professionnels lors d'une réunion appelée « staff EPP » afin d'apprécier la validité et l'applicabilité des références sélectionnées pour répondre aux questions posées,
- Des actions d'amélioration et de suivi mises en place selon des modalités explicites.

3. EVALUATION DE L'IMPACT DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

De nombreuses études ont montré que les interventions pharmaceutiques peuvent contribuer de manière importante à la sécurisation du circuit du médicament (20), à la réduction de la durée d'hospitalisation (21) et à la minimisation des coûts de traitements (22).

Il a été décrit que le nombre et la qualité des interventions pharmaceutiques émises dépend de l'expérience du pharmacien clinicien (23,24).

3.1 ECHELLE DE HATOUM

La classification de Hatoum (25) présentée dans la figure 2 permet d'évaluer l'impact clinique potentiel ou avéré pour le patient.

Plusieurs études (26-29) ont utilisé cette échelle pour la cotation de l'impact clinique des avis pharmaceutiques.

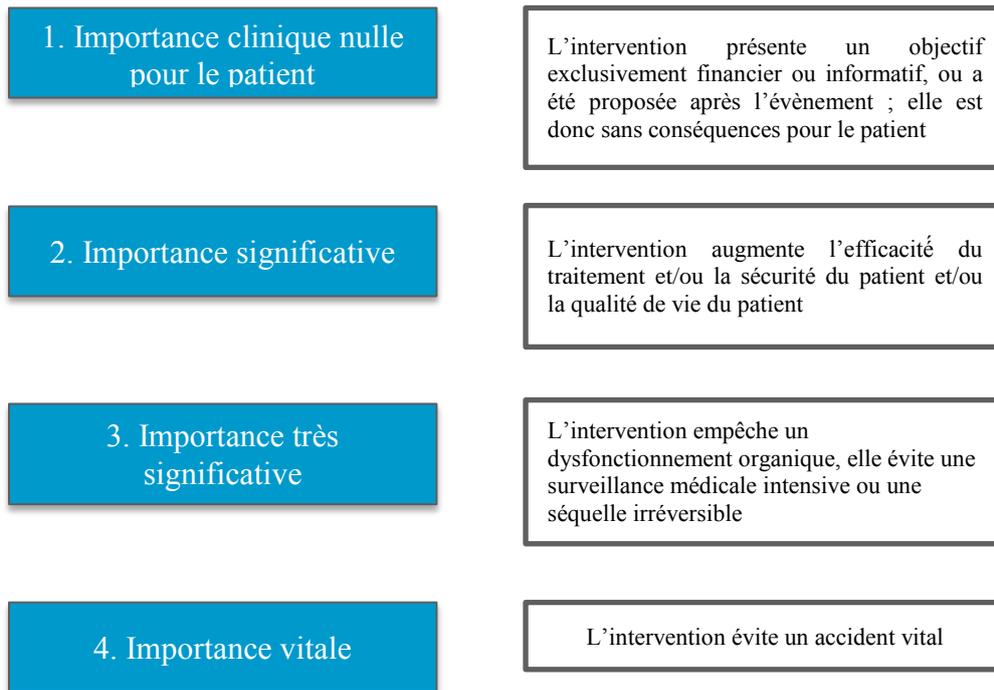


Figure 2 : Echelle de Hatoum adaptée à l'évaluation de l'impact clinique des IP

3.2 MODELE DONABEDIAN

En 1966, Donabedian présente pour la première fois le concept « quality improvement », c'est à dire l'amélioration de la qualité des soins, comme le fait de « maximiser le bien-être des patients après avoir pris en compte le rapport bénéfice/risque à chaque étape du processus de soins » (30,31).

D'après Donabedian, il est nécessaire d'examiner la qualité en santé selon trois grands aspects : organisation, processus et résultat.

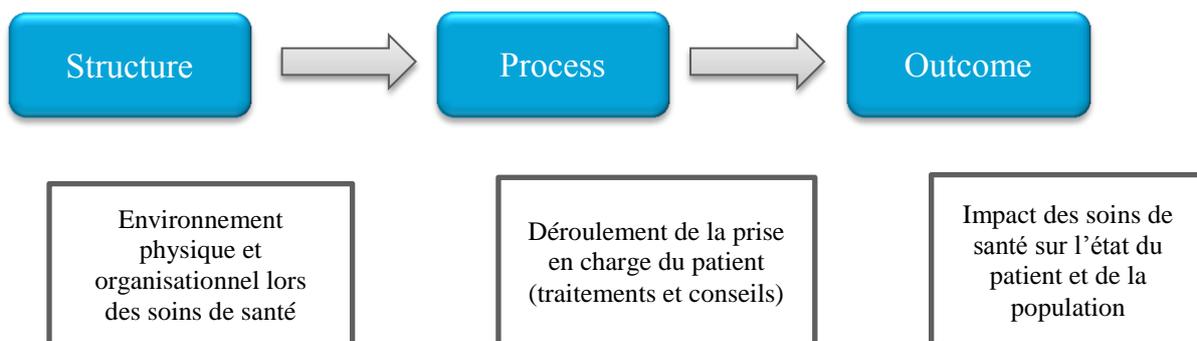


Figure 3 : Qualité des soins en santé : Donabedian (1966) (30)

3.3 MODELE ECHO

En 1993, Kozma et al (32) décrivent le modèle ECHO (Economic Clinical and Humanistic Outcomes) pour la recherche pharmaco économique.

Dans ce modèle, il est proposé une évaluation des soins médicaux en se basant sur trois dimensions distinctes :

- Aspect clinique : évènements médicamenteux qui peuvent être dus à une maladie ou un traitement,
- Aspect économique : coût direct, indirect et intangible des diverses alternatives proposées,
- Aspect humain : conséquence de la maladie ou du traitement sur la qualité de vie du patient mesurée de diverses façons (rôle physique, social, satisfaction et bien-être)

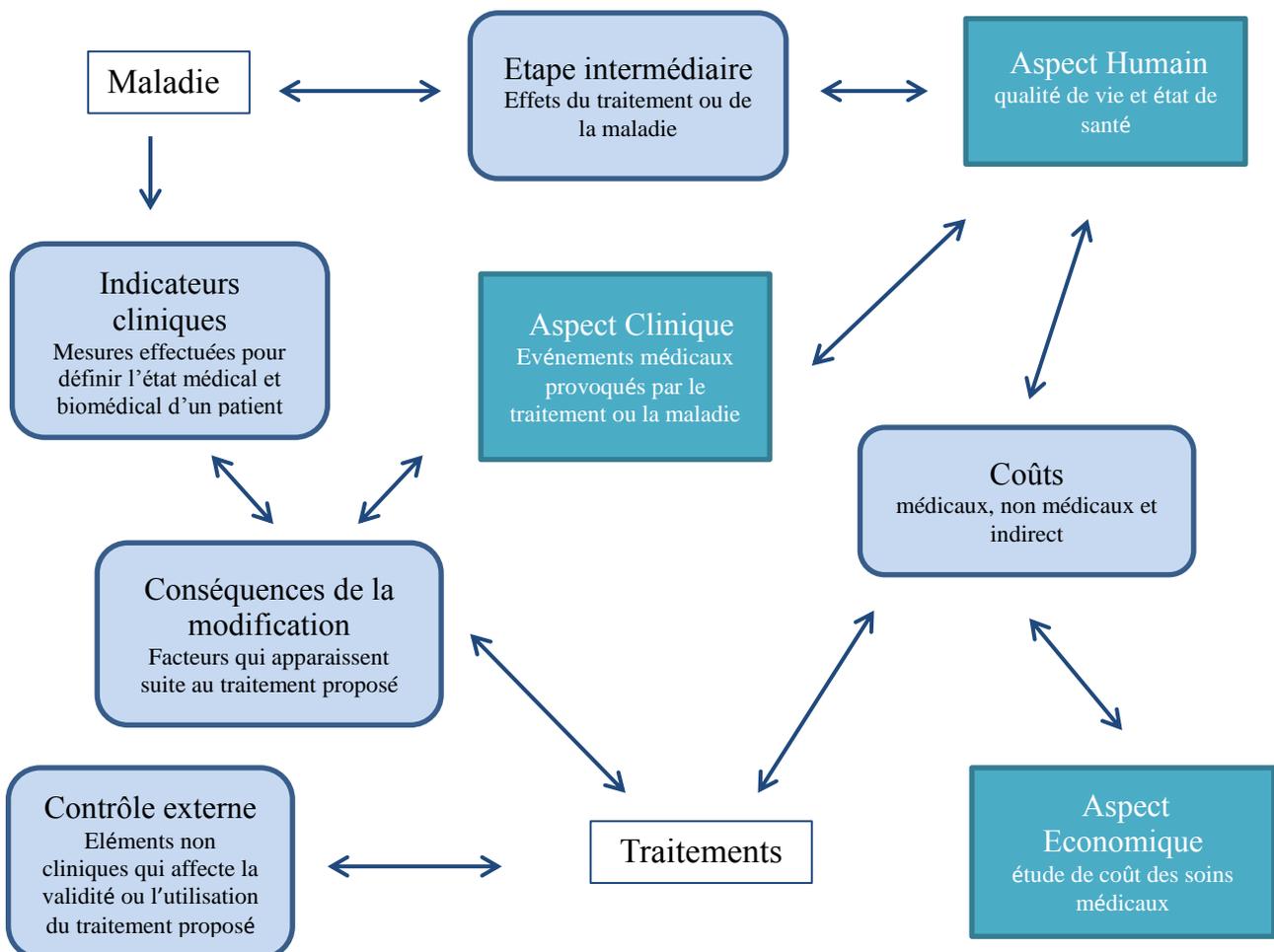


Figure 4 : Modèle ECHO Kozma et al (1993) (32)

A l'aide de l'ensemble de ces éléments, nous avons entrepris avec l'équipe pharmaceutique de l'hôpital Nord-Ouest (HNO) de Villefranche sur Saône, la réalisation d'une échelle de cotation de pertinence des IP ainsi qu'un staff EPP, qui sera présenté dans la partie II de ce travail.

Dans le but d'améliorer nos pratiques de pharmacie clinique et d'augmenter la sécurité de la PCMP, nous avons également décidé d'élargir le travail à la mise en place de la conciliation médicamenteuse, dont les données bibliographiques seront présentées ci-dessous.

IV. LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

1. DEFINITION ET CONTEXTE

Dans la littérature française la conciliation est définie comme « un processus interactif et pluri-professionnel qui garantit la continuité des soins en intégrant à une nouvelle prescription les traitements en cours du patient » (33). La conciliation est aussi appelée « Bilan Comparatif Médicamenteux » (BCM) ou en anglais « Medication Reconciliation » ou « MedRec ». D'après la SFPC, cette démarche consiste à « prévenir ou corriger les erreurs médicamenteuses, potentiellement iatrogènes, en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes des médicaments du patient entre professionnels de santé aux points de transition de son parcours de soins » (34).

Elle est composée de trois phases :

- Une phase de recherche active des informations sur les produits de santé du patient, en consultant plusieurs sources (le patient, les professionnels de santé, les documents contenus dans le dossier médical ou apportés par le patient),
- Une phase de recueil des données communément appelé historique médicamenteux qui consiste à identifier d'éventuelles divergences (ou écarts),

- Une phase de discussion et d'analyse avec les prescripteurs afin de résoudre ces divergences et actualiser le dossier patient.

La conciliation permet la diminution des coûts associés aux évènements iatrogènes et donc une maîtrise des dépenses de santé. A ce titre, les divergences non intentionnelles également appelées « écarts injustifiés » peuvent être assimilés à des erreurs médicamenteuses. Elles sont significativement plus présentes aux points de transition (35,36). Les prescripteurs ont besoin de connaître l'ensemble des traitements habituels du patient pour réaliser la première ordonnance à l'admission. En sachant que l'une des prérogatives pour limiter les erreurs médicamenteuses à la sortie du patient est le recueil d'informations fiables à l'entrée.

En 2007 le projet **High 5s** (4) a été lancé dans le but de résoudre 5 problèmes majeurs de santé dans le monde dont la « sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins appelée MedRec ou reconciliation medicamentuse ».

La finalité de ce projet est de pouvoir proposer des « Standard Operating Protocol ou SOP » au sein d'établissements volontaires dans les huit pays participants (Australie, Allemagne, Pays Bas, Canada, Etats-Unis, Singapour, République de Trinité-et-Tobago, France) pendant 5 ans. En 2009, neuf établissements français ont participé à ce projet sous la coordination de l'HAS et de l'OMEDIT Aquitaine. En septembre 2015 (37), le rapport d'expérimentation du projet a été publié montrant les différentes phases du déploiement de la CTM propres à chaque établissement de santé. Les résultats de ce projet ont permis d'uniformiser les pratiques de chacun en dégagant des prérequis et des fondamentaux nécessaires au déploiement et au suivi de la CTM.

En outre, la conciliation médicamenteuse doit être intégrée à la pratique pharmaceutique courante de sécurisation de la PCMP avec l'analyse d'ordonnance, les interventions pharmaceutiques, l'éducation thérapeutique et le développement du lien ville-hôpital.

D'après les recommandations de la SFPC de juillet 2015 (38), la conciliation médicamenteuse doit être réalisée dans la mesure du possible **pour tous les patients**.

La conciliation peut s'effectuer à l'entrée et à la sortie de l'hôpital de manière pluridisciplinaire en intégrant le pharmacien d'officine et le médecin traitant (39).

La conciliation des traitements médicamenteux est un processus dans lequel les patients doivent collaborer avec les professionnels de santé pour assurer un transfert d'informations

médicamenteuses au sein du système de soins. Elle implique l'utilisation d'une méthodologie rigoureuse pour le recueil de l'historique médicamenteux complet et l'identification des divergences.

2. CADRE REGLEMENTAIRE

2.1 LA LOI HPST

La loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires (HPST) (40) inscrit la qualité et la sécurité des soins au cœur des missions des établissements de santé.

Cette loi priorise la continuité des soins de manière à ce que les actions de prévention, la prise en charge médicamenteuse et médico-sociale ne soit pas interrompue à la sortie de l'hôpital.

Les transitions lors du parcours de soins, notamment les entrées et sorties d'un établissement de santé, sont les points critiques à surveiller.

2.2 LE RAPPORT DE L'IGAS N°063

Le rapport de l'IGAS n°063 intitulé « Le circuit du médicament à l'hôpital » de mai 2011 (41) recommande d'accélérer la mise en œuvre des dispositions de la loi HPST visant à améliorer la « transition thérapeutique » : la mise en place de la conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie, la désignation du pharmacien correspondant, la coopération entre les différents professionnels de santé et l'éducation thérapeutique.

2.3 L'ARRETE DU 6 AVRIL 2011

L'article 8 de l'arrêté du 6 avril 2011 (10) incite la direction de l'établissement à mettre en place une étude des risques à priori dans la PCMP. Il convient d'appréhender les risques de la prescription que ce soit à l'admission ou à la sortie des établissements de santé.

En outre, il est précisé qu'une attention particulière doit être portée aux différents transferts des patients au sein de l'établissement ou dans toute autre structure de santé.

2.4 LE MANUEL DE CERTIFICATION DES ETABLISSEMENTS DE SANTE

Le manuel de certification version 2010 référence 20 (42) précise que la continuité de la PCMP doit être organisée de l'entrée à la sortie de l'hôpital, transfert inclus. Cette continuité nécessite de réaliser un historique médicamenteux à l'entrée, de documenter les traitements médicamenteux instaurés lors du transfert et de la sortie, de sorte à établir et renforcer le lien ville-hôpital.

La thématique de prise en charge médicamenteuse (critère 20.a "Management de la PECM du patient" et critère 20.a.bis "Prise en charge médicamenteuse du patient") couvre l'ensemble du processus et est inscrite en tant que Pratique Exigible Prioritaire (PEP).

En sachant que le circuit du médicament fait partie des PEP, il est donc investigué systématiquement lors de la visite des experts.

Les résultats de la procédure 2010 de certification des établissements de santé ont montré que le critère 20a est le plus impacté par les décisions (recommandations et réserves, dont réserves majeures) notamment compte tenu de la complexité de la gestion du circuit du médicament et du nombre d'intervenants.

La version 2014 (43) propose une approche par thématique pour la certification aussi bien pour l'élaboration du compte qualité que pour les audits de processus.

Les améliorations apportées par la version 2014 sont :

- un management de la qualité et des risques plus proche de la réalité des équipes de soins,
- une démarche continue de la qualité en mettant en avant des priorités correspondant aux vrais enjeux des établissements,
- la mise en place du compte qualité regroupant les actions et les résultats de l'établissement qui est le cœur du processus de certification,

- la modification des actions de pilotage : nouvelles méthodes de visite et de formation des experts visiteurs,
- un rapport d'expertise synthétique identifiant ce qui marche, est remarquable ou doit être amélioré.

2.5 L'INSTRUCTION DGOS DU 9 MARS 2015

La DGOS a émis une instruction relative à la mise en œuvre d'une enquête nationale sur le déploiement de la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé (44) visant à établir un état des lieux et à identifier les besoins des différents acteurs.

Cet état des lieux a permis d'élaborer des prérequis à la mise en œuvre de la conciliation médicamenteuse des traitements :

- la conciliation ne peut s'inscrire que dans une démarche globale de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux,
- il est nécessaire d'évaluer ses besoins et ressources avant son déploiement,
- la priorisation d'un secteur d'activité ou d'un profil de risque est propre à chaque unité,
- la démarche de conciliation doit être approuvée par la gouvernance des établissements en lien avec la CME,
- la mise en place des modalités de partage de l'information entre les différents acteurs du processus (médecins, pharmaciens, infirmiers),
- la formation du personnel dédié à l'activité de conciliation,
- les outils et les systèmes d'information intégrant des modules dédiés à la conciliation.

3 POURQUOI SECURISER LE PARCOURS DE SOIN PAR LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ?

L'importance de la iatrogénie dans les établissements de santé est confirmée par l'Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables graves associés¹ aux Soins (ENEIS) de 2004 et 2009 (45). Il apparaît qu'environ 6.2% des évènements indésirables graves (EIG) (soit 6.2 EIG pour 1000 jours d'hospitalisation) sont associés aux soins, ce qui correspond à un EIG tous les cinq jours dans un service de 30 lits. Parmi ces évènements indésirables graves, il est décrit que 2.6% des EIG retrouvés seraient évitables. En effet, parmi les EIG évitables² plus de 40% concerne les produits de santé et plus précisément, les erreurs médicamenteuses³ liées à une erreur dans le circuit du médicament qui représentent 0.7%.

L'Erreur Médicamenteuse (EM) est évitable par définition car elle représente ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la PECM du patient.

Les EM peuvent survenir tout au long du circuit du médicament : prescription, préparation, dispensation et administration. Par ailleurs depuis 2009, une augmentation du nombre de signalements reçus par le Guichet Erreurs Médicamenteuses de l'ANSM (46) témoigne de l'intérêt grandissant des professionnels de santé pour la qualité et la sécurité des soins.

Il en est de même avec le premier dictionnaire français des erreurs médicamenteuses de la SFPC (47) qui prouve l'intérêt des sociétés savantes pour ce sujet d'actualité.

Dans cette optique, les études démontrent que l'intervention du pharmacien clinicien par l'analyse des ordonnances et la transmission d'avis permet une sécurisation du circuit du médicament (48-50). Ainsi, l'analyse pharmaceutique semble être un moyen pour limiter la survenue des EIG et donc les erreurs médicamenteuses.

¹ Evènement indésirable associé aux soins : tout incident préjudiciable à un patient hospitalisé survenu lors de la réalisation d'un acte de prévention, d'une investigation ou d'un traitement (article R.6111-1 du Code de la Santé Publique).

² Un évènement indésirable grave (EIG) évitable : un EIG qui n'aurait pas eu lieu si les évènements avaient été conformes à la prise en charge considéré comme satisfaisante au moment de sa survenue.

³ Erreur médicamenteuse (EM) : omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte survenu au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient (ANSM).

Plus récemment, la conciliation médicamenteuse a fait ses preuves dans la sécurisation du parcours de santé puisque un quart des erreurs de prescription est attribuable à un défaut d'information (36).

Par ailleurs dans le Programme National pour la Sécurité des Patients (51), il est suggéré de supprimer « les points de rupture dans la prise en charge provoqués par les multiples cloisonnements » en organisant « la continuité du traitement médicamenteux de l'admission jusqu'à la sortie, transfert inclus », cela en cohérence avec la loi HPST (40) qui prône une meilleure coordination des soins territoriaux et le critère 20a bis du manuel de certification (42) des établissements de santé.

Au niveau international, la conciliation médicamenteuse a démontré son impact sur la sécurité de prise en charge des patients et l'intérêt des sociétés savantes pour cette démarche est grandissant.

Elle fait partie depuis 2005 des objectifs de certification des établissements de santé au Canada ainsi qu'aux Etats-Unis et a été ajoutée sur la liste du « National Patient Safety Goals » par la Joint Commission (52). Depuis quelques années, le Canada a intégré la conciliation médicamenteuse à la prise en charge médicale globale des patients (53).

D'après plusieurs études internationales, le nombre de patients chez qui au moins une erreur médicamenteuse a été identifiée entre leur traitement habituel et à l'admission varie de **3.4 à 97%** (54-62). De même, le nombre de patients concernés par l'identification d'une divergence varie de **25 à 80%** (63-66). De plus dans deux études françaises, le nombre d'erreurs médicamenteuses interceptées par la conciliation est plutôt de l'ordre de 30% (67,68).

Néanmoins sans ce processus, une partie des erreurs est naturellement résolue par l'équipe médicale ou le corps infirmier. En outre, la conciliation des traitements médicamenteux permettrait de diminuer les ré-hospitalisations précoces du patient et donc d'impacter positivement les indicateurs de qualité (69).

4 LES OBJECTIFS DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE

L'objectif de la Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM) est de palier à la méconnaissance des traitements actuels du patient qui peut être source de iatrogénie médicamenteuse en obtenant une information sûre et exhaustive, afin de garantir la continuité des soins.

Les objectifs principaux de la mise en place d'une démarche de conciliation médicamenteuse d'après la SFPC sont :

- La **sécurisation de la PCMP du patient** à son admission en établissement de santé, cela par la correction des erreurs médicamenteuses détectées à l'aide de la conciliation.
- La **maîtrise des dépenses de santé** par la diminution des coûts de prise en charge des effets indésirables médicamenteux .

Dans la littérature, il est fréquemment rapporté une augmentation du risque d'EM évitables aux points de transitions (70). L'implantation de la conciliation dans un organisme de santé vise à minimiser les points critiques dans le parcours de soins du patient.

Le but de la mise en place de la conciliation est aussi d'améliorer la communication entre les professionnels de santé de ville et d'hôpital par le partage et la diffusion des informations concernant la prise en charge médicamenteuse des patients.

5 LA DEMARCHE GLOBALE DE CONCILIATION DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :

5.1 QUELS PATIENTS SONT ELIGIBLES A LA CONCILIATION ?

Tous les patients sont éligibles à la conciliation, cependant le temps nécessaire à sa mise en œuvre reste le principal frein à son développement. La principale limite est de trouver les ressources humaines nécessaires à sa mise en place exhaustive.

De prime abord, la conciliation peut se centrer en priorité sur les patients les plus à risque.

Des facteurs de risque ont été identifiés comme l'âge, le nombre de médicaments à domicile, l'hospitalisation prévue ou non (71-73). Par ailleurs, dans le projet Med'Rec des High 5's de l'OMS, les patients éligibles à la conciliation sont ceux de plus de 65 ans hospitalisés dans un service de court séjour après passage aux urgences (70).

D'après la SFPC, la conciliation doit être réservée en priorité aux populations à haut risque iatrogénique comme les personnes âgées, les patients polymédiqués, les malades chroniques et les enfants (34).

5.2 A QUEL MOMENT DU PARCOURS DE SOINS DU PATIENT ?

Les points de transition (admission dans un service, transfert d'un service de soin, des urgences, d'un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ou d'un centre de réadaptation) ont été identifiés comme des périodes à risque dans le parcours de soins du patient. Dans ce contexte, la plupart des pays recommande une sécurisation du circuit du médicament lors de ces périodes de transfert. Il est d'ailleurs préconisé dans la loi HPST (40) de prendre des dispositions pour améliorer cette « transition thérapeutique ». De plus, le critère 20.a de la certification version 2010 (42) des établissements de santé exige que la continuité des traitements soit organisée de l'admission jusqu'à la sortie de l'hôpital, transferts inclus. Ainsi, la conciliation est un moyen de sécuriser le parcours de soins du patient et doit être déployée en priorité aux points critiques.

5.3 LES DIFFERENTS TYPES DE CONCILIATION

La conciliation des traitements médicamenteux (CTM) peut être réalisée de diverses manières.

Il existe deux démarches différentes de conciliation : d'une part la conciliation pro-active (figure 5) lorsque l'historique médicamenteux est réalisé par le pharmacien clinicien avant la rédaction de la première Ordonnance des Médicaments à l'Admission (OMA). Et d'autre part, la conciliation rétro-active (figure 6) lorsque l'historique médicamenteux est établi après la rédaction de cette première ordonnance. Le processus proactif est plus efficace mais il est plus difficile à mettre en œuvre car le pharmacien clinicien doit effectuer le Bilan Médicamenteux

Optimisé (BMO) dès l'arrivée du patient dans le service (dans les 24^{ères} heures après son entrée dans le service (74)).

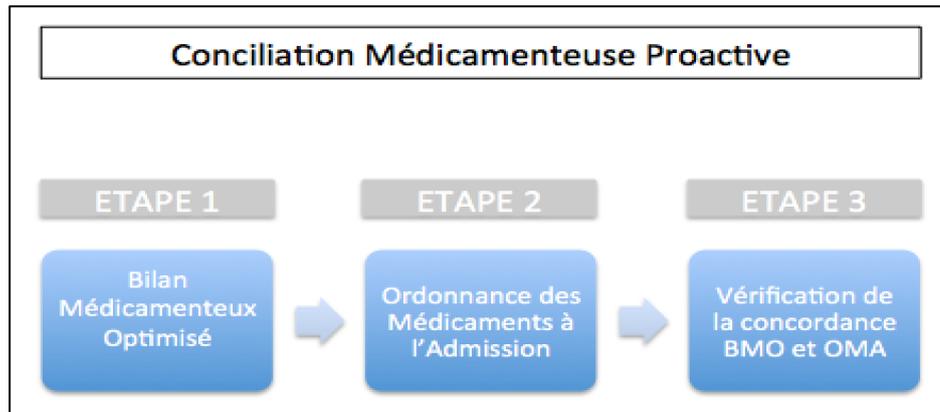


Figure 5 : Présentation de la conciliation pro-active

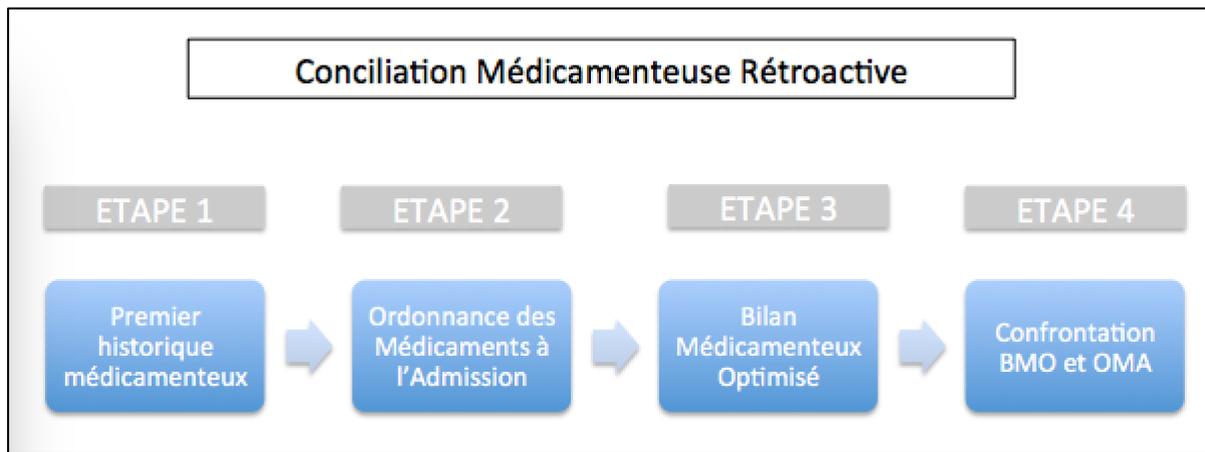


Figure 6 : Présentation de la conciliation rétro-active

5.3.1 A l'admission :

La démarche globale de conciliation à l'admission se décompose en 4 étapes :

- Etape 1 : élaboration du BMO ou Historique Médicamenteux par le pharmacien clinicien à l'aide de différentes sources
- Etape 2 : comparaison du BMO à l'OMA qui est l'étape de conciliation des traitements médicamenteux en tant que telle
- Etape 3 : caractérisation des divergences (intentionnelles ou non intentionnelles) avec l'aide du médecin prescripteur
- Etape 4 : correction et documentation des divergences avec le prescripteur

5.3.1.1 Elaboration du Bilan Médicamenteux Optimisé :

L'historique médicamenteux est depuis toujours réalisé par le médecin prescripteur à l'entrée du patient dans le service. Par contrainte de temps, le prescripteur se limite à deux sources d'informations principales pour recenser les traitements habituels du patient : l'ordonnance si celle-ci est à disposition, et l'entretien avec le patient et sa famille.

Dans le cas de la conciliation, le pharmacien clinicien recherche les informations activement à l'aide de plusieurs sources qui seront ensuite croisées pour établir l'historique médicamenteux le plus objectif possible.

L'historique médicamenteux correspond à la liste des médicaments pris régulièrement par le patient, et comprenant les doses, la posologie et les voies d'administration (38).

Les différentes sources d'information peuvent être :

- l'entretien avec le patient,
- l'entretien avec la famille,
- l'appel de la pharmacie d'officine du patient,
- l'appel du médecin traitant du patient ou du médecin spécialiste,
- les médicaments apportés par le patient,
- les ordonnances apportées par le patient,
- les informations retrouvées dans le dossier médical informatisé ou non (courrier du médecin traitant, compte rendu d'hospitalisation antérieure, lettre de transfert du service de soins précédents...),
- les éléments du dossier pharmaceutique s'il a été créé.

Il s'agit d'établir une liste des médicaments la plus exhaustive possible grâce à la collaboration active des professionnels de santé (médecins, pharmaciens et infirmiers).

Par ailleurs cette étape permet de recueillir diverses informations intéressantes comme :

- les traitements non prescrits : automédication, plantes et vitamines
- les effets secondaires,
- les intolérances et allergies médicamenteuses.

Elle permet également de recueillir des données de démographie (âge, sexe, poids et taille), des données biologiques (fonction rénale et hépatique) et les antécédents médicaux du patient.

Le principal frein à la réalisation du BMO reste **le choix des sources d'information**.

Le groupe de travail français Medication Reconciliation (Med Rec) impose l'utilisation d'au moins deux sources d'information (70) alors que pour d'autres auteurs utilisent trois voire cinq sources pour la réalisation d'un BMO exhaustif (75). La SFPC, quant à elle, recommande l'utilisation au minimum de trois sources (34). La principale source étant l'entretien avec le patient puisqu'il reste l'acteur principal de sa prise en charge médicamenteuse.

En effet, il est important lors de la conciliation d'impliquer le patient dans sa prise en charge en communiquant sur ses habitudes, son adhésion et ses attentes en termes d'information médicale. Il sera recueilli de manière non formelle les connaissances et l'expérience personnelle du patient sur ses médicaments. Le pharmacien clinicien doit comprendre comment le patient prend ses traitements au quotidien.

Toute information utile à sa prise en charge sera ensuite communiquée à l'équipe de soin ou au médecin référent du patient dans le service.

5.3.1.2 Comparaison du BMO à l'OMA :

L'objectif principal de cette étape est de repérer les divergences entre l'historique médicamenteux et la première ordonnance rédigée par le médecin à l'entrée du patient. Ces divergences qui peuvent être un écart de principe actif, de dose, de posologie, de forme galénique ou de voie d'administration (ou équivalence validé en COMEDIMS). Chaque divergence sera qualifiée de ligne arrêtée, poursuivie, modifiée ou ajoutée.

5.3.1.3 Caractérisation des divergences :

Les divergences identifiées peuvent être :

- Intentionnelles : décision médicale d'adapter ou d'optimiser la thérapeutique du patient. Dans ce cas, elles doivent être notifiées dans le dossier médical patient.

Les divergences intentionnelles peuvent donc être **documentées** (il s'agit de tracer dans le dossier patient la modification, l'arrêt ou l'ajout d'une thérapeutique) ou **non documentées**.

- Non intentionnelles : divergences constatées entre le BMO et l'OMA sans aucune justification médicale, elles sont considérées alors comme des **erreurs médicamenteuses** pouvant potentiellement avoir un impact sur le patient. Elles sont aussi appelées « reconciliation error » dans la littérature anglo-saxonne.

5.3.1.4 Intervention auprès du prescripteur pour correction des divergences :

La caractérisation des divergences n'est pas facile car les raisons des modifications, arrêts ou ajouts de traitement ne sont pas toujours renseignées dans le dossier du patient. Ainsi à cette étape, la participation du médecin est essentielle au processus de conciliation.

Si la divergence est intentionnelle mais non documentée, le médecin pourra, le cas échéant, notifier la décision médicale.

Dans le cas où une divergence non intentionnelle est détectée, une intervention sera réalisée auprès du prescripteur dans le but de la corriger.

Les erreurs médicamenteuses détectées lors de la conciliation ne sont finalement pas des erreurs liées à l'étape de prescription mais des erreurs liées à l'étape de transmission des informations.

La conciliation se fait à l'aide d'un support standardisé, validé et adaptable à chacun des patients. Il regroupe l'historique médicamenteux et la première prescription hospitalière sur une même page permettant la comparaison et la caractérisation des divergences.

Il est possible de l'archiver dans le dossier du patient afin qu'il soit consultable par tout professionnel de santé comme certaines équipes le suggèrent (55, 76,77).

5.3.2 A la sortie :

Dans un premier temps, le projet High 5s s'est intéressé à la conciliation du patient à son admission. La conciliation en sortie d'hospitalisation semble être moins répandue pour le moment. Elle consiste à transmettre une information juste aux professionnels de santé d'aval (médecin traitant, pharmacien d'officine ou un autre établissement de santé) relative au traitement médicamenteux du patient.

Elle se décompose en 4 grandes étapes :

- Etape 1 : élaboration de l'Ordonnance des Médicaments à la Sortie (OMS) à l'aide de différentes sources (BMO, traitements en cours d'hospitalisation, courrier et ordonnance)
- Etape 2 : comparaison de l'OMS à l'Ordonnance des Médicaments à l'Admission qui constitue l'étape de conciliation des traitements médicamenteux en tant que telle
- Etape 3 : caractérisation des divergences (intentionnelles ou non intentionnelles avec l'aide du médecin prescripteur
- Etape 4 : correction et documentation des divergences avec le prescripteur

Le bilan médicamenteux sous forme de courrier de sortie, qui spécifie les changements survenus dans le traitement du patient durant son hospitalisation, peut être transmis au pharmacien d'officine. De même, le bilan médicamenteux réalisé lors de la conciliation de sortie peut être remis au patient, si ses capacités cognitives et son état de conscience le permettent. Dans le meilleur des cas, il sera inclus au dossier informatique du patient.

5.4 ROLE DES DIFFERENTS ACTEURS DE LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE

5.4.1 Le pharmacien :

Le pharmacien est un des acteurs principaux de la conciliation (78). Il est d'ailleurs le plus apte à réaliser un BMO précis et documenté (79) en comparaison de celui réalisé par une infirmière ou un médecin (80-82).

De même, Bond et al (83) ont mis en évidence que la réalisation du BMO par un pharmacien à l'admission était associée à une réduction de la mortalité par une prise en charge précoce des potentielles EM. En 2006, cette même équipe a mis en évidence une diminution de 84% du nombre d'effets indésirables médicamenteux dans les hôpitaux où l'historique médicamenteux était réalisé par les pharmaciens (84).

Le pharmacien doit organiser la mise en œuvre des activités de conciliation dans son établissement de santé en partenariat avec les autres professionnels de santé. De plus la conciliation doit être intégrée à la PCMP en y adjoignant l'analyse des ordonnances, les interventions pharmaceutiques ainsi que l'éducation thérapeutique du patient.

5.4.2 Le médecin :

Le médecin réalise depuis des années l'historique médicamenteux à l'admission et la sortie des patients. Dans la démarche de conciliation médicamenteuse, il est obligatoirement inclus lors de la dernière étape dans la résolution des divergences. De plus il est un partenaire de choix pour le relai des informations au médecin traitant et donc dans le développement du lien « Ville-Hôpital ».

5.4.3 Le patient :

L'acteur principal de la conciliation médicamenteuse est le patient. Le processus de conciliation ne peut pas être efficient sans la participation à part entière du patient ou du moins de ses proches dans les cas où il n'est pas autonome. Chaque professionnel de santé inclus dans le processus de conciliation doit être préalablement formé (internes, externes, infirmiers, pharmaciens et médecins).

PARTIE II.

APPROCHE PRATIQUE

Contexte général

L'analyse pharmaceutique des ordonnances a été mise en place depuis 2009 à l'Hôpital Nord-Ouest de Villefranche sur Saône.

Au cours de l'année 2014, 17 145 ordonnances ont été validées entraînant l'émission de 2 680 avis pharmaceutiques, soit un taux d'intervention de **15 %**.

Le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques est de 65 % pour 17 % de refus et 18 % d'absence de réponse (annexe 1).

Au final, le constat est le suivant : nos interventions pharmaceutiques sont refusées ou en attente dans **plus d'un tiers des situations**. Nous nous sommes donc interrogés sur la démarche à suivre pour améliorer l'acceptation de nos interventions pharmaceutiques.

Plusieurs axes de travail ont ainsi été évoqués devant la nécessité d'améliorer l'acceptation de nos interventions pharmaceutiques et donc de parfaire nos compétences de pharmacien clinicien.

Pour cela plusieurs possibilités ont été évaluées.

- Dans un premier temps, un staff d'Evaluation des Pratiques Professionnelles, en suivant la méthodologie de l'HAS (5) et les modalités décrites dans l'article de C.Bourne et al (85) a été mis en place. Ce staff a pour but d'enclencher une démarche globale de standardisation de nos pratiques cliniques, en vue d'améliorer nos interventions ainsi que leurs impacts cliniques. A partir de cette analyse, nous avons mis en évidence une thématique de travail pluri-professionnelle portant sur l'adaptation des antibiotiques à la fonction rénale. La démarche adoptée est la réalisation de Fiches d'Intervention Pharmaceutique (FIP) mises à disposition de chaque pharmacien réalisant l'analyse des prescriptions. Les « FIP antibiotiques et insuffisance rénale » sont validées par un groupe de travail du Comité des Anti Infectieux (CAI) composé d'infectiologues, réanimateurs, néphrologues et pharmaciens.

- Dans un second temps, un recueil journalier des IP a été effectué lors de l'analyse pharmaceutique des ordonnances par l'interne en pharmacie présent dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses (MIMI). Ce recueil nous a permis d'analyser les IP non acceptées dans le service et d'aller rediscuter directement avec les prescripteurs chacun de nos avis refusés. A la suite de cela, un débriefing sur une vingtaine d'IP non acceptées a été effectué avec l'équipe médicale dans l'optique de comprendre la démarche clinique du praticien et donc d'améliorer nos interventions dans les services de soin.
- Dans une dernière partie, nous développerons une pratique en pleine expansion, déjà courante au Canada et dans certains pays anglo-saxons, pour approfondir l'intégration du pharmacien clinicien au sein du même service de MIMI : la **conciliation médicamenteuse des traitements**. Nous verrons comment à l'aide de ce processus, le pharmacien est un acteur à part entière dans la sécurisation de la PCMP.

Organisation de l'analyse d'ordonnance sur l'Hôpital Nord-Ouest de Villefranche sur Saône

L'HNO de Villefranche-sur-Saône s'inscrit dans le cadre d'une Communauté Hospitalière de Territoire, regroupant les hôpitaux de Villefranche-sur-Saône, Tarare et Trévoux.

L'Hôpital Nord-Ouest Villefranche-sur-Saône dispose de 660 lits dont 450 de Médecine-Chirurgie-Obstétrique, 1200 postes « équivalents temps plein » dont 150 médecins et près de 110 millions d'euros de budget annuel. Il regroupe les sites de Villefranche, l'hôpital gériatrique du Val d'Azergues situé à Alix, la Résidence Pierre de Beaujeu située au centre-ville de Villefranche, auxquels s'ajoutent les 400 patients détenus à l'Unité Sanitaire de Niveau 1 (USN1).

L'Hôpital Nord-Ouest Villefranche sur Saône dispose de 5,6 pharmaciens « équivalents temps plein », deux internes en pharmacie ainsi que un à deux étudiants de 5^{ème} année hospitalo-universitaires.

Tous les pharmaciens séniors et juniors participent à l'analyse pharmaceutique des ordonnances sur le module ODIN du logiciel CristalLink® selon un planning hebdomadaire pré établi le vendredi pour la semaine suivante par le pharmacien du secteur « Médicaments-Pharmacie clinique».

Cela nécessite une organisation méthodique et une formation préalable des différents professionnels réalisant l'analyse d'ordonnance sur l'HNO. Les pharmaciens juniors sont formés en début de semestre par l'ensemble de l'équipe pharmaceutique aux pratiques d'analyse d'ordonnance à l'aide d'outils méthodologiques propres à l'HNO, tel que le livret des anticoagulants oraux et des antibiotiques.

A l'aide d'une réflexion conduite en COMEDIMS, l'organisation adoptée de l'analyse d'ordonnance sur l'HNO est la suivante:

- validation quotidienne de l'ensemble des prescriptions (entrées et modifications de traitement) des quatre services de soins avec une rotation semestrielle calquée sur les dates de changement d'internes (mai et novembre),
- participation au tour médical de manière hebdomadaire dans ces services de soins,
- validation quotidienne des prescriptions contenant des molécules onéreuses imposant un suivi prospectif des indications dans le cadre du contrat de bon usage,
- validation quotidienne des prescriptions contenant des antibiotiques définis comme « réservés » par le comité des antibiotiques de notre établissement.
- validation des prescriptions avec critère de risque :
 - **Médicaments identifiés à risque** à la suite du travail de thèse s'intitulant « Optimisation d'une démarche d'analyse pharmaceutique ciblée sur des critères de risque » (86) :
 - Anticoagulants oraux directs : XARELTO®, PRADAXA® et ELIQUIS® : validation quotidienne
 - Colchicine : validation quotidienne
 - Méthotrexate : validation quotidienne
 - Macrolides : validation 2 fois par semaine

La validation des « médicaments à risque » est tracée dans un fichier Excel à chaque instauration de médicaments identifiés à risque.

Dans un souci de continuité des soins, chaque service est suivi quotidiennement par le même pharmacien durant six mois (avant rotation), sauf lors de ses congés, il est alors remplacé temporairement par un autre pharmacien clinicien.

Les validations des prescriptions contenant des molécules du contrat de bon usage, des antibiotiques réservés et des médicaments à risque sont réparties sur l'ensemble des pharmaciens cliniciens et par conséquent, les intervenants sont différents chaque jour ce qui entraîne un suivi des plus rigoureux. A l'aide du bloc note du module ODIN de CristalLink® il est possible d'annoter des informations cliniques, biologiques et des remarques permettant un meilleur suivi des prescriptions lors de la validation pharmaceutique.

L'ensemble des validations pharmaceutiques est réalisé selon un niveau d'analyses 2 ou 3 de la SFPC.

- Cas particulier de l'USN1 : Les prescriptions de l'USN1 sont validées quotidiennement toute l'année. L'USN1 est inclus dans le planning de validation hebdomadaire et tous les pharmaciens cliniciens participent aux validations des prescriptions.
- Cas particulier de l'hôpital gériatrique situé à Alix : Les prescriptions des services de soins d'Alix sont incluses dans le planning de validation toute l'année (non intégré à la rotation semestrielle des services de soins). Tous les pharmaciens cliniciens interviennent sur ces prescriptions.

La périodicité de validation est variable selon le service considéré :

- Alix SSR (gériatrique et polyvalent) est validé 2 fois par semaine (entrées et modifications de traitement).
- Alix EHPAD est validé 1 fois par semaine.

- Cas particulier des antibiotiques dits « réservés »

La prescription d'un antibiotique dit « réservé » impose la saisie obligatoire d'une indication qui justifie et motive le choix de cet antibiotique. De plus, la prescription de ces antibiotiques est paramétrée avec une revalidation médicale obligatoire toutes les 72 heures, afin d'imposer une réévaluation de la prescription. Le livret des antibiotiques disponible sur l'HNO est le support officiel validé par le comité des antibiotiques.

Le pharmacien active un filtre de validation quotidiennement pour assurer la validation pharmaceutique des prescriptions concernées par ces antibiotiques réservés.

Un exemple de répartition de la validation d'ordonnance est présenté dans le tableau V (annexe 3).

- Cas particulier de la validation des molécules onéreuses devant répondre au contrat de bon usage

Les molécules onéreuses qui doivent répondre au contrat de bon usage sont validées quotidiennement par un pharmacien à l'aide d'une fonction du logiciel CristalLink® pour permettre un suivi prospectif des indications.

A / APPROCHE PAR PROCESSUS :
EVALUATION DES PRATIQUES
PROFESSIONNELLES DE
PHARMACIE CLINIQUE ET SUPPORT
D'HARMONISATION

I. OBJECTIFS DE L'EPP DE PHARMACIE CLINIQUE

L'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) est obligatoire pour les médecins depuis la parution du décret du 14 avril 2005 (18). Ainsi l'article 59 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 (40) portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) a introduit dans le CSP la notion de Développement Professionnel Continu (DPC) des professionnels de santé, dans l'objectif de réunir les notions de formation professionnelle continue et d'évaluation des pratiques professionnelles.

L'enjeu de l'évaluation des pratiques professionnelles pour la HAS est de répondre aux exigences légitimes des patients et des usagers du système de santé. En outre, l'EPP se positionne dans la dynamique globale d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. De plus, la mise en œuvre d'une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles fait référence au critère 28.a du manuel de certification V2010 des établissements de santé (42) ainsi qu'à l'élaboration du « compte qualité » présenté dans la version 2014 (43) qui permet notamment de répondre à l'obligation d'auto-évaluation de chaque établissement prévue à l'article R.6113-13 du CSP (87).

Les objectifs de cette EPP pharmaceutique sont :

- D'harmoniser les pratiques d'analyse d'ordonnance au sein de la PUI,
- D'échanger entre pharmaciens séniors et juniors sur les problèmes rencontrés lors de la validation pharmaceutique des ordonnances,
- De mesurer la pertinence de nos interventions pharmaceutiques,
- D'évaluer les besoins en termes de formation des pharmaciens juniors,
- D'augmenter nos performances en termes d'analyse pharmaceutique,
- D'améliorer l'acceptation de nos interventions pharmaceutiques.

II. METHODOLOGIE

La réalisation d'une démarche d'EPP doit répondre à quatre critères selon l'HAS (5) : faisabilité, acceptabilité, validité et efficacité.

Le dispositif d'Evaluation des Pratiques Professionnelles correspond soit à :

- une action ponctuelle : une action d'EPP basée sur un cycle d'amélioration unique. Celui-ci commence par une phase d'analyse de la pratique professionnelle existante et se finit par l'appréciation des marges d'amélioration obtenues. Elle se déroule généralement sur une durée totale inférieure à six mois.
- un programme continu : une action d'EPP basée sur des cycles d'amélioration successifs. Chacun d'entre eux commence par une phase d'analyse de la pratique professionnelle existante et s'achève par l'appréciation des améliorations obtenues. Une action continue peut également se traduire par une organisation de la pratique médicale autour de protocoles garants des règles de bonnes pratiques.

La méthodologie pour l'élaboration de notre staff EPP se base sur la méthodologie de mise en œuvre d'un audit clinique (Figure 7) de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation des Soins (ANAES) (88).

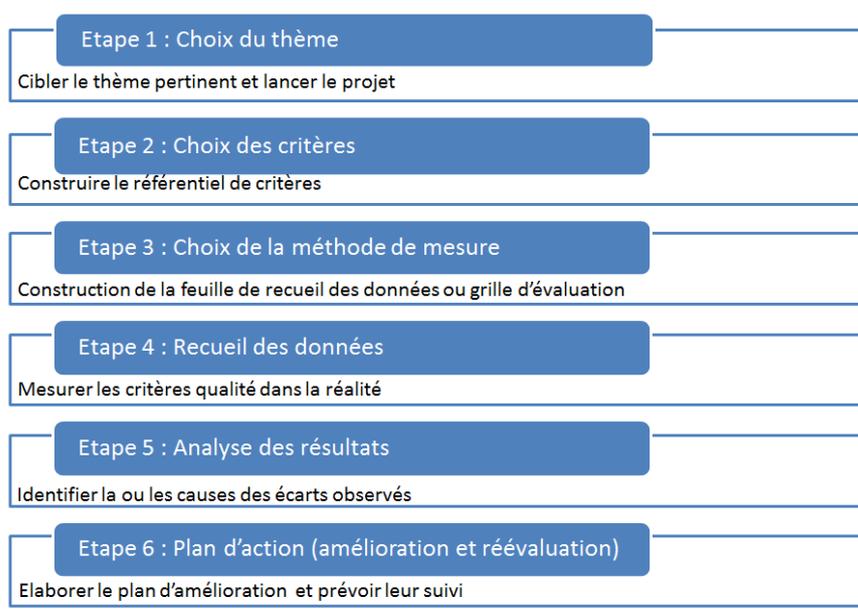


Figure 7 : Les 6 étapes de la méthode de l'audit clinique (88)

1. ETAPE 1 : LE CHOIX DU THEME DE L'EPP

Le choix du thème de l'EPP repose sur l'évaluation de la situation à un instant donné ce qu'on appelle plus communément « le bilan de l'existant ». Il faut que le sujet choisi soit fréquent dans la pratique clinique pour que l'impact de l'évaluation soit pertinent. Il convient de mesurer la faisabilité de cette évaluation et la possibilité d'élaboration d'axes d'amélioration a postériori.

Le thème choisi pour notre EPP est l'évaluation de la pertinence de nos interventions pharmaceutiques. Ce sujet étant d'actualité, comme décrit par l'équipe de Thi-Ha Vo (89) lors de l'élaboration de l'échelle « CLEO », il n'existe pas à ce jour d'échelle multidimensionnelle d'évaluation des avis pharmaceutiques, pourtant cela reste essentiel pour démontrer la valeur ajoutée du pharmacien clinicien.

Comment sélectionner les interventions pharmaceutiques à analyser ?

Le logiciel informatique CristalLink® permet de faire une extraction des IP réalisées sur une année donnée. A partir de ces IP, nous avons choisi de sélectionner uniquement les IP non acceptées d'une classe ATC prédéfinie. Lors de chaque séance de « staff EPP » nous analysons 20 IP non acceptées d'une classe ATC.

Les IP pré-choisies sont uniquement **des IP refusées** par les prescripteurs cela dans le but final d'améliorer l'acceptation de nos avis pharmaceutiques.

En pratique, lors des séances de staff EPP, chaque pharmacien participant prépare en amont deux IP sélectionnées pour analyse. Ces IP sont présentées et le contexte de réalisation est discuté (recherche bibliographique effectuée, modalité de transmission de l'IP, détail dans la rédaction de l'IP...).

Une fois l'IP présentée à l'ensemble des pharmaciens, une évaluation de la pertinence de chacune des IP sera effectuée à l'aide de la grille d'audit EPP présentée par la suite.

2 ETAPE 2 : LE CHOIX DES CRITERES

Pour l'élaboration d'une grille d'évaluation il est indispensable de créer un référentiel de critères à analyser lors des séances de staff EPP. Les critères⁴ sont choisis après une analyse de la bibliographie des critères qualités et d'une prise en compte du contexte actuel.

3 ETAPE 3 : LE CHOIX DE LA METHODE DE MESURE

Le choix de la méthode de mesure consiste dans notre cas à construire la fiche de recueil ou « grille d'évaluation » et à définir les modalités d'évaluation.

Il s'agit de rédiger les critères qualité sous forme de questions à réponse fermée (oui/non). Dans un premier temps la fiche de recueil sera testée dans le but d'objectiver les critères choisis et de démontrer la fiabilité de l'outil. Un évaluateur est nommé référent de l'étude.

3.1 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

La réalisation d'une évaluation suppose de concevoir un outil de mesure au préalable, définissant un ensemble de critères d'évaluation, organisé sous forme de grille d'évaluation. Pour cela, l'analyse de la littérature a été un point primordial dans le lancement de cette étude. Comme vu précédemment dans le modèle Donabedian (30,31) les trois axes importants d'une analyse qualité des pratiques de santé sont l'organisation, le déroulement et les résultats. D'après le modèle ECHO (32), l'analyse de la pratique s'articule autour de trois aspects humain, clinique et économique.

A l'aide de ces deux modèles, une grille d'évaluation de la pertinence des IP comportant 21 critères a été réalisée et soumise à des pharmaciens cliniciens pour objectiver la validation de cet outil.

⁴ Un critère : signe admis par le plus grand nombre permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique évaluée. Il comporte un intitulé, un ou plusieurs éléments mesurables, une valeur cible et une instruction pour la saisie des données.

3.2 SONDAGE DES PHARMACIENS DE L'HNO

Un premier choix de critères a été effectué au sein de notre PUI selon des bases bibliographiques et un sondage à l'aide de l'outil Google Docs (docs.google.com) des sept pharmaciens cliniciens de l'HNO.

Il a été demandé à chaque pharmacien de coter l'ensemble des critères proposés en choisissant entre quatre grades : « peu important », « assez important », « important » et « très important ».

Le tableau VI présente les 21 critères proposés lors du premier sondage. Après cette première sélection seulement 15 critères ont été retenus. Les critères supprimés sont ressortis comme peu pertinents lors de cette première sélection.

Pour compléter la démarche d'approbation globale de cette grille d'évaluation un second sondage a été initié.

Tableau VI : Résultat du sondage Google doc pour les 7 pharmaciens de l'HNO

N°	CRITERES D'EVALUATION DE LA PERTINENCE DES IP	peu important	assez important	important	très important
1	IP validée en réunion de pharmacie clinique	1	2	2	1
2	Utilisation d'une FIP	0	0	4	2
3	Etude balance bénéfique/risque de réaliser cette IP	1	1	2	2
4	Proposition d'une stratégie à suivre	0	0	1	5
5	Modalités de transmission de l'IP	0	0	2	4
6	Proposition d'une molécule ou d'une voie d'administration moins coûteuse	3	2	1	0
7	IP permettant de diminuer le risque iatrogénique	0	1	1	4
8	Allègement du traitement personnel du patient à l'entrée dans le service	3	1	1	1
9	Qualité rédactionnelle et argumentation	0	1	3	2
10	Sources bibliographiques citées	3	1	2	0
11	Fiabilité des ressources documentaires	1	1	4	0
12	Ressources documentaires non utilisées des médecins	3	1	2	0
13	Références bibliographiques contradictoires	3	2	1	0
14	Références bibliographiques obsolètes	4	0	2	0
15	Service validé habituellement par le pharmacien	0	0	4	2
16	Pharmacien expérimenté en pharmacie clinique	0	2	3	1
17	Temps nécessaire pour valider cette ordonnance (0-5min) (5-15min) (15-30min)	0	2	3	1
18	Pharmacien sensibilisé à ce type d'intervention	1	1	3	1
19	Sollicitation d'un confrère pour la réalisation de cet IP	2	1	3	0
20	Identification du pharmacien dans l'IP	1	3	0	2
21	Longueur de l'IP (<2 lignes/entre 2 et 5 lignes/>5lignes)	2	2	2	0

3.3 SONDAGE « VALSNI »

Les pharmaciens des PUI de Mâcon, Chalon sur Saône, Bourg en Bresse, Tarare, Bourgoin-Jallieu et Villefranche sur Saône ont créé un groupe de travail pharmacie clinique nommé VALSNI.

Dans un second temps, les 15 critères sélectionnés ont été soumis à l'ensemble des pharmaciens du groupe « VALSNI ». Le tableau VII présente les 15 critères soumis au sondage VALSNI.

Tableau VII : Résultat du sondage Google doc pour les 6 pharmaciens du groupe « VALSNI »

N°	CRITERES D'EVALUATION DE LA PERTINENCE DES IP	peu important	assez important	important	très important
1	Présentation d'un cas similaire en réunion de pharmacie clinique	1	2	4	0
2	Utilisation d'une FIP	0	1	3	3
3	Étude de la balance bénéfice/risque de réaliser cette IP	0	1	3	3
4	Proposition d'une stratégie à suivre	0	0	1	6
5	Modalités de transmission de l'IP	2	2	0	3
6	Évaluation de l'impact économique	0	0	3	4
7	IP permettant de diminuer le risque iatrogénique	0	0	0	7
8	Qualité rédactionnelle et argumentation	1	0	3	3
9	Longueur de l'IP	2	1	2	2
10	Sources bibliographiques citées	1	2	2	2
11	Qualité des ressources bibliographiques	1	0	2	4
12	Service validé habituellement par le pharmacien	4	1	2	0
13	Niveau d'analyse pharmaceutique selon les critères de la SFPC (1, 2 ou 3)	0	2	4	1
14	Présence du pharmacien dans le service	0	3	2	2
15	Consultation d'un confrère pour avis sur l'IP	1	1	3	2

Six pharmaciens du groupement « VALSNI » ont répondu au sondage.

Ce sondage a confirmé la pertinence de 14 critères parmi les 15 proposés. Le critère 9 « longueur des IP » a été supprimé car considéré comme non pertinent dans cette étude.

3.4 LA GRILLE D'ÉVALUATION DE LA PERTINENCE DES IP

La grille d'audit (annexe 3) se compose d'une première partie à remplir lors de la pré-sélection d'une IP et une deuxième partie sur l'évaluation propre de l'IP.

Dans la partie 2 de cette grille, nous retrouvons les 14 critères d'évaluation qui permettent de coter la pertinence des IP selon 3 grandes catégories :

- Pertinence clinique

- Critère 1 : Sources bibliographiques citées
- Critère 2 : Qualité des ressources bibliographiques
- Critère 3 : Qualité rédactionnelle et argumentation
- Critère 4 : Présentation d'un cas similaire en réunion de pharmacie clinique
- Critère 5 : Utilisation d'une Fiche d'Intervention Pharmaceutique (FIP)
- Critère 6 : Etude de la balance bénéfice / risque
- Critère 7 : Proposition d'une stratégie à suivre au sein de l'IP
- Critère 8 : Modalités de transmission de l'IP

Les réponses possibles pour le critère 8 étant : par informatique à l'aide du logiciel CristalLink®, par téléphone ou en direct auprès du prescripteur

- Pertinence économique

- Critère 9 : Evaluation de l'impact économique
- Critère 10 : IP permettant de diminuer le risque iatrogénique

- Aspect humain

- Critère 11 : Service validé habituellement par le pharmacien
- Critère 12 : Niveau d'analyse pharmaceutique de la SFPC (1, 2 ou 3)
- Critère 13 : Présence du pharmacien dans le service
- Critère 14 : Consultation d'un confrère pour prendre un avis sur l'IP

4 ETAPE 4 : RECUEIL DES DONNEES

Le recueil des données consiste à mesurer les critères qualité en pratique.

Une réunion d'information doit être effectuée afin de présenter la méthodologie de recueil et la grille d'audit utilisée à l'ensemble de l'équipe pharmaceutique.

Lors des séances de staff EPP, chacune des IP va être analysée en répondant au fur et à mesure à l'ensemble des critères de la grille d'évaluation de pertinence des IP. Pour la plupart des critères, les réponses sont binaires et permettent une cotation de la manière suivante : un « oui » correspond à 1 point alors qu'un « non » induit 0 point.

Le but étant que chaque IP ait un score de pertinence compris entre 0 et 18.

Il existe cependant des cas particuliers : le critère 8 et le critère 12 qui sont notés de la manière suivante :

- Critère 8 : Modalités de transmission de l'IP (possibilité de cumul de plusieurs modes de transmission)

Par informatique : 1 point

Par téléphone : 1 point

Par intervention direct auprès du prescripteur : 1 point

- Critère 12 : Niveau d'analyse pharmaceutique de la SFPC (1, 2 ou 3)

Niveau 1 : 1 point

Niveau 2 : 2 points

Niveau 3 : 3 points

5 ETAPE 5 : ANALYSE DES RESULTATS ET COTATION DE LA PERTINENCE DES IP

Lors de l'analyse des résultats, il est nécessaire de traiter et d'explicitier les causes des écarts observés. La plupart du temps la présentation des données nécessite le recours à des études statistiques des résultats.

5.1 COTATION DE LA PERTINENCE DES IP

La cotation de la pertinence des IP constitue l'objectif principal de la démarche du staff EPP. Celle-ci est réalisée de deux façons :

- Par un vote à main levée : à la fin de l'analyse d'une IP, l'ensemble des pharmaciens décide de retenir l'IP comme pertinente ou non.
- Par le calcul d'un score de pertinence : lors de l'analyse des résultats, le pharmacien coordonnateur calcule un score de pertinence qui se compose de l'ensemble des points apportés par chaque critère d'évaluation de la grille d'audit de la pertinence des IP.

Ce score est compris entre 0 et 18, plus le score sera élevé plus la pertinence sera importante. Ces deux techniques seront confrontées et discutées lors de l'analyse finale des résultats du staff EPP.

5.2 ANALYSES STATISTIQUES DE LA CORRELATION ENTRE LE SCORE DE PERTINENCE ET LA PERTINENCE ESTIMEE PAR LES PHARMACIENS

5.2.1 Objectif :

Le but de cette démarche est d'analyser la corrélation entre le calcul de notre score de pertinence et le jugement des pharmaciens recueilli par un vote à main levée lors des séances de staff EPP.

5.2.2 Méthodologie :

Nous avons décidé d'essayer de mettre en évidence une corrélation entre le score de pertinence allant de 0 à 18 et le jugement des pharmaciens sur la pertinence des interventions pharmaceutiques analysées. L'analyse statistique a été réalisée sur la population totale des 40 IP analysées lors des deux séances de staff EPP.

Tout d'abord, un **test de Student (test t) a été réalisé permettant la comparaison des moyennes des scores de pertinence** dans les deux groupes suivants :

- Groupe 1 qui se compose des *IP retenues pertinentes* par les pharmaciens lors du vote à main levée.
- Groupe 2 qui se compose des *IP retenues non pertinentes* par les pharmaciens lors du vote à main levée.

Puis un **test d'indépendance (test z) a été réalisé permettant la comparaison de la proportion de jugement positif donnée à la pertinence des IP par les pharmaciens lors du staff EPP** dans les deux groupes suivants :

- Groupe A qui se compose de la population des IP ayant un score de pertinence inférieure à 7.
- Groupe B qui se compose de la population des IP ayant un score de pertinence supérieure ou égale à 7.

Ces deux tests statistiques t et z ont été effectués par le responsable scientifique de l'unité de recherche de l'hôpital Nord-Ouest.

6 ETAPE 6 : PLAN D'ACTION/D'AMELIORATION

L'élaboration d'un plan d'action est l'étape finale fondamentale d'une démarche EPP.

Pour débiter la mise en place des plans d'action, il convient de faire valider les résultats et les causes des écarts observés par les différents acteurs de l'EPP.

Les étapes clés de la rédaction d'un plan d'action sont :

- Recenser et prioriser les actions d'amélioration proposées
- Etablir un calendrier prévisionnel des actions à mener
- Nommer un responsable pour chacune des actions
- Rédiger un rapport d'étude
- Fixer la période de réévaluation
- Assurer le suivi de la collecte des données

III. RESULTATS

1. SEANCE D'AVRIL 2015

1.1 PRESENTATION DES IP EFFECTUEES SUR L'ANNEE 2014

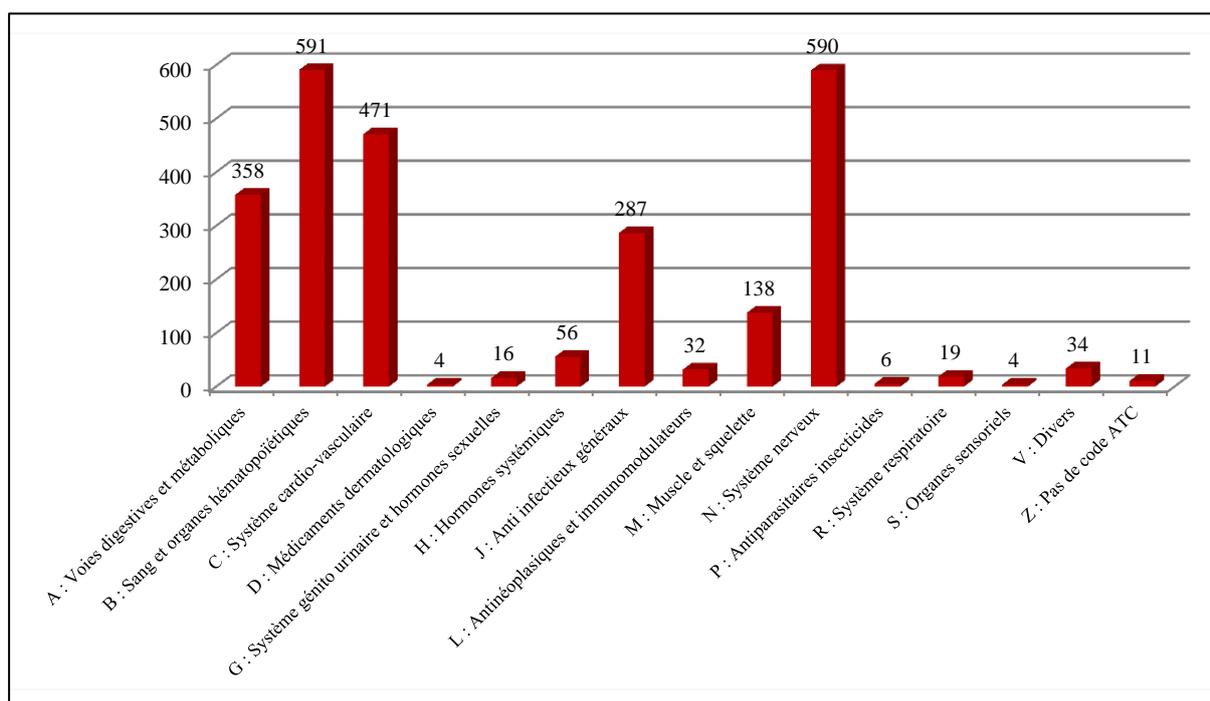


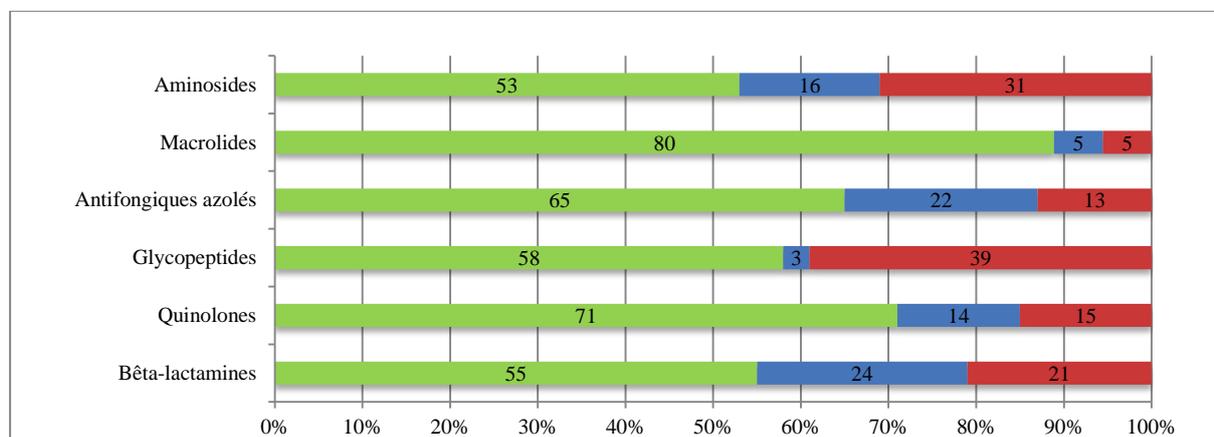
Figure 8 : Histogramme représentant la population des IP réalisées sur l'année 2014 par classe Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC)

D'après le recueil des IP effectuées sur l'année 2014, les classes ATC les plus représentées sont :

- B : sang et organes hématopoïétiques (591 IP)
- N : système nerveux (590 IP)
- C : système cardiovasculaire (471 IP)
- A : voies digestives et métaboliques (358 IP)
- J : anti infectieux généraux (287 IP)

Pour la réalisation de notre première séance de staff EPP, notre attention s'est portée sur la classe thérapeutique où nos IP étaient le moins acceptées. Il a donc été décidé que la première classe thérapeutique évaluée serait la classe ATC : J anti-infectieux et autres dont le taux de non acceptation s'élève à 35% sur l'année 2014.

Après une analyse fine des IP non acceptées dans cette classe thérapeutique (Figure 9), nous pouvons remarquer que le taux d'acceptation des IP réalisées sur la famille des Bêta-lactamines n'est que de 55% pour 24% de non acceptation. De même pour la famille des aminosides avec 53% d'acceptation et pour la famille des glycopeptides avec 58%.



Légende : vert = IP acceptée / bleu : IP en attente / rouge : IP refusée

Figure 9 : Représentation graphique du taux d'acceptation des IP dans la classe ATC J sur l'année 2014 par famille d'antibiotique

1.2 PRESENTATION DES IP A ANALYSER

Les 20 IP sélectionnées et analysées lors de notre premier staff EPP du 9 avril 2015, d'une durée de 3 heures, sont présentées en annexe 5. Il est mentionné le nom du pharmacien clinicien analysant les IP, ainsi que des informations essentielles pour le recueil du contexte dans lequel ces interventions pharmaceutiques ont été réalisées (date de réalisation, service, molécule, type d'IP, contenu de l'IP et optimisation proposée).

La population des IP présélectionnées se compose de neuf Bêta-lactamines dont un pénem, six fluoroquinolones, un glycopeptide, un antifongique azolé, un aminoside, un inhibiteur de protéase et un nitrofurane.

Lors de la séance de staff du 09/04/2015, huit pharmaciens étaient présents dont quatre pharmaciens Praticiens Hospitaliers, un pharmacien Assistant, deux internes et un externe en pharmacie.

1.3 COTATION DE LA PERTINENCE DES IP A L'AIDE DE LA GRILLE D'AUDIT

La cotation de la pertinence des IP est réalisée immédiatement après la présentation et l'analyse à l'aide de la grille d'audit permettant le calcul d'un score allant de 0 à 18.

Par exemple le score de l'IP 1 se décompose de la manière suivante :

- *Sources bibliographiques : non = 0 point*
- *Qualité des ressources bibliographiques : non = 0 point*
- *Qualité rédactionnelle et argumentation : oui = 1 point*
- *Présentation d'un cas similaire en réunion de pharmacie clinique : non = 0 point*
- *Utilisation d'une FIP : non = 0 point*
- *Etude de la balance bénéfice risque : oui = 1 point*
- *Proposition d'une stratégie à suivre : oui = 1 point*
- *Modalités de transmission de l'IP : oui = 1 point*
- *Evaluation de l'impact économique : non = 0 point*
- *IP permettant de diminuer le risque iatrogénique : oui = 1 point*

- *Service validé habituellement par le pharmacien : non = 0 point*
- *Niveau d'analyse de la SFPC : niveau 2 = 2 point*
- *Présence du pharmacien dans le service : non = 0 point*
- *Consultation d'un confrère pour avis : non = 0 point*

Au total le score de pertinence pour l'IP 1 est de **7 points**. La même démarche a été appliquée à chacune des IP analysées et les résultats sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Résultat de la cotation des IP lors du staff EPP du 09/04/2015

	Sources bibliographiques citées	Qualité des ressources bibliographiques	Qualité rédactionnelle et argumentation	Présentation d'un cas similaire en réunion de pharmacie clinique	Utilisation d'une FIP	Etude de la balance bénéfice risque	Proposition d'une stratégie à suivre	Modalités de transmission de l'IP	Evaluation de l'impact économique	IP permettant de diminuer le risque iatrogénique	Service validé habituellement par le pharmacien	Niveau d'analyse de la SFPC	Présence du pharmacien dans le service	Consultation d'un confrère pour avis sur l'IP	Score de pertinence
IP 1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	7
IP 2	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	6
IP 3	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	7
IP 4	1	1	1	0	0	1	1	2	0	1	1	3	1	1	14
IP 5	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	9
IP 6	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	2	0	0	6
IP 7	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	7
IP 8	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	2	1	0	7
IP 9	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	2	1	0	6
IP 10	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	8
IP 11	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	0	0	5
IP 12	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	7
IP 13	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	3	1	0	7
IP 14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	1	0	6
IP 15	1	1	0	0	0	1	1	2	0	0	1	3	1	0	11
IP 16	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	2	1	0	10
IP 17	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	3	1	0	10
IP 18	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	4
IP 19	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	7
IP 20	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	1	2	0	1	9

Au final, 4 IP sur 20 ont été exclues de l'étude après analyse de la situation clinique et de l'historique de prescription, car ces IP ont finalement été acceptées par le prescripteur. Il s'agit des faux négatifs de l'étude. Le prescripteur peut vouloir accepter l'avis pharmaceutique mais cliquer sur le bouton refus de l'IP sur le logiciel informatique CristalLink®.

Ainsi, les IP n°1, 10, 19 et 20 ont été exclues. Seulement 16 IP étaient donc analysables car réellement non acceptées.

Pendant cette séance de staff EPP, sur les 16 IP exploitables seulement 9 ont été retenues comme pertinentes par l'ensemble des pharmaciens.

1.3.1 IP non retenues comme pertinentes pendant le staff EPP :

Parmi les IP non retenues comme pertinentes, les principaux critères **absents** sont :

- la citation des sources bibliographiques (absence dans 75% des cas)
- **l'évaluation de l'impact économique (absence dans 100% des cas)**
- la transmission par appel téléphonique ou en direct dans le service (absence dans 100% des cas)
- **la qualité rédactionnelle et l'argumentation (absence dans 86% des cas)**
- l'absence d'évaluation de la balance bénéfique/risque (absence dans 71% des cas)
- la proposition d'une stratégie à suivre (absence dans 57% des cas)
- la diminution du risque iatrogénique (absence dans 57% des cas)

La principale limite est que 71% des IP non pertinentes ont été faites dans un service validé habituellement par un pharmacien.

1.3.2 IP retenues comme pertinentes pendant le staff EPP :

Parmi les IP retenues comme pertinentes les principaux critères **présents** sont :

- **l'évaluation de la balance bénéfique/risque (présent dans 100% des cas)**
- les IP transmises par un seul moyen de transmission (informatique dans 78% des cas) et par deux moyens de communication (informatique et en direct dans 22% des cas).
- **la proposition d'une stratégie à suivre (présent dans 90% des cas)**
- **un service validé habituellement par un pharmacien (présent dans 90% des cas)**
- la diminution du risque iatrogénique (présent dans 67% des cas)
- IP de niveau 2 d'analyse d'ordonnance (présent dans 67% des cas) et de niveau 3 (présent dans 33% des cas).

1.4 PLAN D'AMELIORATION

Suite à ce premier staff EPP, trois axes d'amélioration principaux ont été définis :

- Formulation des interventions pharmaceutiques : Après analyse de l'ensemble des IP, nous avons décidé de travailler sur la formulation de nos interventions pharmaceutiques. Plusieurs points d'amélioration ont été apportés à la formulation des IP :
 - Eviter les questions ouvertes du type « confirmez-vous ? » ou « est ce souhaité ? » qui peuvent entraîner une incompréhension pour l'acceptation finale de l'IP
 - Ne faire qu'une seule remarque par IP et bannir la double IP
 - Oublier les formulations trop agressives du type « prescrire »
 - Ajouter « pour information » dans les IP effectuées pour la surveillance d'une interaction médicamenteuse.

- Mode de transmission des IP :

Certains points sont à améliorer dans nos modalités de transmission des IP. Nous nous sommes rendu compte que la transmission orale de nos IP permettait d'augmenter notre efficacité par anticipation des cas problématiques. :

- Pertinence des IP relatives aux prescriptions d'antibiotique :

Plus de la moitié des IP analysées portait sur l'adaptation des antibiotiques chez le patient insuffisant rénal. Nous avons donc décidé de définir, pour chaque antibiotique, l'adaptation de la posologie préconisée chez le patient insuffisant rénal en croisant les sources bibliographiques à notre disposition. Pour cela, nous avons créé un groupe de travail regroupant deux infectiologues, un néphrologue, un réanimateur, un pharmacien et un interne en pharmacie. L'ensemble des antibiotiques qui s'adaptent à la fonction rénale ont ainsi été analysés et la stratégie a été soumise au Comité des Anti Infectieux.

Une IP portait sur la surveillance du taux sérique d'amikacine chez les nourrissons : il a donc été proposé d'écrire des recommandations sur l'utilisation des aminosides en pédiatrie.

De même, il conviendra de favoriser le recours à l'infectiologue référent de l'HNO pour améliorer la pertinence de nos avis.

Le but de cette démarche est de définir la place du pharmacien clinicien dans le relai d'information du livret des antibiotiques (support de prescription mis à disposition des prescripteurs de l'HNO) et dans le maintien de l'écologie microbienne.

2. SEANCE D'AVRIL 2016

2.1 PRESENTATION DES IP EFFECTUEES SUR L'ANNEE 2015

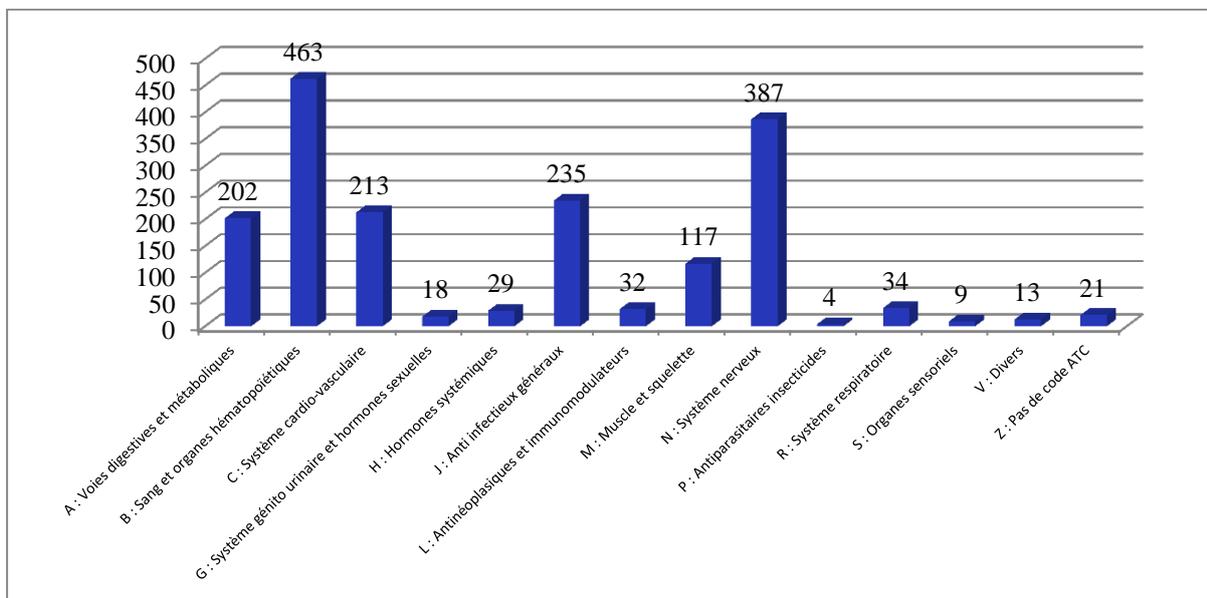


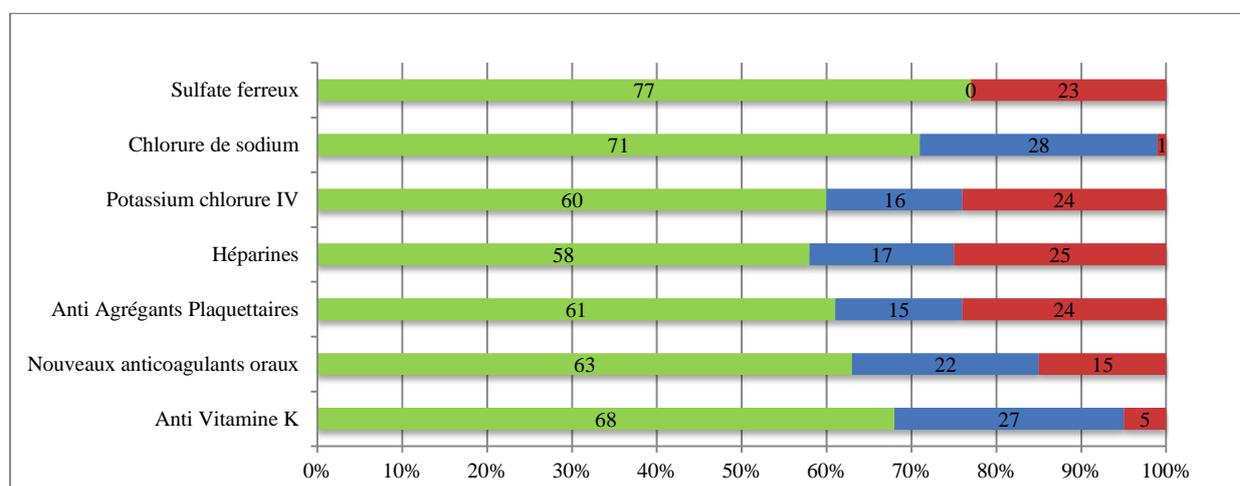
Figure 10 : Histogramme représentant la population des IP réalisées sur l'année 2015 par classe Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC)

D'après le recueil des IP effectuées sur l'année 2015, les classes ATC les plus représentées sont :

- B : sang et organes hématopoïétiques (463 IP)
- N : système nerveux (387 IP)
- J : anti infectieux généraux (235 IP)
- C : système cardiovasculaire (213 IP)
- A : voies digestives et métaboliques (202 IP)

Pour notre deuxième séance de staff EPP, nous avons décidé de nous axer sur la classe B : « sang et organes hématopoïétiques ». Le nombre de refus dans cette classe thérapeutique est élevé (35%), alors que les « anticoagulants et associés » sont des médicaments à risque, en particulier du fait de leur marge thérapeutique étroite. Ainsi, cette classe thérapeutique a été choisie à l'unanimité lors de la réunion d'initiation de la deuxième séance de staff EPP.

Nous pouvons remarquer sur la figure 11 que le taux d'acceptation dans la famille des anticoagulants oraux directs (PRADAXA®, ELIQUIS® et XARELTO®) n'est que de 63% alors qu'elle est de 77% pour le sulfate ferreux. De plus le taux de refus dans la classe des anti-vitamines K est important : 27%.



Légende : vert = IP acceptée / bleu : IP en attente / rouge : IP refusée

Figure 11 : Représentation graphique du taux d'acceptation des IP dans la classe ATC B sur l'année 2015

2.2 PRESENTATION DES IP A ANALYSER

Les 20 IP sélectionnées et analysées lors du staff EPP du 5 avril 2016 d'une durée de 3 heures sont présentées en annexe 6.

La population des IP sélectionnées se décompose de la manière suivante : trois IP sur le XARELTO®, cinq sur les AVK, trois sur le PRADAXA®, deux sur l'ELIQUIS®, une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), un OSMOTAN®, un Anti Agrégant Plaquettaire (AAP), une Héparine Non Fractionnée (HNF) CALCIPARINE®, une vitamine K, un mélange de vitamines (CERNEVIT®) et 1 ARIXTRA®.

Lors de la séance de staff du 05/04/2016, 10 pharmaciens étaient présents dont quatre pharmaciens Praticiens Hospitaliers, un pharmacien Assistant, deux internes et trois externes en pharmacie.

2.3 COTATION DE LA PERTINENCE DES IP

Pour cette séance, trois IP ont été exclues de l'étude, il s'agit des IP n°4, 10 et 15 qui sont de faux négatifs. Ainsi, la population totale des IP analysées sur cette séance est de 17 IP. Dix IP ont été retenues pertinentes par l'ensemble des pharmaciens après la séance de vote à « main levée ».

Tableau IX : Résultat de la cotation des IP lors du staff EPP du 05/04/2016

	Sources bibliographiques citées	Qualité des ressources bibliographiques	Qualité rédactionnelle et argumentation	Présentation d'un cas similaire en réunion de pharmacie clinique	Utilisation d'une FIP	Etude de la balance bénéfice risque	Proposition d'une stratégie à suivre	Modalités de transmission de l'IP	Evaluation de l'impact économique	IP permettant de diminuer le risque iatrogénique	Service validé habituellement par le pharmacien	Niveau d'analyse de la SFPC	Présence du pharmacien dans le service	Consultation d'un confrère pour avis sur l'IP	Score de pertinence
IP 1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	1	0	8
IP 2	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	7
IP 3	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	7
IP 4	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	2	1	0	10
IP 5	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	7
IP 6	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	9
IP 7	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	1	2	0	0	8
IP 8	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0	0	5
IP 9	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0	0	6
IP 10	0	0	1	0	0	1	1	3	0	1	0	3	0	0	10
IP 11	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	9
IP 12	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	7
IP 13	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	1	0	8
IP 14	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	2	1	0	8
IP 15	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	4
IP 16	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	7
IP 17	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	5
IP 18	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	2	0	0	9
IP 19	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	5
IP 20	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	8

2.4 PLAN D'AMELIORATION

Après analyse de l'ensemble des IP, nous avons décidé de travailler sur différents axes d'amélioration.

- Amélioration des modalités de communication des IP :
 - Services de chirurgie : le staff EPP a mis en évidence des problèmes de transmission des IP aux services de chirurgie. Dans ces services, les interlocuteurs ne peuvent pas être les internes qui sont la plupart du temps au bloc opératoire et sont donc non joignables dans l'urgence. De plus, les médecins anesthésistes qui réévaluent les prescriptions ne passent dans le service qu'une fois par jour et chaque semaine l'interlocuteur est différent ce qui entraîne des difficultés de suivi des patients. Depuis peu, en chirurgie orthopédique, l'interlocuteur de choix pour nos avis pharmaceutiques est un médecin généraliste attaché au service qui rédige et réévalue les ordonnances des patients. Ainsi, dans le service de chirurgie orthopédique il convient de transmettre nos IP à ce médecin.
 - Service de cardiologie : le staff EPP a mis en évidence des difficultés d'acceptation de nos IP en cardiologie. Les interventions pharmaceutiques faites sur un médicament initié par le cardiologue référent ne sont pas acceptées par les internes du service. Ainsi lorsqu'une intervention doit être faite dans ce service, le cardiologue cible sera le PH et non les internes de cardiologie.
 - Nous avons décidé d'inclure à la formation des nouveaux internes et externes en pharmacie du service, des conseils de formulation, de transmission ainsi qu'une méthodologie d'intervention pharmaceutique.

- AVK ou AOD et double antiagrégant plaquettaire :

La problématique du choix de l'anticoagulant oral, à instaurer chez les patients chez qui un stent a été posé récemment et qui sont sous double anti agrégation plaquettaire, s'est posée à deux reprises. En effet, les IP refusées préconisaient de privilégier l'instauration d'un Anti-vitamine K (AVK) plutôt que celui d'un Anticoagulant Oral Direct (AOD) type PRADAXA®, XARELTO® ou ELIQUIS®. Dans les recommandations françaises de l'HAS, les AVK doivent être privilégiées aux AOD dans toutes situations qui ne contre-indiquent pas les AOD (90). Dans les recommandations européennes de 2012 (91), il est préconisé d'associer les AVK à une double anti agrégation plaquettaire (aspirine et clopidogrel) pendant un mois pour un stent nu puis de 3 à 6 mois en fonction du type de stent actif posé. Par ailleurs, dans les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2014 (92,93), il est suggéré d'utiliser indifféremment un AVK ou AOD en association à une double anti agrégation mais de privilégier un antiagrégant plaquettaire de type clopidogrel plutôt que le ticagrélor (BRILIQUE®) ou le prasugrel (EFIENT®) avec lesquels le risque hémorragique est supérieur. Nous souhaitons valider une stratégie conjointe avec les cardiologues de l'HNO et ainsi mettre à jour les recommandations du livret des anticoagulants. De plus, une Fiche d'Intervention Pharmaceutique sera rédigée et validée par l'équipe pharmaceutique comme support à la validation pharmaceutique d'ordonnance.

- Modalités de transmission des IP en fonction de leur impact clinique :

Nous nous sommes rendu compte dans le cas d'une IP concernant une interaction médicamenteuse : Phénobarbital (antiépileptique inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A4 et l'ELIQUIS® (substrat de ce cytochrome), que selon l'impact clinique de notre IP le pharmacien doit communiquer impérativement son avis directement au prescripteur et non uniquement par informatique. De plus, une autre IP non acceptée sur la posologie d'un XARELTO® 20mg qui a été prescrit deux fois par jour dans le cadre de la prise en charge curative d'une embolie pulmonaire a soulevé cette même problématique. Le pharmacien qui a réalisé cette IP est intervenu directement dans le service de chirurgie gynécologique et aucun interlocuteur n'était disponible à ce moment-là pour modifier la posologie du XARELTO®. Le médecin ayant initié le traitement était injoignable et l'interne du service de gynécologie non disponible au moment de l'intervention.

Après discussion avec l'infirmière du service, le pharmacien a réussi le lendemain à faire modifier la posologie du XARELTO® à 20mg par jour comme indiqué dans les RCP. Il est indispensable d'évaluer l'importance de transmettre nos IP en direct au médecin prescripteur en fonction de l'impact clinique que celle-ci peuvent avoir pour le patient.

- Vérifier la cohérence du poids du patient en cas de prescription d'une héparine :

La posologie préconisée dans le traitement curatif des accidents thromboemboliques veineux d'INNOHEP est de 175 UI antiXa par kilogramme de poids corporel. Dans une IP effectuée sur de l'INNOHEP, la posologie prescrite était incohérente avec le poids du patient. Nous nous sommes demandé si le poids enregistré sur la pancarte de CristalLink était effectivement le vrai poids du patient. Pour cela, il était intéressant de vérifier l'historique des poids dans la pancarte puis de consulter le Dossier Médical Partagé (DMP) pour vérifier l'absence d'œdèmes qui pourrait fausser la valeur notifiée.

- Cas des IP sur les hypokaliémies sévères :

Un cas d'hypokaliémie sévère a été identifié lors du staff EPP ce qui nous a permis de rappeler la démarche de supplémentation potassique à suivre. Il est en effet possible de supplémenter en magnésium dans les cas d'hypokaliémies sévères pour booster l'augmentation du potassium.

3. ANALYSE STATISTIQUE DE LA COTATION DE PERTINENCE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

Nous avons voulu réaliser des tests statistiques, nous permettant de comparer le jugement de pertinence des pharmaciens lors du vote à main levée à celui du score de pertinence attribué. Pour cela l'échantillon testé est représenté dans le tableau X, il s'agit des quarante IP analysées lors de nos deux séances de staff EPP.

Tableau X : Tableau comparatif de la pertinence évaluée par deux méthodes des 40 IP retenues lors des deux séances de staff EPP.

Numéro d'IP	Jugement de pertinence des pharmaciens lors du vote à main levé	Score de pertinence calculé à l'aide de la grille de cotation
1	oui	7
2	non	6
3	oui	7
4	oui	14
5	oui	9
6	non	6
7	oui	7
8	non	7
9	oui	6
10	oui	8
11	non	5
12	oui	7
13	non	7
14	non	6
15	oui	11
16	oui	10
17	oui	10
18	non	4
19	oui	7
20	oui	9
21	oui	8
22	oui	7
23	oui	7
24	oui	10
25	non	7
26	non	9
27	non	8
28	oui	5
29	oui	6
30	oui	10
31	non	9
32	oui	7
33	oui	8
34	oui	8
35	oui	4
36	non	7
37	non	5
38	oui	9
39	non	5
40	non	8

3.1 TEST T : COMPARAISON DE MOYENNE ENTRE LES GROUPES 1 ET 2

La moyenne des scores de pertinence calculée dans le groupe 1 (IP retenues pertinentes) est de 8. Alors que la moyenne des scores de pertinence calculée dans le groupe 2 (IP retenues non pertinentes) est de 6.6.

Tableau XI : Caractéristiques et comparaison des scores de pertinence entre les groupes 1 et 2.

Score de pertinence	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Groupe 1	25	4	14	8.0	2.1
Groupe 2	15	4	9	6.6	1.5

Ainsi, le test t nous a permis de comparer ces deux moyennes. Le test montre que la différence de moyenne du score de pertinence par rapport au jugement des pharmaciens est significativement différente ($p=0.025$).

3.2 TEST Z : COMPARAISON DE PROPORTION ENTRE LES GROUPES A ET B

Le nombre d'interventions pharmaceutiques avec un score inférieur à 7 qui ont été jugés pertinentes par les pharmaciens lors du vote à main levée était de 4 sur 11 IP soit une proportion de 0.364 pour le groupe A.

Le nombre d'interventions pharmaceutiques avec un score supérieur ou égal à 7 qui ont été jugés pertinentes par les pharmaciens lors du vote à main levée était de 21 sur 29 IP soit une proportion de 0.724 pour le groupe B.

Tableau XII : Comparaison de la proportion de jugement positif de pertinence des IP dans les groupes A et B.

Echantillon	Proportion de jugement positif
Groupe A (score de pertinence des IP < 7)	0.364
Groupe B (score de pertinence des IP \geq 7)	0.724

Les résultats du test z nous permet de conclure que dans les deux groupes la proportion du jugement des pharmaciens est significativement différente ($p=0.031$).

On retrouve dans le groupe A (score de pertinence inférieur à 7) une proportion de jugement des pharmaciens négatif de 67%. Et dans le groupe B (score de pertinence supérieure ou égale à 7) une proportion de jugement des pharmaciens positif à 72%.

4. COMMENTAIRES

L'initiation de cette démarche EPP nous a permis de mettre en place un plan d'amélioration global de nos avis pharmaceutiques ainsi qu'une remise en question de nos pratiques. Cette démarche EPP va être étendue à d'autres classes thérapeutiques.

Actuellement, nous réalisons un staff mensuel de pharmacie clinique qui nous permet de partager les informations importantes relatives à la stratégie d'intervention, de réaliser des formations continues et de partager sur les cas de pharmacie clinique qui ont pu nous poser question.

Nous avons l'intention d'intégrer à nos staffs de pharmacie clinique, une revue mensuelle des IP non acceptées et d'analyser leur pertinence en suivant les modalités du staff EPP.

Nous avons vu que la moyenne des scores de pertinence est significativement différente entre les IP retenues pertinentes et non pertinentes par le groupe de pharmaciens.

D'autre part, la proportion de jugement positif de la pertinence selon les pharmaciens est significativement différente entre le groupe A (score de pertinence < 7) et le groupe B (score de pertinence ≥ 7).

IV. SUPPORT D'HARMONISATION DES PRATIQUES : LES

FICHES D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

« ANTIBIOTIQUES ET INSUFFISANCE RENALE »

1. OBJECTIF ET CONTEXTE

Suite à notre premier staff EPP de pharmacie clinique sur la classe des anti-infectieux, nous avons montré que nos interventions sur l'adaptation posologique des antibiotiques à la fonction rénale ne sont pas homogènes. Dans la continuité de notre démarche d'harmonisation des pratiques de validation d'ordonnance, il s'est avéré nécessaire d'effectuer des Fiches d'Intervention Pharmaceutique (FIP) sur l'adaptation des antibiotiques à la fonction rénale.

Les Fiches d'Interventions Pharmaceutique (FIP) sont des outils d'aide à la validation pharmaceutique mis en place depuis août 2013 sur l'HNO (94). Ces FIP sont mises à disposition de l'ensemble des pharmaciens du groupe de pharmacie clinique VALSNI et permettent d'harmoniser nos pratiques de validation d'ordonnance et de renforcer la pertinence de nos avis pharmaceutiques.

2. METHODOLOGIE

Un groupe de travail du CAI a été mis en place pour la rédaction des « FIP antibiotiques et insuffisance rénale ». La méthodologie est la suivante : l'interne en pharmacie rédige la FIP sur un antibiotique présélectionné à l'aide des sources bibliographiques à sa disposition (RCP, site GPR-ICAR, site [ww.theriaque.org](http://www.theriaque.org) et une revue bibliographiques à l'aide de la base de donnée Pubmed). Une « FIP antibiotique et insuffisance rénale » se compose de 2 parties. Une première partie relate la pharmacocinétique et pharmacodynamie du médicament. La seconde propose une adaptation des antibiotiques à l'insuffisance rénale en fonction du DFG en ml/min/1.73m^2 selon la formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation ou la formule Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), ainsi que des données sur les modalités d'administration du produit.

La démarche se veut pluri-professionnelle, le groupe de travail est composé de deux infectiologues, un réanimateur, un néphrologue, un pharmacien assistant et un interne en pharmacie. Chacune des « FIP antibiotique et insuffisance rénale » est validée par un groupe de travail du CAI, afin d'améliorer la pertinence des adaptations proposées. Les adaptations des antibiotiques à la fonction rénale sont ensuite intégrées dans le livret des antibiotiques de l'HNO qui recense les référentiels de stratégie thérapeutique sur l'établissement.

3. RESULTATS

A ce jour, **24 FIP « antibiotiques et insuffisance rénale »** ont été validées par le comité des antibiotiques. Les classes d'antibiotiques concernées sont les bêta-lactamines et apparentés (amoxicilline+/- acide clavulanique, cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, cefazoline, ceftazidime, pipéracilline/tazobactam, imipenem, ertapenem et meropenem), les quinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine), les aminosides (amikacine et gentamicine) ainsi que les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), un macrolide (clarithromycine), un azolé (métronidazole), un sulfamide (cotrimoxazole : triméthoprime/sulfaméthoxazole), la rifampicine, la fosfomycine, la daptomycine et la nitrofurantoïne. L'ensemble de ces FIP sont jointes en annexe de 7 à 24.

Nous vous proposons de détailler les FIP qui nous paraissent les plus pertinentes pour notre étude : la FIP amoxicilline avec ou sans ajout d'acide clavulanique, la FIP vancomycine et les FIP amikacine et gentamicine.

3.1 FIP AMOXICILLINE +/- ACIDE CLAVULANIQUE (ANNEXE 7)

Tout d'abord la problématique de l'adaptation de l'amoxicilline à la fonction rénale doit prendre en compte le fait que les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps dépendant, ainsi le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline. Ensuite, sur le site GPR-ICAR l'adaptation proposée de l'amoxicilline est fonction de l'indication et de la voie d'administration. L'adaptation posologique de l'amoxicilline est proposée à partir d'une clairance inférieure à 30 ml/min/1.73m² soit chez le patient insuffisant rénal sévère.

L'adjonction d'acide clavulanique a un rôle sur le degré d'apparition d'une insuffisance rénale. Les adaptations posologiques de l'amoxicilline sont exposées avec et sans acide clavulanique pour que les recommandations soient adaptables à la plupart des situations. La « FIP antibiotique et insuffisance rénale » est structurée sous forme de tableau pour une meilleure lisibilité et maniabilité de l'outil.

Les deux tableaux suivants (XIII et XIV) ont été rédigés et approuvés lors de la première réunion du groupe de travail.

Tableau XIII : Adaptation posologique de l'amoxicilline en fonction de 6 grandes indications

Indications	DFG ≥ 30 ml/min	30 > DFG > 10 ml/min	DFG < 10 ml/min et/ou patient hémodialysé
Angine	500 à 1000 mg / 12h	500 mg / 12h	500 mg / 24h
Pneumopathie	1 g / 8h	500 mg / 8h	750 mg / 24h
Lyme	4 à 6 g / 24h	2 à 3 g / 24h	1 à 1.5 g / 24h
Éradication d'H.pylori	1 g / 12h	500 mg / 12h	500 mg / 24h
Infection sévère voie orale	2 à 6 g / 24h toutes les 8h	1 à 3 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 1.5 g / 24h toutes les 24h
Infection sévère voie IV	2 à 12 g / 24h toutes les 8h	1 à 6 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 3 g / 24h toutes les 24h

Tableau XIV : Adaptation posologique de l'amoxicilline/acide clavulanique en fonction de la voie d'administration

Voie d'administration	DFG ≥ 30 ml/min	30 > DFG > 10 ml/min	DFG < 10 ml/min et/ou patient hémodialysé
Voie orale : Amoxicilline + Acide clavulanique	1 g + 125 mg toutes les 8h	500 mg + 62.5mg toutes les 8 à 12h	500 à 750 mg + 62.5 à 93.75 mg toutes les 24h
Voie intra veineuse : Amoxicilline + Acide clavulanique	2 à 12 g / 24h toutes les 8h	1 à 6 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 3 g / 24h toutes les 24h

3.2 FIP VANCOMYCINE (ANNEXE 8)

Dans le cas de la vancomycine, nous avons étudié les deux types d'administration en continue et en discontinue ainsi que les valeurs des taux résiduels cibles en fonction de chacune des situations. Après consultation des infectiologues dans le cas où la CMI est supérieure à 1.5, il est plus intéressant de changer d'antibiotique et de privilégier le linézolide ou la daptomycine.

Les adaptations posologiques proposées dans la FIP vancomycine sont non adaptables au patient obèse. Pour les patients obèses avec un poids supérieur à 100kg, il convient de calculer le poids corrigé.

- Poids corrigé = poids idéal + 0.43 * surcharge pondérale
- Surcharge pondérale = poids réel – poids idéal
- Poids idéal : Femme = taille (cm) – 100 – (taille (cm) - 150)/2
Homme = taille (cm) – 100 – (taille (cm) - 150)/4

L'administration continue au pousse seringue électrique (PSE) doit être utilisée en priorité chez les patients avec une clairance à la créatinine supérieure à 45 mL/min.

Dans le cas des patients avec une clairance comprise entre 30 et 10 mL/min, nous avons convenu d'utiliser un autre antibiotique anti-staphylococcique plus adapté à ce type de patient en prenant un avis auprès de l'infectiologue référent.

De plus chez le patient qui dispose d'une voie type picc line monolumière, nous avons décidé que l'administration de vancomycine peut se faire en discontinue soit 15mg/kg toutes les 12h après la dose de charge.

Pour le patient hémodialysé, le néphrologue a proposé une administration discontinue à dose adaptée à 15mg/kg toutes les 48 heures.

Par ailleurs, nous avons précisé dans la FIP la vitesse maximale d'administration de la vancomycine qui est de 1g par heure ainsi que la stabilité (à l'aide du site www.stabilis.org) pour la durée d'administration au PSE qui est de 48 heures après dilution de 1g dans une poche de 100mL de chlorure de sodium ou de glucose 5% (Concentration=10mg/ml). D'après les données des hôpitaux de Genève (95), l'administration de vancomycine est possible par voie veineuse périphérique uniquement si la concentration est inférieure à 5mg/ml (soit 1g dans une poche de 250mL).

Tableau XV : Adaptation posologique de la vancomycine chez le patient insuffisant rénal

	Administration <u>continue</u> (PSE)	Administration <u>discontinue</u>
DFG > 60ml/min	Dc=20mg/kg puis 30mg/kg par 24h <i>taux résiduel cible = 20-30mg/l</i>	Cas particulier : patient qui a un picc line monolumière Dc=20mg/kg puis 15mg/kg par 12h <i>taux résiduel à H24 = 20-30mg/l</i>
60 > DFG > 45 ml/min	Dc=20mg/kg puis 20mg/kg par 24h <i>taux résiduel cible = 20-30mg/l</i>	-
45 > DFG > 30 ml/min	-	Dc=20mg/kg puis 15mg/kg par 24h <i>taux résiduel avant chaque administration = 15-20mg/l</i>
30 > DFG > 10 ml/min	Proposer un autre antibiotique anti staphylococcique ⇒ demander un avis à l’infectiologue référent	
Hémodialyse	-	Dc=20mg/kg puis 15mg/kg toutes les 48h <i>taux résiduel avant chaque dialyse = 15-20mg/l</i>

3.3 FIP AMIKACINE ET GENTAMICINE (ANNEXES 9 ET 10)

Les aminosides sont des antibiotiques à marge thérapeutique étroite dont la bactéricidie est concentration dépendante, par ailleurs leur toxicité rénale est connue et évitable. En mars 2011, l’ANSM a publié une mise au point sur le bon usage des aminosides injectables, validée par un groupe multidisciplinaire d’experts (96). Nous nous sommes inspirés de ce support ainsi que d’autres références bibliographiques pour réaliser nos deux FIP amikacine et gentamicine.

Tout d’abord les aminosides ne doivent être utilisés chez le patient insuffisant rénal que si aucune autre alternative thérapeutique n’est envisageable. Si un aminoside est prescrit, il faut privilégier le schéma en dose unique journalière et pratiquer un dosage plasmatique (taux résiduel et/ou taux pic) pour ajuster la posologie et les intervalles entre chaque administration.

La durée de traitement ne devra pas dépasser deux à trois jours soit une à deux injections au total. En outre chez le patient insuffisant rénal chronique dialysé, la toxicité est essentiellement auditive puisque le rein n'est alors plus fonctionnel.

Dans le cas de la gentamicine, la posologie préconisée chez le patient insuffisant rénal (DFG<60ml/min) par les recommandations de l'ANSM se situe entre 3 et 8 mg/kg, alors que sur le site GPR-ICAR il est recommandé de faire 3 mg/kg, et dans la version 2015 du Vidal Hoptimal, il est proposé une posologie équivalente à celle du sujet sain. Nous avons décidé de restreindre la fourchette de dose de 4 à 6 mg/kg chez le patient insuffisant rénal. Le contrôle du taux résiduel doit être réalisé systématiquement avant l'injection suivante et la valeur cible à atteindre doit être inférieure à 0.5mg/l. Pour le cas du patient hémodialysé, une publication du journal *Antimicrobial Agents et Chemotherapy* de février 2013 (97), préconise l'administration d'une dose de 6 mg/kg de gentamicine une heure avant la séance d'hémodialyse, l'étude a été réalisée sur une petite population de patient montrant un taux non toxique de gentamicine dans le sang et la possibilité d'atteindre une concentration efficace. Sur le site GPR-ICAR il est suggéré de faire une demi-dose de gentamicine durant les 30 à 60 dernières minutes de la dialyse avec le contrôle de la concentration maximale (Cmax) dans le sang 30 minutes avant la fin de la perfusion. Ainsi nous avons décidé de valider la perfusion de 4 à 6 mg/kg avant la séance de dialyse pour plus de commodités pour les patients qui ne peuvent rester plus longtemps au centre d'hémodialyse pour la réalisation de la Cmax.

Dans le cas de l'amikacine, la posologie préconisée chez le patient insuffisant rénal (DFG<60ml/min) par l'ANSM est comprise entre 15 et 30 mg/kg, la version 2015 du Vidal Hoptimal propose de faire 7.5 mg/kg soit une demi dose alors que le site GPR-ICAR propose lui une adaptation à 15 mg/kg. Nous avons donc décidé, au vue des données bibliographiques à notre disposition, de valider une posologie restreinte de 18 à 25 mg/kg. De plus, un taux résiduel doit être systématiquement réalisé avant l'injection suivante. L'objectif de taux résiduel reste identique à celui du patient sain, il doit être inférieur à 2.5 mg/l.

Chez le patient hémodialysé, dans l'article d'O'Shea et al (98), il est recommandé d'administrer l'amikacine après la séance de dialyse ou bien dans les 30 à 60 dernières minutes de la dialyse à demi-dose soit 7.5 mg/kg et de contrôler la Cmax 30 minutes après l'injection. Il est décrit que chez ce type de patient la Cmax est plus difficilement atteignable. Sur le site GPR-ICAR il est recommandé de faire une administration à demi-dose (7.5 mg/kg) à la fin de la dialyse.

Nous avons décidé de faire un schéma un peu différent à celui proposé pour la gentamicine, nous préconisons donc d'administrer une pleine dose comprise entre 18 et 25 mg/kg une heure avant le début de la séance d'hémodialyse.

Les FIP antibiotiques et insuffisances rénales nous ont permis d'initier une dynamique avec les deux infectiologues du service de « médecine interne et maladies infectieuses », un tableau récapitulatif des adaptations posologiques des différents antibiotiques a été présenté et accepté par le comité des antibiotiques en juin 2016 (annexe 25).

V. COMMENTAIRES

La démarche d'harmonisation des pratiques professionnelles à l'aide du staff EPP de pharmacie clinique nous a permis de mettre en évidence les points faibles de notre pratique d'analyse d'ordonnance, et ainsi de définir et mettre en place un plan d'amélioration à suivre sur le long terme.

Le staff EPP de pharmacie clinique est une activité que nous voulons pérenniser. Nous avons l'intention d'augmenter leur d'occurrence en réalisant une séance tous les 6 mois, et inclure également à nos réunions mensuelles de pharmacie clinique une revue de pertinence sur 2 ou 3 IP non acceptées.

Nous avons réussi à optimiser nos pratiques de pharmacie clinique et à comprendre nos difficultés autant sur les modalités de rédaction que sur la méthodologie de transmission de nos IP. La pertinence de nos interventions a été améliorée par le développement des FIP antibiotiques et insuffisance rénale qui constituent des outils pratiques, permettant d'harmoniser nos pratiques d'intervention sur la classe des anti-infectieux, mais aussi d'optimiser les pratiques de prescription des médecins grâce à l'inclusion dans le livret des antibiotiques de l'HNO.

Pour approfondir cette démarche, la communication avec les services de soin doit être optimisée. Dans cette optique, nous constatons que certains services comme la cardiologie ou les services de chirurgie semblent plus difficilement accessibles aux activités de pharmacie clinique. La disponibilité au quotidien des interlocuteurs médicaux au sein des services de

soins est un point clé à prendre en compte pour optimiser l'efficacité du pharmacien clinicien.

Nous avons souhaité développer les activités de pharmacie clinique, au sein d'un service de soin, dans lequel la communication avec l'équipe médicale est privilégiée. Le service de médecine interne et maladies infectieuses a donc été sélectionné de par la complexité des patients qu'il accueille mais aussi par la disponibilité et la sensibilité des médecins (deux infectiologues, trois diabétologues, une interniste) aux pratiques de pharmacie clinique. Le but est de diminuer la iatrogénie médicamenteuse mais aussi d'ancrer au sein d'un service la présence et l'action du pharmacien clinicien. Dans cette optique, la démarche de conciliation médicamenteuse qui a été testée en France lors du projet High 5s (4, 37) s'est imposée comme un moyen d'optimiser nos pratiques de pharmacie clinique sur l'HNO.

B / APPROCHE CIBLEE :

**MISE EN PLACE DE LA CONCILIATION
DES TRAITEMENTS AU SEIN D'UN
SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET
MALADIES INFECTIEUSES**

I. CONTEXTE ET OBJECTIFS

La présence pharmaceutique dans le service de médecine interne et maladies infectieuses (MIMI) a été instaurée depuis de nombreuses années à l'HNO.

Le service de médecine interne et maladies infectieuses de l'HNO est découpé en trois secteurs :

- 2 secteurs de médecine interne et maladies infectieuses : A et B
- 1 secteur d'endocrinologie : UDEN

L'interne en pharmacie participe de manière hebdomadaire au tour médical et réalise l'analyse journalière des prescriptions du service. Il est le premier interlocuteur avec le service de soin pour toutes les questions d'ordre pharmaceutique.

De plus, nous avons pu remarquer lors des deux séances de staff EPP que nos IP dans la classe des antibiotiques et des anticoagulants nécessitaient d'être améliorées afin d'augmenter notre pertinence.

Pour initier notre démarche, nous avons tout d'abord étudié le profil des interventions pharmaceutiques qui ont été réalisées sur un an dans le service. Le but de cette phase test était d'analyser nos avis pharmaceutiques refusés et de proposer conjointement des stratégies d'action à adopter dans chacune des situations.

Pour compléter cette démarche, nous avons décidé de développer dans un deuxième temps la mise en place d'un processus de **conciliation médicamenteuse des traitements à l'admission** dans ce même service.

L'objectif de la conciliation dans le service de médecine interne est de minimiser les points critiques dans le parcours de soin du patient. En outre, il a été prouvé que la conciliation améliore la communication entre les différents professionnels de santé par le partage de l'information. Cela permet une meilleure diffusion de l'information et donc une optimisation des interventions pharmaceutiques réalisées dans les services où la conciliation médicamenteuse a été instaurée.

II. PHASE TEST EN MEDECINE INTERNE

1. ANALYSE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES DANS LE SERVICE PENDANT UN AN DE PRESENCE PHARMACEUTIQUE

1.1 METHODOLOGIE

Sur une période de 10 mois de présence pharmaceutique dans le service de médecine interne, nous avons effectué le recueil dans un tableur Excel® de l'ensemble des IP réalisées.

Nous avons analysé le taux d'acceptation et de refus. Le but est de cibler les avis pharmaceutiques refusés et d'en rediscuter dans un second temps avec l'équipe médicale.

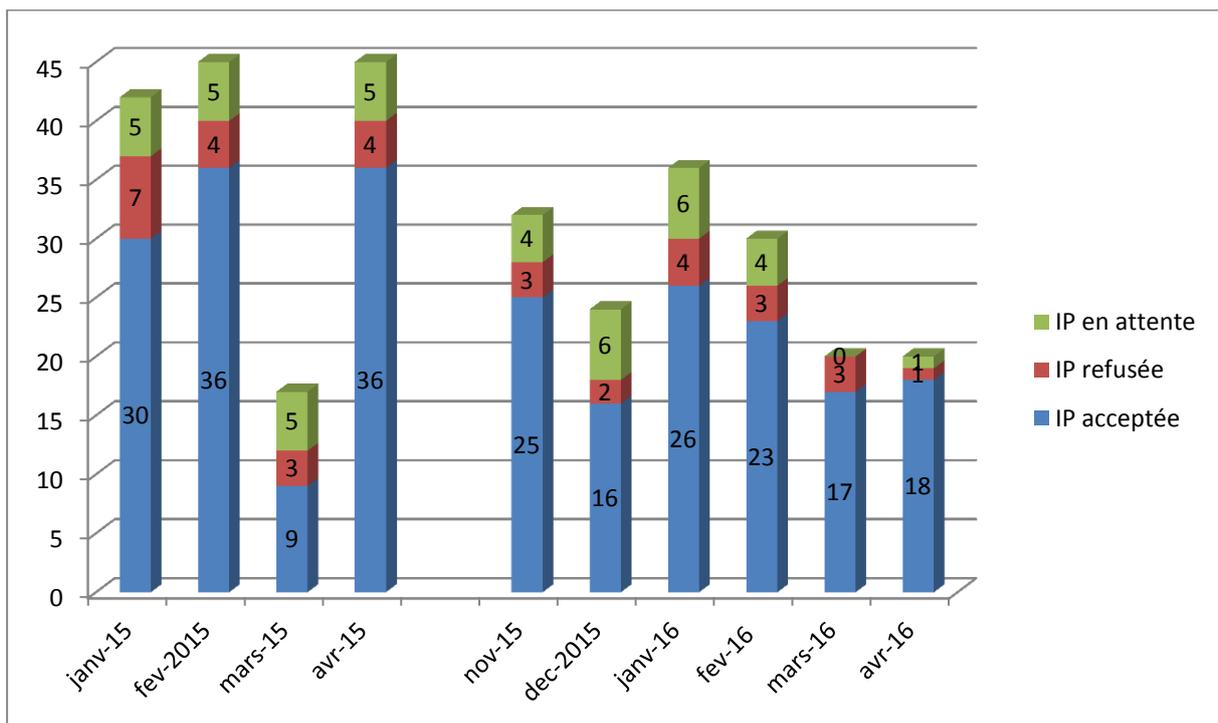


Figure 12 : Histogramme représentant le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées sur 10 mois dans le service de médecine interne et maladies infectieuses

1.2 RESULTATS ET COMMENTAIRES

Le taux moyen de refus des interventions pharmaceutiques dans le service de médecine interne est **d'environ 11% sur 10 mois**, il varie de 16.7% sur le mois de janvier 2015 à 5% pour le mois d'avril 2016.

Nous voyons sur les 4 premiers mois de présence dans le service que le nombre d'IP est en moyenne de 40 avis par mois alors que sur les 6 derniers mois de présence accrue dans le service le nombre moyen d'IP est de 30 par mois. Cette différence peut s'expliquer par la sollicitation accrue de l'interne au sein du service et une augmentation des interventions en direct auprès des médecins.

Les classes ATC pour lesquelles nous intervenons le plus sont les classes ATC N, J, C, B et A, ce qui correspond bien à l'analyse des IP réalisées sur l'année 2015.

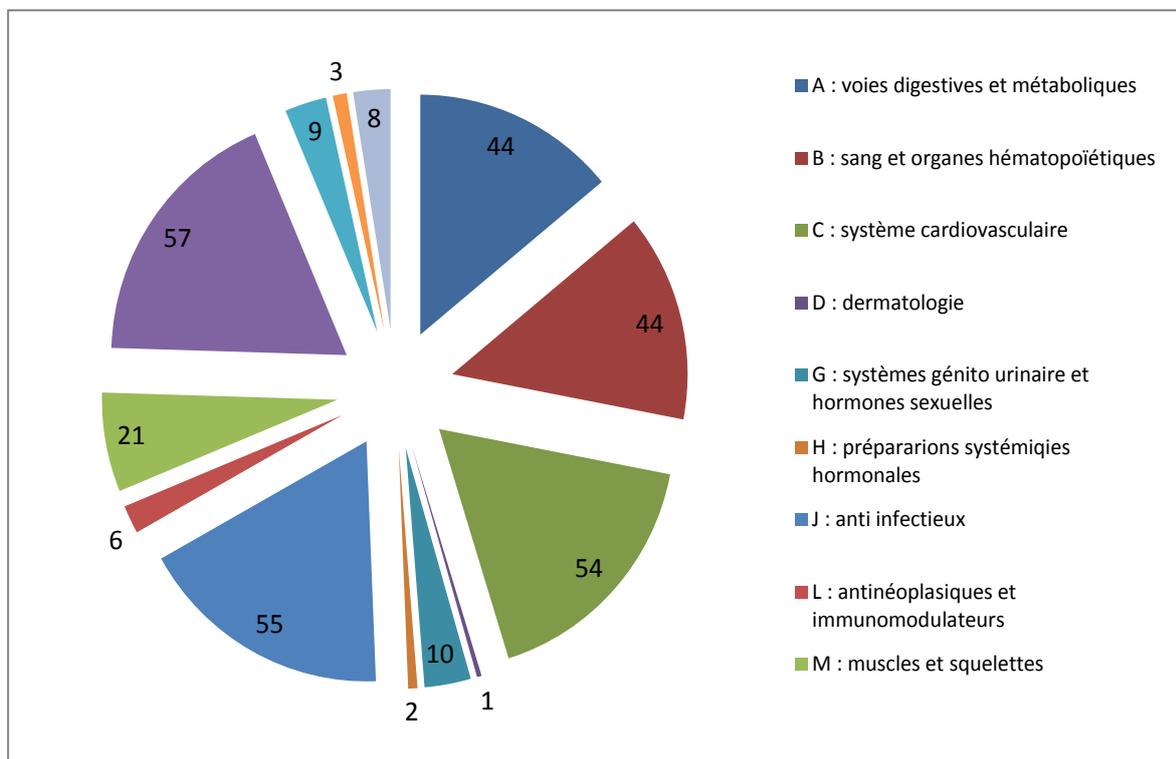


Figure 13 : Représentation graphique de la répartition des IP réalisées par classe ATC dans le service de médecine interne et maladies infectieuses sur l'année 2015

Après deux mois de validation dans le service de MIMI, au vu du fort taux de non acceptation de nos IP (28% pour le mois de janvier et 20% pour le mois de février 2015), nous avons décidé de réaliser un staff interdisciplinaire pour rediscuter nos IP non acceptées.

Ainsi, une analyse des avis pharmaceutiques non acceptés sur les deux premiers mois de validation pharmaceutique dans le service de MIMI a été effectuée par l'équipe pharmaceutique pour présentation et discussion lors d'une séance de staff interdisciplinaire composé des médecins du service et des pharmaciens, où 8 IP refusées (tableau XVI) ont été exposées.

Tableau XVI : Présentation de 8 IP refusées dans le service de médecine interne et maladies infectieuses

Date	Médecin	Classe ATC	Molécule	Utilisation d'une FIP	Contenu de l'IP	Type d'IP	Optimisation proposée	Réponse	Commentaires
13/01/2015	interne DP	J : anti-infectieux et antiparasitaires	Lévofloxacine	non	Contre indication association Lévofloxacine + Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Switch vers une autre FQ, et surveillance rapprochée de l'IECG.	contre indication	substitution/échange	Refus	Pas de switch de FQ car la Lévofloxacine est la molécule la plus adaptée mais surveillance quotidienne de l'IECG et de la kaliémie
16/01/2015	interne OD	B : sang et organes hémato-poiétique	XARELTO®	non	Bonjour, une adaptation posologique à 15mg/jour est recommandé chez les personnes âgées avec une clairance entre 30 et 49ml/min. Ce jour la créatininémie est de 78 ce qui fait une clairance Cockcroft de 47ml/min.	posologie supra thérapeutique	adaptation posologique	Refus	Fonction rénale en amélioration les médecins se basent sur le CKD alors que la plupart des adaptations sont faites avec le Cockcroft on est à la limite Cl=47 adaptation à Cl=49
16/01/2015	interne DP	N : système nerveux	Paracétamol	oui	Bonjour, il est nécessaire d'adapter la posologie de paracétamol à la fonction rénale : Cl <30ml/min, il est préconisé de réduire le nombre d'administrations quotidiennes, soit 500 à 1000 mg toutes les 6 heures, sans dépasser la posologie maximale de 3 g.	posologie supra thérapeutique	adaptation posologique	Refus	Validation de 4g par jour par le néphrologue Dr TAGHZOUTI (patient va être dialysé)
22/01/2015	interne OD	J : anti-infectieux et autres	AUGMENTIN®	non	Bonjour, la fonction rénale de monsieur X ne s'améliorant pas dfg à 23ml/min ce jour, il convient de réadapter la posologie d'AUGMENTIN, sur le site GPR il est proposé de mettre 500 mg toutes les 8 à 12h. Ce qui fait au maximum 1.5g d'amoxicilline par jour.	non-conformité aux consensus	adaptation posologique	Refus	Arrêt de l'AUGMENTIN le 23/01/15
30/01/2016	Dr Le scanff	J : anti-infectieux et autres	Cefazoline	non	Bonjour, sur le site GPR il est préconisé d'adapter la Cefazoline à la fonction rénale chez le patient avec un dfg à 46ml/min : la posologie retenue est de 250 mg toutes les 6h ou 500 mg toutes les 12h soit maximum 1g/jour.	non-conformité aux consensus	adaptation posologique	Accepté mais portant à discussion	IP en attente au départ, puis accepté le week end d'astreinte par G.David
16/02/2015	Dr David	J : anti-infectieux et autres	Cefépime	non	Bonjour dans le RCP du Céfépime il préconise une administration par voie intra-veineuse (IV) (0,5 gramme ; 1 gramme ; 2 grammes) en IV lente de 3 à 5 minutes ou en perfusion de 30 minutes, ou par voie intramusculaire d'administration profonde (IM) (0,5 gramme et 1 gramme)	méthode d'administration non adéquate	optimisation des modalités d'administration	Refus	médicament arrêté Dr Decker Bellaton a préféré diminuer la posologie de 0,75cp à 0,5cp plutôt que de sauter la prise du 23/02, voir le recontrôle de l'INR
23/02/2015	Dr Decker Bellaton	B : sang et organes hémato-poiétique	PREVISCAN®	non	Bonjour, l'INR ce jour est à 4,2, il était à 4,5 le 21/02 est il possible d'effectuer un saut de prise de PREVISCAN ce jour?	surdosage (tout type)	arrêt	Refus	Dr Le Scanff : pas d'adaptat à la fonction rénale 500mg-0-500mg, mais arrêt du FLAGYL ce jour?
23/02/2015	Dr Le Scanff	J : anti-infectieux et autres	FLAGYL®	non	Bonjour, chez le patient avec une clairance à la créatinine <15ml/min, il est proposé sur le site GPR d'adapter la posologie à 250 mg toutes les 8 à 12h. Du fait de son épuration en hémodialyse, le médicament sera administré après la séance, les jours d'hémodialyse.	posologie supra thérapeutique	adaptation posologique	Refus	

Lors du staff interdisciplinaire chacun des interlocuteurs pouvait, après présentation de l'avis pharmaceutique, proposer son opinion dans le but de définir une démarche à suivre dans une telle situation.

Exemple 1 : Un avis pharmaceutique a été émis pour adapter la posologie de la céfazoline (céphalosporine de 3^{ème} génération éliminée principalement par voie rénale) à la fonction rénale qui, selon le site du Guide de Prescription et Rein (GPR), nécessite une diminution de posologie chez le patient avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1.73m² à 250 mg toutes les 6h ou 500 mg toutes les 12h : soit maximum 1 gramme par jour.

Sur cette IP les deux infectiologues référents n'ont pas eu la même approche. Un des infectiologues adaptait la céfazoline à la fonction rénale dès la première prise alors que l'autre infectiologue traitait à dose maximale pendant 24 heures pour réévaluer et adapter secondairement à la fonction rénale.

Ainsi nous nous sommes mis d'accord a posteriori sur une stratégie à adopter dans ce type de situation, en réalisant notamment la « FIP céfazoline et insuffisance rénale ».

Tableau XVII : Adaptation posologique de la céfazoline chez le patient insuffisant rénal

Indications	Bactériémie à SASM
DFG > 60 ml/min	500 mg toutes les 6h
60 > DFG > 30 ml/min	250 mg toutes les 6h
30 > DFG > 10 ml/min	250 mg toutes les 12h
10 > DFG > 5 ml/min	250 mg toutes les 24-36h
DFG < 5 ml/min	500 mg toutes les 72h
Hémodialyse	2000 mg après la séance en 15 min

Exemple 2 : Une IP a été effectuée lors de la validation pharmaceutique sur l'interaction médicamenteuse méthadone et lévofloxacine, celle-ci entraînant un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment des torsades de pointe. Selon les référentiels, cette interaction est contre indiquée dans le VIDAL mais seulement répertoriée comme « déconseillée » dans le thésaurus des interactions de l'ANSM. Par ailleurs dans le Stockley's Drug Interaction, un seul cas d'interaction entre une fluoro-quinolone et la méthadone est décrite chez une femme prenant 140mg de méthadone par jour depuis 6 ans, traitée temporairement par de la ciprofloxacine 750mg deux fois par jour pour une infection urinaire. Deux jours plus tard, elle est confuse et sous sédation. La patiente prend de plus de la venlafaxine EFFEXOR® antidépresseur (inhibiteur spécifique des récepteurs de la sérotonine et de la noradrénaline). La ciprofloxacine étant un inhibiteur enzymatique du cytochrome CYP1A2, la méthadone est métabolisée par les cytochromes CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4, ainsi il se produit une inhibition de son métabolisme et donc une augmentation de sa concentration in vivo ainsi qu'une interaction pharmacodynamique avec adjonction des effets torsadogènes des deux molécules. La stratégie proposée au médecin du service a été de changer la lévofloxacine par une fluoroquinolone moins torsadogène, cela n'a pas été acceptée car le streptocoque retrouvé sur les prélèvements peropératoires n'était sensible qu'à la lévofloxacine. Ainsi un suivi rapproché de la kaliémie et un contrôle de l'électro encéphalogramme a été effectué pendant toute la période d'association des deux molécules.

2. RECUEIL DES DECLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont des organismes d'alerte de santé, leur rôle est de recueillir des données de vigilance propre aux médicaments après l'obtention de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ce système de surveillance est indispensable et s'inscrit comme une activité de minimisation des risques. Les événements iatrogènes sont évalués puis analysés, et transmis à l'ANSM qui coordonne l'ensemble du système.

Nous déclarons systématiquement au CRPV de Grenoble toute apparition d'effets indésirables graves qui nous sont signalés par tous professionnels de santé des services de soin de l'HNO.

La médecine interne est un service pourvoyeur de déclarations de pharmacovigilance. Ainsi, sur l'année 2015, 50 cas de pharmacovigilances ont été déclarés sur l'HNO dont 15 provenant du service de médecine interne. Sur les quatre premiers mois de l'année 2016, 13 cas de pharmacovigilance ont été déclarés sur l'HNO dont 3 dans le service de MIMI.

3. REALISATION DES EDUCATIONS THERAPEUTIQUES AVK ET AOD

Nous réalisons des Educations Thérapeutiques du Patient (ETP) ciblées sur les anticoagulants oraux (AVK ou AOD) qui sont des médicaments identifiés à risque. Les médecins des services de soin de l'HNO contactent les internes ou externes en pharmacie pour solliciter notre aide pour les patients chez qui un traitement anticoagulant oral a été introduit récemment :

- anti vitamine K (PREVISCAN®, COUMADINE® ou SINTROM®)
- anticoagulant oral direct (ELIQUIS®, XARELTO® ou PRADAXA®)

Sur l'année 2015, le nombre d'éductions thérapeutiques (tout anticoagulant confondu) réalisé dans le service de médecine interne est de 14 soit 20% du nombre total d'ETP effectuées sur l'HNO.

Sur les quatre premiers mois de l'année 2016, la présence pharmaceutique accrue a permis de réaliser 16 éductions thérapeutiques des patients dont la moitié (56%) sur les AOD.

4. POURQUOI LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DES TRAITEMENTS ?

Dans le service de médecine interne, nous avons constaté qu'après un an de présence pharmaceutique dans le service, les pratiques cliniques étaient en train d'évoluer.

Les équipes médicale et paramédicale sollicitent l'interne en pharmacie de manière plus régulière pour des questions d'ordre pharmaceutique :

- disponibilité d'un médicament sur l'hôpital
- proposition de substitution
- adaptation des thérapeutiques à la fonction rénale

- stabilité des médicaments après reconstitution ou dilution
- protocole d'administration des médicaments
- déclaration de pharmacovigilance
- éducation thérapeutique des patients sous AVK ou AOD

Ainsi une dynamique de pharmacie clinique a été instaurée au sein du service de MIMI.

Pour poursuivre cette démarche, nous avons voulu approfondir nos capacités et proposer un programme de conciliation médicamenteuse des traitements à l'admission, avec sélection des patients sur la base du sens clinique de l'équipe médicale.

III. METHODOLOGIE DE MISE EN PLACE ET D'EVALUATION DE LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS A L'ADMISSION

La mise en place d'une démarche de conciliation repose sur plusieurs points :

- Le choix du service
- Le choix des patients à concilier
- Les supports et outils de recueil utilisés lors de la conciliation des traitements médicamenteux

1. CHOIX DU SERVICE

La conciliation médicamenteuse a été mise en place dans le service de médecine interne que nous avons ciblé à risque de iatrogénie médicamenteuse sur une durée d'environ 6 mois du 19/11/15 au 29/04/16.

2. CRITERES D'ELIGIBILITE A LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS

La conciliation des traitements médicamenteux selon la SFPC (34) doit être mise en place dans la mesure du possible pour tous les patients. Dans le cas où cela n'est pas envisageable, il est proposé de cibler les patients à risque (patients polymédiqués ≥ 5 médicaments, âgés >65 ans ainsi que des comorbidités associées) (99).

Certains hôpitaux ont développé des algorithmes pour faciliter la priorisation des patients à concilier, dont le CHU de Toulouse (100).

Dans notre étude, nous avons décidé conjointement avec les médecins du service que les patients à concilier seraient sélectionnés au cas par cas par l'équipe médicale. Cette stratégie a pour but de sélectionner les patients les plus à risque d'erreur médicamenteuse et d'optimiser le temps alloué à la conciliation médicamenteuse des traitements.

Ainsi les internes et médecins séniors du service doivent contacter l'interne en pharmacie dans les 24 premières heures après l'admission d'un patient pour la réalisation de la CTM d'entrée. Cependant l'interne en pharmacie peut par lui-même proposer au médecin référent à l'admission d'un nouveau patient une CTM dans le service. Le patient est alors inclus dans l'étude qu'après l'accord du prescripteur. Tous les patients éligibles à la conciliation mais qui sont entrés depuis plus de 24 heures ne sont pas conciliés.

Dans notre étude, la provenance des patients n'est pas un critère de sélection.

Pour certains cas de figure, des critères d'exclusion ont été mis en place:

- les patients présentant des troubles cognitifs qui sont incapables de communiquer
- les patients refusant de participer à l'étude
- tout autre critère non identifié à la mise en place de l'étude

3. MODE OPERATOIRE

La méthodologie de mise en place de la conciliation médicamenteuse des traitements sur l'HNO est détaillée dans le mode opératoire en annexe 26.

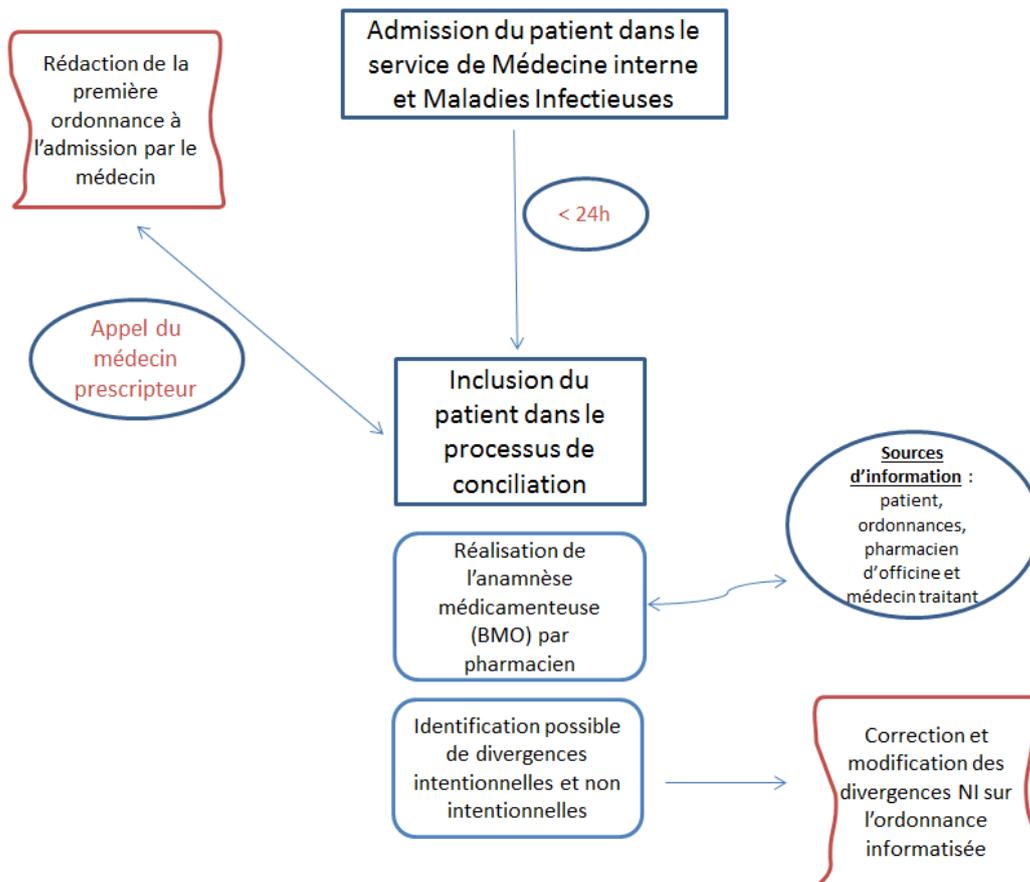


Figure 14 : Schéma récapitulatif du déroulement de la conciliation médicamenteuse dans le service de médecine interne et maladies infectieuses.

3.1 SUPPORTS DE LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Pour la réalisation des différentes étapes de la conciliation des traitements médicamenteux, trois supports ont été réalisés :

- La fiche de conciliation des traitements médicamenteux à l'admission (annexe 27) qui permet de recueillir les informations suivantes : nom, prénom, sexe, âge ou date de naissance, poids, taille, créatininémie et DFG selon la formule CKD-EPI le jour de l'admission, calcul du score de Child Pugh si besoin, les allergies médicamenteuses et l'automédication, les coordonnées de l'officine et du médecin traitant du patient.
- Le tableau de conciliation médicamenteuse des traitements (annexe 28) pour la réalisation du Bilan Médicamenteux Optimisé et de l'Ordonnance Médicale d'Admission, sur lequel figure également le nombre de sources consultées lors de la réalisation du BMO, le nom du médecin prescripteur ainsi que la date de conciliation du patient.
- Une base de données Excel® pour le recueil des résultats
 - Tableau de recueil des informations sur les patients conciliés
 - Tableau d'analyse des divergences non intentionnelles (DNI)

3.2 ÉTAPES DE LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE DES TRAITEMENTS

- Étape 1 : Obtention du BMO

Le BMO est réalisé de manière rétro active par l'interne ou l'externe en pharmacie qui a été préalablement formé à la méthode de conciliation médicamenteuse des traitements. Pour cela l'entretien avec le patient ou sa famille est obligatoire. Les autres sources d'informations consultées (médecin traitant, officine, ordonnances disponibles, dossier médical des urgences, courriers du médecin traitant ou d'un médecin spécialiste, infirmière libérale) sont celles

nécessaires pour la réalisation de la CTM. Les données recueillies sont notifiées dans le tableau support de la conciliation médicamenteuse du patient.

- Etape 2: Comparaison BMO et OMA

De la même manière, la comparaison du BMO et de l'OMA est réalisée par l'interne ou l'externe en pharmacie dans le service de médecine interne et maladies infectieuses. Les divergences identifiées sont recueillies et notifiées dans le tableau d'analyse des divergences.

- Etape 3: Conciliation Médicamenteuse des Traitements

L'interne en pharmacie fait le bilan de la conciliation médicamenteuse et qualifie chacune des divergences observées avec l'aide du médecin prescripteur (divergences intentionnelles ou divergences non intentionnelles). Dans le cas des divergences non intentionnelles, le médecin doit les corriger sur l'ordonnance informatisée du patient. Pour les divergences intentionnelles non documentées, le médecin se doit de notifier dans le dossier médical du patient tout changement de thérapeutique.

- Etape 4: La poursuite de la prise en charge du patient

Lors de l'entretien avec le patient, le pharmacien propose un plan de prise des traitements. Les patients peuvent accepter ou refuser ce support. Si le plan de prise est accepté, le pharmacien réalisera alors une conciliation médicamenteuse de sortie, cette démarche n'était pas prévue au début de l'étude. La comparaison de l'OMA à l'OMS sera effectuée en identifiant de potentielles divergences. Les changements de thérapeutique seront discutés et argumentés aux patients lors de l'entretien de sortie avec la remise du plan de prise des traitements. Par la suite un compte rendu de conciliation médicamenteuse sera envoyé au pharmacien d'officine du patient.

3.3 INDICATEURS MED'REC D'EVALUATION DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE

Nous avons décidé d'évaluer la conciliation médicamenteuse à l'aide de deux indicateurs utilisés dans le projet High'5s (4, 37).

- Indicateur 1 : I¹ qui permet d'évaluer le degré d'implantation de la conciliation à l'admission dans un service de soin.
- Indicateur 2 : I² qui permet d'évaluer l'impact de notre processus de conciliation sur la prise en charge médicamenteuse des patients.

$$I^1 = \frac{\text{nombre de patient conciliés} \times 100}{\text{nombre de patients éligibles}}$$

$$I^2 = \frac{\text{nombre de patients conciliés avec } \geq 1 \text{ EM corrigée} \times 100}{\text{nombre de patients conciliés}}$$

3.4 REGLES DE CARACTERISATION DES DIVERGENCES

Une divergence est un écart entre le BMO et l'OMA qui peut être un écart de principe actif, de dose, de posologie, de forme galénique ou de voie d'administration (hors correspondance validée en COMEDIMS).

- Divergences intentionnelles

Une divergence intentionnelle est un écart notifié de traitement entre le BMO et l'OMA mais qui est justifié médicalement de façon orale, manuscrite ou informatique.

Il conviendra au médecin de documenter la modification de traitement dans le dossier médical du patient.

- Divergences non intentionnelles

Une divergence non intentionnelle est un écart constaté entre le BMO et l'OMA qui peut être apparenté à une erreur de prescription. On ne retrouve pas de justification médicale dans le DMP à cette divergence et le médecin reconnaît ne pas avoir eu l'intention de modifier le traitement de son patient.

3.5 EVALUATION DE L'IMPACT CLINIQUE DE 35 DNI SELON L'ECHELLE DE HATOUM

Nous avons décidé d'approfondir l'analyse des DNI en cotant leur impact clinique potentiel. Nous nous sommes inspirés de l'échelle de cotation de l'impact clinique de Hatoum (101) pour effectuer un classement en 4 catégories :

- 0 : DNI susceptible d'avoir un impact clinique nul pour le patient
- 1 : DNI susceptible d'avoir un impact clinique significatif
- 2 : DNI susceptible d'avoir un impact clinique très significatif
- 3 : DNI susceptible d'avoir un impact vital

Cette cotation d'impact clinique a été réalisée a posteriori. Compte-tenu du nombre important de dossiers à analyser, nous avons réalisé un tirage au sort en respectant une pondération par classe ATC, l'échantillon de chaque classe étant obtenu par la formule suivante:

Effectif de la classe ATC / 6*(médiane de la classe ATC) +1

Ainsi, l'échantillon pondéré retenu pour la cotation de l'impact clinique est de 35 DNI soit près **d'un tiers du total des DNI identifiées** dans notre étude.

Cette cotation a été effectuée de manière indépendante par quatre professionnels de santé dont deux pharmaciens (un sénior et un interne) et deux médecins (un sénior et un interne).

IV. RESULTATS DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DES TRAITEMENTS

1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION :

Au total, 90 patients correspondant à 879 séjours (672 séjours en médecine interne et 234 en endocrinologie) soit 10% des patients admis sur la période du 19/11/2015 au 29/04/16 ont été conciliés dans les 24 premières heures suivant leur admission. Tous les patients ciblés par les équipes médicale et pharmaceutique ont acceptés de participer à l'étude. Cependant, trois patients avec des troubles cognitifs ont été exclus de l'étude devant l'impossibilité de mettre en œuvre un entretien oral avec eux. Les caractéristiques des 87 patients sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau XVIII : Caractéristiques des 87 patients inclus dans le processus de conciliation

Age moyen +/- écart type (années)		
	75 +/- 11	min = 45 / max = 94
Sexe		
Homme	n= 46	53%
Femme	n= 41	47%
Modalités d'admission		
patient adressé par son médecin	n= 39	45%
patient adressé par les urgences	n= 38	44%
patient transféré d'un autre établissement	n= 3	3%
patient transféré d'un service de l'HNO	n= 7	8%
Type d'hospitalisation		
Hospitalisations programmées	n= 39	45%
Hospitalisations non programmées	n= 48	55%

En outre, nous avons recueilli trente patients pour lesquels le médecin prescripteur a réellement appelé l'interne en pharmacie pour réaliser la démarche de CTM à l'admission, soit **environ un tiers des patients**.

En effet, 65% (n=57) des patients conciliés ont été proposés initialement par l'interne en pharmacie en accord avec le prescripteur.

2. EVALUATION DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DES TRAITEMENTS

2.1 SOURCES D'INFORMATION

Le nombre de sources d'information consultées pour réaliser l'anamnèse médicamenteuse (BMO) est en moyenne de 3,32 sources. Les principales sources consultées sont le patient dans 95% des cas (n=83), l'ordonnance d'entrée dans 99% des cas (n=86), l'appel au pharmacien d'officine du patient dans 60% des cas (n=52) et la consultation du dossier médical partagé du patient dans 45% des cas (n=39).

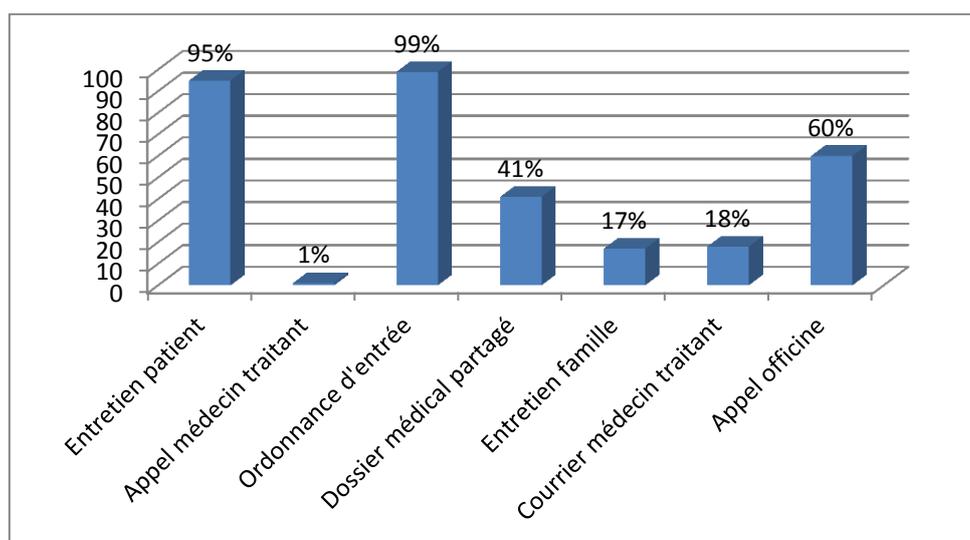


Figure 16 : Répartition des sources consultées en pourcentage pour la réalisation du BMO

2.2 DUREE NECESSAIRE POUR REALISER LA CONCILIATION DES TRAITEMENTS A L'ADMISSION

Le temps moyen pour réaliser la conciliation médicamenteuse dans notre étude est de 38 (+/- 11) minutes, elle dépend en grande partie du temps nécessaire pour réaliser le Bilan Médicamenteux Optimisé qui est de 22 (+/- 7) minutes. A partir du logiciel de prescription informatique OPIUM de CristalLink®, la première Ordonnance des Médicaments à l'Admission est reprise et comparée au BMO, le temps consacré à cette étape est évalué dans notre étude à 9 (+/-3.9) minutes. Le temps nécessaire pour mettre en œuvre la dernière étape de discussion et de modification des divergences avec le médecin du service est d'environ 7 (+/- 3.5) minutes, la répartition s'étend d'un minimum de 2 minutes pour un maximum de 20 minutes.

2.3 NOMBRE DE LIGNES DE TRAITEMENT DU BMO ET DE L'OMA

Le nombre de lignes moyen du BMO, correspondant au nombre de médicaments pris au quotidien par le patient, est de 11 (+/-3.9) lignes variant de 5 à 26 lignes, soit un total de 1028 lignes pour l'ensemble des 87 patients.

Parallèlement le nombre de lignes moyen de l'OMA est de 11 (+/-3.2) lignes variant de 4 à 21 lignes, soit un total de 1021 lignes de prescription.

2.4 ANALYSE DES DIVERGENCES

Notre étude a identifié 671 divergences de prescription entre le traitement habituel et le traitement prescrit à l'admission du patient.

2.4.1 Divergences intentionnelles :

Dans notre étude le nombre total de divergences intentionnelles identifiées est de 549 sur les 87 conciliations médicamenteuses réalisées. Les DI sont en moyenne de **6,3 (+/-3.2)** par conciliation médicamenteuse variant de 0 à 15 DI par patient, ce qui montre un **fort taux de réévaluation de la prescription à l'admission puisque plus de 99% (86 sur 87) des prescriptions comportent au moins une DI**. Ainsi il y a en moyenne 0,54 DI par ligne de prescription (549 DI pour 1021 lignes d'OMA).

Ces divergences intentionnelles se répartissent en trois grandes catégories :

- ajout d'un médicament qui n'était pas présent avant l'hospitalisation (88% des patients conciliés)
- arrêt d'une thérapeutique que le patient prenait avant son hospitalisation (67% des patients conciliés)
- substitution d'un médicament par un autre médicament au livret thérapeutique de l'HNO, modification de posologie, de voie d'administration ou de rythme d'administration d'un médicament (80% des patients conciliés)

Par ailleurs nous avons analysé la documentation de ces divergences intentionnelles dans le DMP ou sur la prescription informatisée.

Le nombre de DI non documentée est de 435 sur 549 soit **79,2% du total des DI**. En moyenne le nombre de Divergences Non Documentées (DND) est de 5 +/- 2,8 par patient. Ainsi seulement **20,8%** (114/549) des DI sont explicitées dans le dossier du patient ou sur l'ordonnance informatisée.

2.4.2 Divergences non intentionnelles :

Nous avons identifié au cours de notre étude 122 DNI. Ces DNI ont été présentées et discutées avec les médecins lors de la dernière étape de conciliation afin de les corriger. Parmi les patients conciliés, 73,5% d'entre eux présentent au moins une DNI dans leur prescription. En outre, le nombre moyen de DNI est de **1,4 (+/- 1,3) par patient**. Pour les hospitalisations programmées qui représentent 45% des patients conciliés, les DNI sont en moyenne de 1,36 par patient alors que pour les hospitalisations non programmées elles sont de 1,42 par patient.

2.4.2.1 Types de DNI :

En analysant, on peut mettre en évidence que la majorité des DNI 39,3% (n=48) concerne l'omission d'un médicament pris habituellement au domicile du patient. La deuxième grande catégorie de DNI identifiées concerne les modifications de posologie 30,3% (n=37) dont 22,1% d'augmentation de posologie et 8,2% de diminution de posologie. Les autres DNI regroupent les modifications de modalités d'administration (16,4%), les mauvais choix de substitutions (8,2%), les ajouts de médicament (4,1%) et les modifications de forme galénique (1,6%).

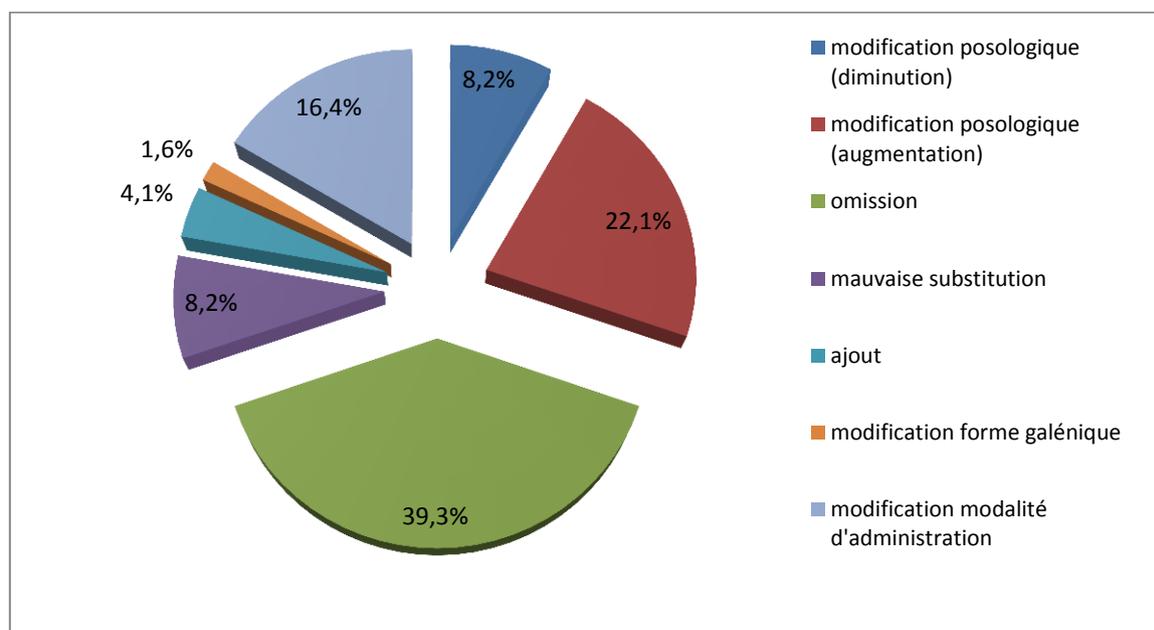


Figure 17 : Répartition graphique des DNI en fonction du type de divergence identifiée

2.4.2.2 Principales classes ATC concernées par les DNI :

La répartition des DNI par classe ATC est présentée sur la figure 18.

Les médicaments les plus impliqués dans les DNI identifiées appartiennent aux classes ATC suivantes :

- N (système nerveux) : 31,1% (n=38)
- A (système digestif et métabolisme) : 19,7% (n=24)
- C (système cardiovasculaire) : 13,1% (n=16)

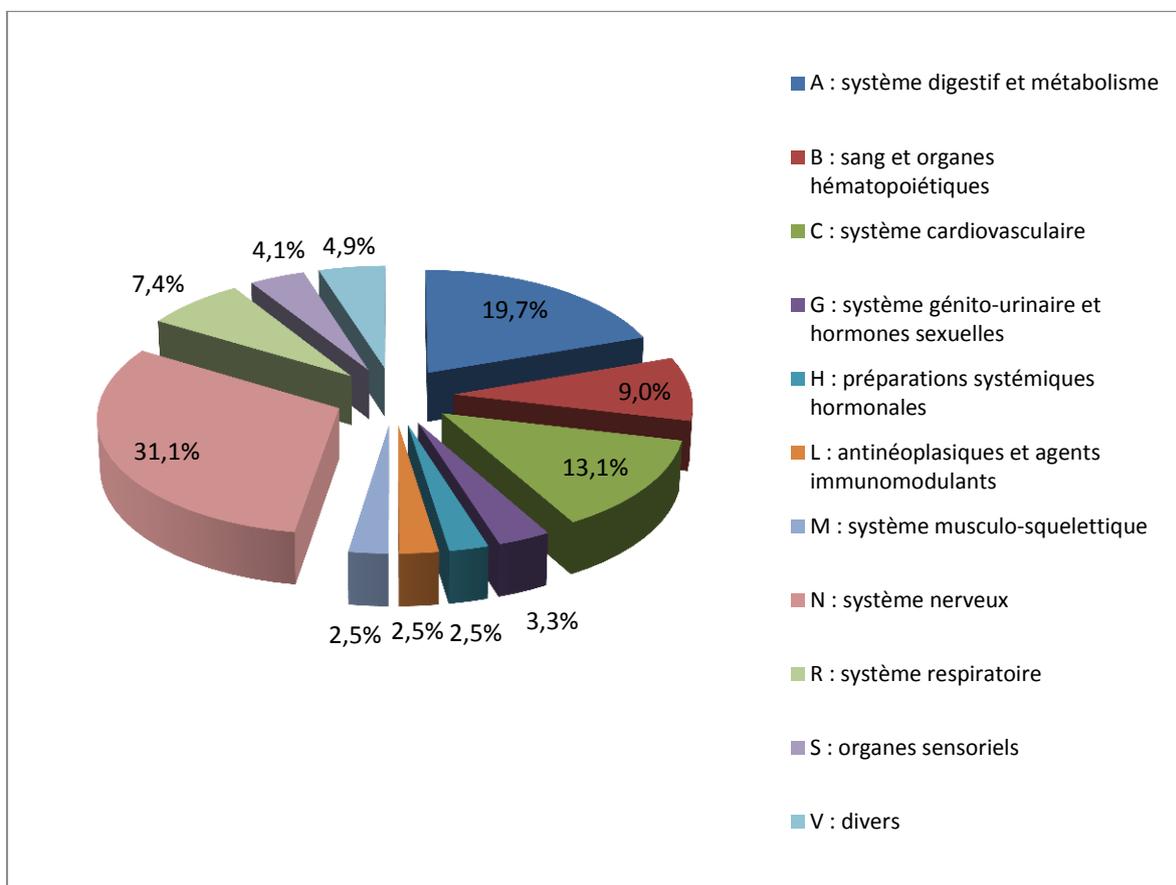


Figure 18 : Classement ATC des DNI identifiées au cours du processus de conciliation médicamenteuse

2.4.2.3 Exemples de DNI :

- Oubli de prescription du méthotrexate (MTX) dans le cadre de la prise en charge d'une polyarthrite rhumatoïde (PR)

Une patiente de 74 ans aux antécédents de PR, de diabète non insulino-dépendant depuis 5 ans sous antidiabétiques oraux, d'ostéoporose, de tuberculose à l'âge de 23 ans, et d'allergie à la pénicilline a été hospitalisée dans l'unité d'endocrinologie pour la prise en charge d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* sensible à l'oxacilline sur une ostéite du 3ème orteil gauche probablement secondaire à une blessure. Il a été découvert au moment de la conciliation d'entrée, une prescription hebdomadaire de 10mg de Méthotrexate IV (une injection tous les jeudis). Le jour de la conciliation le MTX n'est pas prescrit sur l'ordonnance informatisée de la patiente. Lors du signalement de la divergence, le médecin en charge de la patiente ne souhaitait pas prescrire l'injection du jeudi prévu devant l'infection sévère. Le risque de ne pas notifier dans le DMP ou sur l'ordonnance informatisée du patient l'arrêt d'une thérapeutique est d'oublier de reconduire cette prescription à la sortie du patient et donc de prendre le risque d'interrompre son traitement de fond et de s'exposer à une potentielle poussée inflammatoire de PR.

- Oubli de prescription d'un antithyroïdien de synthèse

Un patient de 63 ans aux antécédents d'adénocarcinome de stade IA traité par lobectomie supérieure droite en juin 2015, de dépression, d'hypertension artérielle, et d'hyperthyroïdie de découverte récente (janvier 2016) a été hospitalisé pour un tableau de pneumopathie lobaire aigue. Ce patient prenait à l'entrée du carbimazole 5 mg une fois par jour (antithyroïdien de synthèse dérivés des imidazolés) qui a été instauré par un endocrinologue de ville. A l'entrée dans le service de MIMI, le carbimazole n'a pas été reconduit. Au cours de la conciliation médicamenteuse, l'interne en pharmacie a identifié cette prescription de carbimazole après contact de l'officine et consultation de l'historique du Dossier Pharmaceutique (DP). Cela a permis d'éviter un oubli de prescription et donc de prévenir une perturbation du bilan thyroïdien du patient.

- Modification de posologie de Lévodopa/Carbidopa (SINEMET®) chez un parkinsonien

Un patient de 71 ans a été hospitalisé pour un nouvel épisode de dyspnée avec décompensation cardio-respiratoire. Il avait pour antécédents une insuffisance respiratoire sévère mixte, une cardiopathie ischémique, une insuffisance rénale chronique modérée et une maladie de Parkinson de forme hémicorporelle tremblante droite. A l'entrée dans le service le patient avait une prescription de SINEMET® à la posologie de 100mg/25mg comprimé à libération prolongée alors que la posologie habituelle de SINEMET® chez ce patient est de 250mg/25mg. Lors de la réalisation de l'entretien patient, les tremblements du patient étaient exacerbés, son traitement était manifestement déséquilibré. Chez ce patient parkinsonien, l'erreur médicamenteuse était double puisque la galénique du comprimé de lévodopa/carbidopa n'était pas adaptée au schéma thérapeutique (prise 3 fois par jour) et la posologie était diminuée. La posologie du SINEMET® a donc été modifiée et reprise lors de la sortie d'hospitalisation du patient. Dans ce cas particulier, le livret thérapeutique a pu jouer un rôle important dans la survenue de cette erreur médicamenteuse puisque le médicament SINEMET® 250/25mg sort en « rose » sur la prescription CristalLink® ce qui veut dire qu'il n'est pas disponible à la pharmacie. Ainsi lors de la première prescription aux urgences, il y a eu une confusion entraînant une erreur dans la posologie et la galénique du SINEMET®.

- Ajout d'amlodipine alors que TA bien équilibrée

Un patient de 82 ans, présentant des antécédents de diabète de type II sous antidiabétiques oraux, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, de bronchite chronique obstructive post-tabagique de stade II, de nodules surrenaliens découverts fin 2014 et de maladie de Parkinson idiopathique, a été hospitalisé pour un bilan d'incidentalome surrenalien découvert fin 2014. Ce patient est entré dans le service de MIMI sous bithérapie anti hypertensive : l'association d'un diurétique thiazidique et d'un antagoniste de l'angiotensine II (hydrochlorothiazide 25mg et irbésartan 300mg). Ce patient avait à l'entrée une tension artérielle normale à 15,3/6,8mmHg. Lors du passage du pharmacien pour la CTM, celui-ci se rend compte que de l'amlodipine 5mg a été prescrite sur l'ordonnance informatisée du patient, en plus des 2 autres anti-hypertenseurs.

Dans les historiques de traitement, on retrouve une prescription de ZANIDIP® (lercanidipine) correspondant à une ligne de prescription d'une ancienne ordonnance du patient qui n'est plus d'actualité ; lors de l'entretien, le patient a confirmé que son médecin traitant avait arrêté ce médicament depuis deux mois. Ainsi, suite à la CTM, le traitement par amlodipine a été arrêté et il a bien été précisé dans le dossier partagé du patient que son traitement par ZANIDIP® avait été suspendu fin février 2016.

- Confusion entre deux médicaments l'amiodarone et l'amlodipine

Un patient de 78 ans a été hospitalisé pour la prise en charge d'une maladie de Horton avec atteinte visuelle bilatérale, avec antécédents de fibrillation auriculaire sous XARELTO® et Flécaïne, d'hypertension artérielle, d'une hypercholestérolémie, de tabagisme sevré, d'hypertrophie bénigne de la prostate et de cataracte bilatérale. Ce patient est entré par les urgences. Pendant la CTM, on note l'ajout de CORDARONE® (amiodarone) 200mg et l'oubli du traitement par amlodipine 5mg : on suspecte ainsi une confusion entre les deux molécules. De plus l'ordonnance manuscrite du médecin traitant est difficilement lisible, ce qui a pu être une source d'erreur lors de la retranscription des médicaments de l'ordonnance d'entrée. Le patient a reçu pendant deux jours un traitement par amiodarone en plus de son traitement par flécaïne. Lors de l'instauration d'un nouveau traitement anti arythmique, une ElectroCardioGraphie (E.C.G) de contrôle doit être faite. Parallèlement à l'entrée dans le service de MIMI, une E.C.G est fait en systématique. Au moment de l'instauration de l'amiodarone, l'électrocardiogramme de notre patient était normal. L'intervention du pharmacien pendant la CTM a permis d'arrêter l'amiodarone et de reprendre l'amlodipine.

2.4.2.4 Recherche de corrélation entre le nombre de ligne de BMO et le nombre de DNI :

Nous avons voulu évaluer le lien entre le nombre de traitement pris par le patient à son domicile (nombre de lignes du BMO) et le nombre de DNI identifiées.

Un test de Pearson a été réalisé par le statisticien de l'établissement, il montre qu'il n'y a aucune corrélation entre ces deux variables ($R^2 = 0.069$) dans notre étude.

2.5 INDICATEURS D'ÉVALUATION DU PROCESSUS DE CONCILIATION

Nous avons calculé les indicateurs de processus de la conciliation médicamenteuse proposé par l'OMS dans le cadre du projet High'5s.

Nous avons pu évaluer l'implantation de la conciliation dans le service de médecine interne à l'aide de l'indicateur I^1 qui permet de calculer le taux de patients conciliés grâce à la formule suivante : nombre de patients conciliés lors de notre étude sur le nombre de patients éligibles : 87/90 soit plus de 96,6% des patients sélectionnés pour la conciliation ont pu être conciliés.

De plus, l'indicateur I^2 nous a permis de quantifier l'impact de la conciliation sur l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients. L'indicateur I^2 est de 73,5% ce qui montre que 64 patients conciliés sur 87 ont au moins une DNI.

2.6 COTATION DE L'IMPACT CLINIQUE DE 35 DNI SELON L'ECHELLE DE HATOUM

Le cotation a été effectué par deux équipes distinctes : deux pharmaciens (un sénior et un junior) et deux médecins (un sénior et un junior). L'échantillon des 35 DNI tirés au sort se veut représentatif de l'intégralité des 122 DNI identifiées dans l'étude.

Les cotations d'impact clinique des 35 DNI sont présentées en annexe 29 ainsi que des informations nécessaires à la cotation, à savoir le motif d'hospitalisation, les antécédents, la fonction rénale estimée par le CKD-EPI ainsi que l'âge de chacun des patients concernés.

La comparaison des cotations de l'impact clinique des 35 DNI est présentée sur la figure 19.

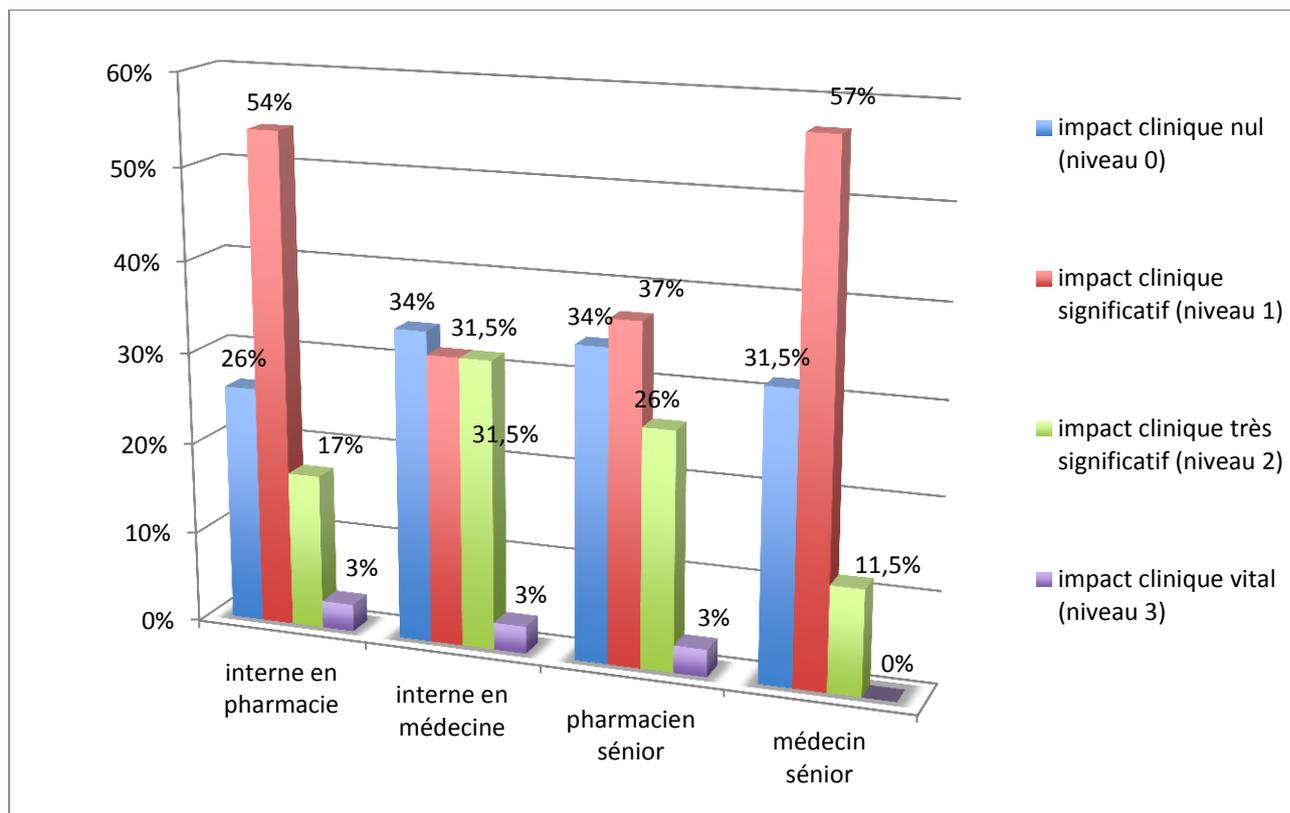


Figure 19 : Répartition du pourcentage de DNI en fonction de la cotation de l'impact clinique calculée selon l'échelle de Hatoum par 2 pharmaciens et 2 médecins

Un impact clinique pour le patient a été identifié pour 68,6% des DNI analysées. Les DNI cotées avec un impact clinique significatif (niveau 1) représentent 45% des cas, celles avec un impact clinique très significatif (niveau 2) 21,4% des cas et celles avec un impact clinique vital (niveau 3) 2,2% des cas. En revanche 31,4% des DNI ont été cotées avec un impact clinique nul (niveau 0).

Les principales DNI de niveau 0 avec un impact clinique nul pour le patient concernent :

- des modifications de schéma thérapeutique : administration des omégas 3 le midi plutôt que le matin (DNI n°5)
- des modifications de posologie : augmentation de la posologie du salbutamol inhalé (DNI n°17)
- l'arrêt de médicament : arrêt d'un traitement symptomatique par SPASFON® (DNI n°32) chez un patient non douloureux.

Les DNI de niveau 1 avec un impact clinique significatif pour le patient sont :

- l'oubli de prescription d'un patch de fentanyl (DNI n°2), ou de compléments nutritionnels oraux (DNI n°4)
- la diminution de posologie d'un antidiabétique oral (DNI°16)
- l'arrêt d'un antalgique (DNI n°18)
- la mauvaise substitution d'un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (DNI n°24)
- l'ajout d'un anti hypertenseur arrêté au domicile par le médecin traitant (DNI°35).

Nous allons réaliser un focus sur les 14 DNI qui ont été cotés avec un impact clinique très significatif (niveau 2) ou vital (niveau 3) par au moins un professionnel de santé en comparant la cotation des quatre professionnels de santé.

Tableau XIX : Présentation des 14 DNI cotés avec un impact clinique significatif (niveau 2 de l'échelle de Hatoum) ou vital (niveau 3) par au moins 1 des 4 professionnels de santé

Numéro de DNI analysé	Classe ATC	Nom du médicament	Type de Divergence Non Intentionnelle	Commentaires	Nombre de professionnels de santé cotant au niveau 2	Niveau de cotation impact clinique			
						Interne en pharmacie	Interne en médecine	Pharmacien sénior	Médecin sénior
13	N	Lévodopa/Benzérazide (=MODOPAR®)	arrêt	Oubli de prescription du MODOPAR 125-125-62,5-62,5mg	4 professionnels sur 4	2	2	2	2
3	B	Fluindione (=PREVISCAN)	augmentation de posologie	Prescription d'1cp à la place d'un 1/2cp habituellement au domicile	3 professionnels sur 4	1	2	2	2
6	R	Ipratropium inhalé (=ATROVENT®)	arrêt	3 aérosols par jour habituellement (oubli de prescription)	3 professionnels sur 4	2	2	2	0
7	R	Terbutaline inhalé (=BRICANYL®)	arrêt	3 aérosols par jour habituellement (oubli de prescription)	3 professionnels sur 4	2	2	2	1
27	L	Méthotrexate	arrêt	Oubli Méthotrexate 10mg en IV le jeudi	3 professionnels sur 4	2	2	2	0
33	L	Létrozole (=FEMARA®)	modification posologique	Prescription FEMARA 2,5mg 2 fois par jour au lieu d'une fois par jour au domicile	3 professionnels sur 4	2	2	2	1
28	H	Carbimazole (=NEO-MERCAZOLE®)	arrêt	Oubli carbimazole 5mg prescrit sur un autre support	2 professionnels sur 4	1	2	2	1
31	G	Alfuzosine (=XATRAL)	augmentation de posologie	Prescription de 2 cp de XATRAL LP10mg le soir au lieu d'un seul au domicile	2 professionnels sur 4	2	2	1	1
10	M	Baclofène (=LIORESAL®)	modification modalité d'administration	Prescription 1,5cp le matin au lieu de 0,5-0,5-0,5cp au domicile	1 professionnel sur 4	1	2	1	1
14	S	Latanoprost (=collyre anti glaucomeux)	arrêt		1 professionnel sur 4	1	0	1	2
21	G	Tamsulosine (=JOSIR®)	ajout	Ajout par erreur de tamsulosine	1 professionnel sur 4	1	2	1	1
22	V	Polystyrène sulfonate (=KAYEXALATE®)	diminution de posologie	Prescription tous les 3jours soit 2 fois/semaine au lieu de 3 fois/semaine	1 professionnel sur 4	1	2	1	1
25	C	Hydrochlorothiazide (=ESIDREX®)	arrêt	Arrêt hydrochlorothiazide 12,5mg (oubli d'un tt anti-hypertenseur : maintien de l'association sartan + inhibiteur calcique)	1 professionnel sur 4	1	1	2	1
34	C	Amiodarone (=CORDARONE®)	ajout	Confusion aux urgences entre amlodipine 10mg et amiodarone 200mg (co prescription d'amlodipine, amiodarone, candésartan, hydrochlorothiazide, aténolol, flécaïne)	1 professionnel sur 4	3	3	3	2

Nous pouvons voir que les DNI avec un impact clinique très significatif (niveau 2) sont :

- des omissions de thérapeutique (n=7) à 50%
- des modifications de posologie (n=4) à 29%
- des ajouts de thérapeutique (n=2) à 14%
- des modifications de modalités d'administration (n=1) à 7%

La répartition des médicaments se décompose de la manière suivante :

- classe ATC R (système respiratoire) : ipratropium et terbutaline
- classe ATC G (système génito-urinaire) : alfuzosine et tamsulosine
- classe ATC C (système cardiovasculaire) : hydrochlorothiazide et amiodarone
- classe ATC L (antinéoplasiques et immunomodulateurs) : méthotrexate et létrozole
- classe ATC N (système nerveux) : lévodopa/bensérazide
- classe ATC B (sang et organes hématopoiétiques) : fluindione
- classe ATC M (système musculo-squelettique) : baclofène
- classe ATC S (médicaments ophtalmologiques) : latanoprost
- classe ATC V (divers) : polystyrene sulfonate

En analysant et comparant la cotation des 14 DNI présentées dans le tableau XIX, nous pouvons voir que :

- La DNI n°13 est la seule qui a été cotée au niveau 2 par l'ensemble des professionnels de santé, il s'agit de l'oubli de prescription d'un antiparkinsonien (lévodopa/carbidopa) chez un patient traité au long court. A noter que le patient pendant l'entretien d'admission avec le pharmacien présentait des signes d'exacerbation des symptômes parkinsoniens (tremblements, akinésie et rigidité).
- La DNI n°3 a été cotée de niveau 2 par 3 professionnels de santé sur 4, il s'agit d'une augmentation de posologie de fluindione de 0.5 comprimé à 1 comprimé chez un patient présentant dans ses antécédents un hématome spontané de la paroi abdominale.
- Les DNI n°6 et 27 ont été cotées avec un niveau 2 par les deux internes et le pharmacien sénior, le médecin les a cotés au niveau 0. Ces DNI concernent

respectivement l'arrêt d'une prescription d'ipratropium inhalé et l'arrêt d'un traitement par méthotrexate au long cours.

Le traitement par méthotrexate était prescrit sur l'ordonnance d'entrée du patient dans le cadre d'un traitement de fond d'une polyarthrite rhumatoïde. Or ce patient était atteint d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* contre indiquant le traitement par méthotrexate. Ce médicament n'a pas été prescrit à l'entrée dans le service car le médecin prescripteur ne disposait pas de l'intégralité de l'ordonnance du patient. Ainsi pour les pharmaciens, le risque estimé de cet arrêt non intentionnel est un oubli de reconduction du traitement à la sortie du malade. Il aurait été souhaitable de prescrire le méthotrexate et de le suspendre pendant l'hospitalisation. Au contraire pour le médecin sénior, le risque de laisser visible sur l'ordonnance informatisée du patient une thérapeutique suspendue est d'entraîner un risque de reprise de prescription non voulue du méthotrexate en sortie d'hospitalisation, du fait de l'outil informatique qui propose sur les ordonnances de sortie une reprise des traitements, y compris ceux suspendus..

- Les DNI n°7 et 33 ont été cotées avec un niveau 2 par les deux internes et le pharmacien alors que le médecin les a cotés au niveau 1. Ces DNI concernent l'arrêt d'un traitement par terbutaline inhalé et l'augmentation de la posologie d'un anticancéreux par voie orale (FEMARA®).

Le létrozole (FEMARA®), inhibiteur de l'aromatase, doit être administré une seule fois par jour pour le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. La DNI identifiée est la prescription du double de la posologie de létrozole, entraînant un risque d'apparition accrue d'effets indésirables à type de bouffées de chaleur, hypercholestérolémie, arthralgies, fatigue, hypersudation, nausées ainsi que des effets osseux (ostéoporose) ou des évènements cardiovasculaires (y compris des évènements cérébrovasculaires et thromboemboliques).

- La DNI n°28 a été cotée au niveau 1 par l'interne en pharmacie et le médecin sénior, et de niveau 2 par l'interne en médecine et le pharmacien sénior. Il s'agit de l'oubli d'un traitement par carbimazole à l'admission qui était notifié sur un autre support de prescription.
- La DNI n°31 a été cotée de niveau 2 par les deux internes et de niveau 1 par le pharmacien et le médecin sénior. Cette DNI concerne l'augmentation de la posologie de XATRAL® 10mg à libération prolongée, il a été prescrit deux comprimés de XATRAL® au lieu d'un seul comprimé.

- Pour les DNI n°10, 21 et 22, l'interne en médecine les a cotées avec un impact clinique très significatif alors que les 3 autres professionnels de santé s'accordent pour une cotation de niveau 1.
- La DNI n°14 qui concerne l'arrêt d'un collyre anti-glaucomeux a été cotée de niveau 2 par le médecin sénior, alors que les 3 autres professionnels de santé la cote avec un niveau de risque inférieur.
- La DNI n°25 a été cotée de niveau 2 (risque très significatif) par le pharmacien sénior, elle concerne l'oubli de prescription d'un diurétique dans une trithérapie anti hypertensive comportant aussi un sartan et un inhibiteur calcique, chez un patient entré pour exacerbation de BPCO avec décompensation cardiaque..

Une seule DNI a été cotée avec un impact clinique vital (niveau 3) pour le patient par les deux internes et le pharmacien sénior. Cette DNI n°34 concernait l'ajout d'amiodarone (possible confusion avec l'amlodipine) chez un patient traité initialement par flécaïne, amlodipine, hydrochlorothiazide, candésartan et atémolol à son domicile. Le médecin sénior a coté cette DNI avec un impact clinique très significatif (niveau 2).

2.7 RENFORCEMENT DU LIEN VILLE/HOPITAL ET CONCILIATION DE SORTIE

Au cours de notre étude, nous avons proposé à chacun des patients conciliés un document récapitulatif de l'ensemble de leurs traitements sous forme d'un plan de prise personnalisé dans l'optique de renforcer leur autonomisation et d'optimiser la prise en charge médicamenteuse au domicile.

Pour l'ensemble des patients conciliés, neuf plans de prise des traitements ont été rédigés et six conciliations de sortie réalisées par la suite. Le temps moyen de réalisation d'une CTM de sortie est de 26 +/-8 minutes. Le nombre moyen de lignes d'OMA est de 10.7+/-2.9 et de 10.2+/-2.9 pour l'OMS.

Pour ces conciliations de sortie, le nombre de DI est de 15, en moyenne 2.5 DI sont identifiées par patient, avec une documentation de 53% des DI (8/15).

Une seule DNI a été identifiée, ce qui correspond à 0.2 DNI par patient.

Ces chiffres ne permettent pas une interprétation objective du fait de la faible population de patients inclus.

DISCUSSION

Nous avons vu successivement plusieurs méthodes visant à optimiser nos pratiques de pharmacie clinique. Tout d'abord, le staff EPP de pharmacie clinique qui a permis d'évaluer et d'améliorer nos pratiques d'analyse d'ordonnance, les FIP antibiotiques et insuffisance rénale développées pour optimiser nos avis pharmaceutiques et la CTM à l'admission pour diminuer le risque iatrogène aux points de transfert du patient. Les résultats et les limites des différentes approches seront discutés dans cette dernière partie.

Dans un premier temps, la tenue d'un staff EPP de pharmacie clinique est une technique recommandée par l'HAS (5) pour harmoniser et évaluer nos pratiques professionnelles. Le staff EPP permet de répondre à l'obligation d'auto-évaluation de chaque établissement de santé prévue à l'article R.6113-13 du CSP (87). L'harmonisation, la centralisation et l'amélioration des pratiques des professionnelles de santé se placent ces dernières années au centre de la politique de santé française avec la publication de l'arrêté du 6 avril 2011 (10) et du décret du 27 avril 2016 relatif aux groupements hospitaliers de territoire (GHT) (102). La réalisation d'un staff EPP permet d'entreprendre une démarche d'amélioration continue d'analyse des prescriptions en suivant une démarche qualité : planifier (sélection des IP à analyser), faire (mise en place du staff EPP), analyser (partage et discussion sur les IP) et améliorer (évaluation des pratiques professionnelles). Cette démarche a l'avantage d'être intégrée à la pratique quotidienne de pharmacie clinique comme décrit par Bourne et al (85). Nous avons ajouté en plus une dimension qualitative à nos séances de staff EPP en intégrant une grille de cotation de la pertinence des IP. Cette grille a été élaborée en suivant les trois grandes dimensions du modèle ECHO décrit en 1993 par Kozma et al. (32) : aspects clinique, économique et humain. En 2003, la SFPC souhaitait démontrer et quantifier l'impact clinique des activités de pharmacie clinique. Pour cela, un groupe de travail a été créé (8 pharmaciens de 6 établissements de santé différents) et la première échelle d'évaluation de pertinence des IP a été développée et agréementée en 2006 sur le site ACT-IP (103,104). En 2014, T-H Vo. et al (89) a développé l'échelle multidimensionnelle « CLEO » qui inclut les 3 grandes dimensions découpées en sous-catégories : impact clinique (7 catégories), impact économique (4 catégories) et impact organisationnel (4 catégories).

Dans notre étude, la pertinence des IP a été évalué de deux manières : par un vote à main levée de l'ensemble des pharmaciens et par un score de pertinence calculé à l'aide de la grille d'audit à 14 critères. Nous avons comparé ces deux méthodes d'analyse à l'aide du test T et cela a montré que la moyenne du score de pertinence des IP est significativement différente ($p=0.025$) en fonction du jugement positif ou négatif des pharmaciens. Pour fixer une limite de pertinence en se basant sur les résultats des deux premières séances de staff EPP, le test Z a été réalisé. Il montre que les IP avec un score de pertinence inférieur à 7 sont jugées négativement par les pharmaciens dans 67% des cas alors que les IP avec un score supérieur à 7 ont un jugement positif des pharmaciens dans 72% des cas. Nous retenons ainsi une limite de pertinence à 7. Ce paramètre nous permettra à l'avenir de réaliser la cotation de la pertinence de nos IP uniquement à l'aide de notre grille d'audit.

Par ailleurs, l'impact de cette méthode d'analyse des pratiques de pharmacie clinique est dépendant de l'organisation interne de chaque PUI. Sur l'HNO, nous souhaitons à terme réaliser deux séances de staff EPP par an. Une dynamique interne s'est formée au sein de l'équipe pharmaceutique, dont les objectifs principaux sont l'harmonisation, l'échange et le partage d'informations professionnelles centrées autour du patient. Dans cette optique, nous souhaitons ajouter une revue de pertinence des IP à nos réunions de pharmacie clinique mensuelle. Cette revue systématique aura pour but de rediscuter extemporanément de plusieurs interventions pharmaceutiques effectuées dans le mois en cours et de coter leur pertinence. L'aspect économique est le paramètre le plus subjectif à évaluer, chaque pharmacien a son propre ressenti sur l'apport économique d'une IP. L'équipe de T-H Vo (89) présente d'ailleurs l'évaluation de l'aspect économique comme une difficulté rencontrée dans leur étude.

Les FIP sur l'adaptation des antibiotiques à la fonction rénale ont été effectuées dans le but d'apporter un support d'harmonisation de nos pratiques d'intervention pharmaceutique mais aussi de sensibiliser les praticiens lors de la prescription d'anti-infectieux. Après une revue bibliographique, le groupe de travail composé d'un néphrologue, un réanimateur, deux infectiologues et des pharmaciens devait analyser la prise en charge médicamenteuse du patient insuffisant rénal en prenant en compte d'une part le contexte clinique, mais aussi la pharmacologie des molécules anti-infectieuses. Cette démarche a été validé par le comité des anti-infectieux et un tableau récapitulatif sera inclus au livret des antibiotiques, véritable support de prescription des anti-infectieux au sein de l'établissement.

Dans un deuxième temps nous avons mis en place la démarche de conciliation des traitements médicamenteux dans un service de médecine interne et maladies infectieuses. Depuis 2009 avec le projet High 5s (4) et sous l'impulsion des sociétés savantes, la conciliation médicamenteuse se positionne comme un processus d'amélioration des pratiques de pharmacie clinique et d'optimisation de la sécurité du circuit du médicament. Aux États-Unis, la certification des établissements de santé intègre depuis 2005 la notion de conciliation médicamenteuse, de même au Canada le « bilan comparatif médicamenteux » (BCM) est une pratique requise par la certification depuis 2006 (105).

En août 2015, la démarche de CTM a été introduite sur l'Hôpital Nord-Ouest pendant une phase test de deux semaines dans les services de pneumologie et de médecine interne. Durant cette phase, nous avons sélectionné les patients à concilier en utilisant la grille d'évaluation élaborée au cours d'un travail de thèse au CH de Chalon sur Saône (106), elle-même inspirée par le formulaire d'évaluation du risque du CHAU de QUEBEC (107). Elle permettait de calculer un score pour chaque patient en fonction de certains critères de risque (âge, médicaments à risque, nombre de lignes de l'OMA, antécédents, autres) dans le but de cibler les patients à concilier en priorité. Cette action de sélection s'est révélée trop chronophage et n'a finalement pas été retenue lors de la phase de déploiement. Dans le projet High 5s (4), les patients conciliés ont été ceux considérés à plus fort risque iatrogène, c'est-à-dire les patients âgés de plus de 65 ans admis par les urgences. Cette problématique est un des points clés des réflexions actuelles des pharmaciens hospitaliers. La SFPC pour sa part incite les pharmaciens à développer la CTM pour l'ensemble des patients (34). L'étude de Bigot et al (100) propose quant à elle le calcul d'un indicateur de risque iatrogénique à l'aide des données du Département d'Information Médicale (DIM) permettant de cibler les services de soins les plus à risque et ainsi orienter la démarche de conciliation médicamenteuse. Dans notre approche, nous avons fait le choix de développer une méthodologie innovante orientée sur le sens clinique et l'expérience des médecins du service MIMI afin de sélectionner les patients les plus à risque et pour lesquels le processus de CTM aurait le plus grand intérêt. Le choix des médecins est en effet basé sur leur expérience mais aussi indirectement sur des facteurs de risque (insuffisance d'organe, âge, poly médication et comorbidités). Notre démarche permet de sélectionner rapidement les patients à concilier dans un service et aussi de renforcer la cohésion entre l'équipe médicale et pharmaceutique. Cette sélection n'est pas optimale car non exhaustive mais elle a le mérite d'être réalisable avec les moyens humains dont nous disposons actuellement.

Nous avons montré dans notre étude que 45% des patients inclus ont été hospitalisés de manière programmée. Ce taux d'admission programmée semble élevé par rapport à la typologie du service choisi, cela peut s'expliquer par l'inclusion d'une importante partie des patients de l'unité d'endocrinologie UDEN qui est rattachée au service de MIMI. Pourrat et al (73) ont démontré que les patients avec une hospitalisation non programmée étaient plus à risque d'avoir des DNI ($p < 0.05$). Dans notre étude, nous avons vu que le nombre de DNI est aussi important chez les patients avec une hospitalisation programmée (1,36 DNI par patient) ou non programmée (1,42 par patient). Ainsi, la CTM semble être un processus efficace pour tous les types de patients ; ceci est conforme aux recommandations de la fiche mémo conciliation médicamenteuse de la SFPC (34). Avec cette méthode basée sur le sens clinique, le nombre de patients conciliés par rapport au nombre d'admission est relativement faible (10% du total des admissions). Ainsi, cette démarche se veut plus qualitative que quantitative. Elle présente l'avantage d'être plus réaliste en termes de mise en œuvre pratique et de pérennité d'action.

Par ailleurs, la moyenne du nombre de lignes de traitement pour le BMO est de 11 (+/3,9) lignes et de 11 (+/-3,2) lignes pour l'OMA. Ces valeurs sont pratiquement identiques dans notre étude, nous pouvons donc en déduire au vu du nombre important de divergences identifiées (671 divergences) qu'il y a un fort taux de réévaluation de la prescription à l'entrée dans le service et donc de nombreuses modifications de thérapeutique. Nos résultats sont plus importants par rapport à l'étude de Queuille et al. (108) qui a retrouvé un nombre moyen de médicaments à l'admission (BMO vs OMA) : 8,5 vs 7,3 spécialités. De même Boissinot et al. (109) retrouvent 7,7 lignes de traitement en moyenne sur le BMO.

Le pharmacien étant l'acteur principal du processus de conciliation médicamenteuse, comme décrit par Bond et al (83,84) en 2006, il permet une réduction de l'iatrogénie médicamenteuse. Nous avons vu que le nombre de patients inclus dans la démarche de conciliation médicamenteuse en six mois est surtout dépendant de la disponibilité du pharmacien. En cas d'absence de celui-ci, nous n'avons pas de ressources humaines suffisantes pour assurer son remplacement. La CTM est une activité chronophage qui nécessite un temps moyen par patient de 38 (+/- 11) minutes dans notre étude, ce qui est équivalent aux données de la littérature, notamment aux résultats du projet High 5s qui est en moyenne de 30 minutes (15-51 minutes) dans neuf établissements français (37).

Dans certaines études le temps est néanmoins considérablement allongé pouvant aller jusqu'à 70 minutes (108,109). La CTM peut être couplée à l'analyse pharmaceutique des prescriptions dans le service. Cette démarche peut être morcelée sur différents moments de la journée en fonction de la disponibilité des acteurs de la conciliation (patient, médecin, pharmacien et équipe soignante). L'échange collaboratif médecin-pharmacien consistant à identifier et résoudre les divergences avec le prescripteur peut être fait de plusieurs manières : appel téléphonique, envoi d'un email ou échange en direct dans le service. Pour améliorer la productivité de cette étape, les interventions du pharmacien dans le service ont le plus souvent été groupées, ainsi sa durée a souvent été sous-évaluée. Dans notre étude, à la mise en place de la CTM, certains freins organisationnels ont été identifiés. Lors de l'inclusion d'un patient, les médecins devaient faire la démarche de contacter le pharmacien pour réaliser la CTM d'entrée, un processus consommateur de temps. Pour améliorer l'efficacité à l'inclusion, la disponibilité du pharmacien clinicien est un facteur indispensable. Ainsi, certains patients n'ont pas pu être conciliés dans les 24ères heures après leur admission ce qui a également participé au faible pourcentage d'inclusion (87 patients sur 879 entrées) dans le service pendant la période de l'étude. L'indicateur d'implantation I^1 est artificiellement élevé (96,6%) puisqu'il se base uniquement sur les patients pré sélectionnés par le médecin. Pour initier la démarche de CTM, le pharmacien incitait les médecins à inclure des patients dans l'étude. Au total, seulement un tiers des CTM ont été recrutées par les médecins uniquement. Pourtant la tendance s'est inversée au cours de l'étude, les prescripteurs se sont appropriés la démarche et se sont mis à solliciter davantage le pharmacien. Au final, la communication a été renforcée entre la pharmacie et le service de soin, autant du côté de l'équipe médicale que soignante.

Dans notre étude la méthodologie adoptée est un processus de conciliation rétro-actif. Cependant, l'efficacité de la méthodologie pro active est bien meilleure selon la SFPC. Au contraire dans l'étude de Cater SW (110) aucune différence n'est retrouvée entre la méthodologie pro-active et rétro-active ($p=0,0586$). Bien entendu, la mise en place d'une démarche proactive est plus complexe du fait de la réorganisation qu'elle engendre dans le service de soin pour permettre au pharmacien clinicien d'être dans le service de soins dès l'arrivée d'un patient à concilier, et d'être tenu au courant des prévisions de sortie.

L'analyse des divergences intentionnelles nous a permis de mettre en avant que plus de 99% des prescriptions du service de médecine interne comporte au moins une DI et en moyenne il y a 6,3 (+/-3,2) DI par patient soit 0,54 DI par ligne de prescription, ce qui est important par rapport aux autres études.

L'équipe de Pourrat et al. (73) a trouvé que 0.31 [IC95%= (0.29 ; 0.33)] DI par ligne de prescription. De plus, 79,2% des DI retrouvées dans notre étude sont non documentées dans le dossier du patient ou sur l'ordonnance informatisée, la moyenne des DND est ainsi de 5 (+/- 2,8) par patient. Ce résultat est élevé par rapport aux données de la littérature, le rapport d'expérimentation du projet High 5s (37) notifie 1,7 DND par patient variant sur l'année 2014 de 0,2 à 5,8 DND par patient, alors que Foltz et al (111) retrouvent que 70% des patients ont en moyenne 1,8 DND. Dans notre étude, ce taux est à nuancer puisqu'il inclut les substitutions nécessaires pour la mise en conformité des ordonnances d'entrée au livret thérapeutique de l'établissement. Le switch de thérapeutique est temporaire, la molécule initialement prescrite doit être reprise à la sortie d'hospitalisation. Ainsi nous pouvons discuter du temps nécessaire à la notification de ces DI dans le DMP et du bénéfice escompté de cette action. Lors des modifications intentionnelles l'absence de traçabilité de l'information est susceptible de générer des erreurs médicamenteuses à la sortie du patient. Idéalement tous les traitements doivent être repris et les modifications doivent être notifiées, d'une part au médecin traitant dans le compte rendu d'hospitalisation, et d'autre part au pharmacien d'officine, par un compte rendu de conciliation de sortie par exemple.

Concernant les DNI, notre étude met en avant qu'environ trois quarts des prescriptions comporte au moins une DNI (73,5%) dont en moyenne 1,4 (+/- 1,3) DNI par patient. L'indicateur I² d'impact de la conciliation sur la PCMP est donc élevé. Ce résultat est supérieur à celui obtenu pendant la « phase test » effectué sur l'HNO avec une sélection des patients à l'aide de la grille de cotation de critères de risque, qui avait retrouvé 48% des patients avec au moins une DNI. De la même manière, l'étude de Gelin C. (112) réalisée pendant un mois sur l'ensemble des entrées d'un service de neurologie retrouvait 40% des patients avec au moins une DNI et une moyenne de 0.85 DNI par patient. En comparaison, et de manière plus proche des résultats obtenus dans notre étude, Pippins et al. (113) retrouve 1,4 DNI par patient, et le rapport d'expérimentation du projet High 5s (37) identifie un nombre moyen d'erreurs médicamenteuses de 0,4 à 2,7 par patient. Vira (56) et Brulebois (77) notifient entre 60 et 86% des patients avec au moins une DNI à l'admission ou à la sortie. Dans l'étude de Foltz (111), le nombre de DNI identifiées à la sortie est plus important qu'à l'entrée (6 DNI à l'entrée contre 27 DNI à la sortie). Au contraire, Henry et al (114) identifie plus de DNI à l'entrée qu'à la sortie (15 vs 1), de même que l'équipe de Lopez et al (115) qui retrouve 16.5% des patients avec au moins une DNI à l'entrée et 2.5% des patients à la sortie.

En outre, dans notre étude, les patients pouvaient être inclus uniquement dans les 24 premières heures suivant l'entrée dans le service de MIMI. D'après plusieurs études (68, 114, 115) les patients sont inclus jusqu'à 48 heures après leur admission dans le service. Foltz et al (111) incluent les patients jusqu'à 72h après l'admission dans le service. A noter qu'il est décrit que le nombre de DNI identifiés par patient est plus faible quand la conciliation est réalisée à distance de l'admission dans le service. Certaines DNI sont identifiées et résolues par l'équipe soignante ou le médecin prescripteur au cours de l'hospitalisation.

Par ailleurs, nous avons voulu tester le lien entre le nombre de traitement que prend le patient à son domicile (nombre de lignes du BMO) et le nombre de DNI identifiées. Un test de Pearson a été réalisé ($R^2 = 0.069$) et n'a pas montré de corrélation entre les deux variables. Au contraire ce paramètre a été retrouvé comme significatif dans l'étude de Pourrat X ($p < 0,05$) (69) et dans celle de Saint Germain (116).

Selon la littérature, les principales classes thérapeutiques impactées par les divergences non intentionnelles sont la classe C : les médicaments à visée cardio-vasculaire et la classe N : les médicaments du système nerveux central car ce sont les classes les plus fréquemment prescrites. Dans l'étude de Pippins (113), 20% des DNI identifiées sont de la classe des médicaments du système cardiovasculaire. Au contraire pour Pourrat et al. (73) les médicaments responsables des DNI sont en grande majorité (50%) issus de la classe des anti-infectieux. Dans l'étude de Gleason et al. (117), les cinq classes les plus impactées par des DNI sont les médicaments à visée cardiovasculaires, les antidépresseurs, les médicaments du système gastro-intestinal, les médicaments du système nerveux et les antidiabétiques. De plus dans cette étude les médicaments ophtalmologiques et otologiques sont ceux avec la proportion de DNI la plus importante par rapport à leur faible pourcentage d'utilisation.

Dans notre étude la classe thérapeutique la plus impactée est celle des médicaments du système nerveux (31,1%), les médicaments de la sphère digestive (19,7%) et les médicaments du système cardiovasculaire (13,1%).

Le principal type de divergences non intentionnelles retrouvées dans notre étude est l'omission à 39.3% ce qui est le cas dans la plupart des études, environ 60% pour Pippins R (113) et Galvin SW (118) et 56% pour Saint Germain et son équipe (116).

Dans l'étude de Galvin et al. (118), il est notifié que seulement 54% des DNI sont modifiés 48 heures après la conciliation et que la communication orale des divergences augmente le taux de modification des DNI.

Pour notre part, nous n'avons pas tracé le nombre de DNI qui ont été réellement modifiées après l'intervention du pharmacien, ce qui constitue une limite de notre étude. Il serait donc intéressant de faire évoluer notre grille de recueil de conciliation médicamenteuse en incluant un item à réponse fermée s'intitulant « correction de la DNI après signalement au prescripteur ».

Au-delà de l'identification des divergences dans le processus de conciliation, nous avons souhaité évaluer a posteriori l'impact clinique de ces DNI. Cette démarche a été réalisée pour un échantillon représentatif de 35 des 122 DNI identifiées. Les 35 DNI ont été classées en 4 catégories selon l'échelle de Hatoum par 2 médecins et 2 pharmaciens. Nous avons décrit qu'en moyenne 68,6% des cas ont un impact clinique pour le patient, avec respectivement 45% de DNI avec impact clinique significatif (niveau 1) et 21,4% de DNI avec impact clinique très significatif (niveau 2). Une seule DNI (2,2% des cas) a été cotée avec un impact clinique vital (niveau 4) pour le patient, il s'agit de l'ajout d'un médicament du système cardiovasculaire, l'amiodarone qui fut arrêtée dès l'identification de l'erreur médicamenteuse. Par ailleurs, 31,4% des DNI ont été jugées sans impact clinique pour le patient (niveau 0). Nos résultats sont comparables à l'étude de Saint Germain et al (116), où 2,8 % des DNI ont été cotées de niveau 4 risque potentiellement vital pour le patient. Les trois autres niveaux 1, 2 et 3 se répartissent respectivement de la manière suivante 30,4%, 38,3% et 28,5 % des DNI. Pour Pourrat X (73), les DNI ont été classées en 4 catégories : niveau 0 (18,4%), niveau 1 (34,8%), niveau 2 (43,3%) et niveau 3 (3,5%) en utilisant l'échelle de Bayliff (119). Pour Cornish et al. (58) les DNI sont classées en 3 groupes : DNI provoquant peu probablement une détérioration clinique (61,4%), DNI provoquant potentiellement une détérioration clinique modérée (32,9%) et DNI pouvant provoquer une détérioration clinique sévère (5,7%). Pour Vira et al. (56) 18% des patients à l'admission ont au moins une DNI avec un risque clinique potentiellement important. Tam et al. (35) suggère pour sa part que les DNI sont cliniquement significatives pour 11 à 59% d'entre elles.

D'autre part, nous pouvons voir que la répartition des DNI qui n'ont pas d'impact clinique pour le patient (niveau 0) est homogène pour les 4 professionnels de santé (25,7 à 34,3%). En revanche, il existe d'un praticien à l'autre des différences de cotation de gravité des DNI pour les DNI avec un impact clinique de niveau 1 (significatif) ou 2 (très significatif). Certaines DNI sont cotées de la même manière par les deux internes et le pharmacien sénior, notamment les DNI 6, 7, 27, 33 et 34, mais avec un niveau d'impact clinique inférieur par le médecin sénior.

Ce dernier cote en revanche la DNI n°14 correspondant à l'oubli d'un collyre anti-glaucomeux avec un niveau d'impact supérieur à celui estimé par les autres professionnels de santé. Par ailleurs, il existe des similitudes de cotation entre l'interne en pharmacie et le médecin sénior, notamment pour la DNI n°9 et 28. Nous ne pouvons ainsi généraliser aucune des cotations. Il semblerait donc intéressant à l'avenir de réaliser une cotation commune médecin/pharmacien de manière prospective pendant la dernière étape de résolution des divergences. Cette cotation prospective permettrait d'évaluer l'impact de la DNI identifiée en mettant en parallèle tous les éléments du contexte clinique, biologique et symptomatologique à l'instant T, et serait donc plus efficiente.

Nous avons vu que la cotation de l'impact clinique n'est pas identique d'un praticien à un autre. Selon les études, la cotation de l'impact clinique peut être faite conjointement par un médecin et un pharmacien, ce qui permet de déterminer un niveau de cotation commun (73, 115). Dans le cadre du projet Medication Reconciliation Kappa (120), les hôpitaux de Strasbourg et de Lunéville ont développé un algorithme de cotation des EM. Cette échelle a été validée par les 7 hôpitaux français (Strasbourg, Compiègne, Nîmes, Grenoble, Lunéville, Paris, Nancy) participant au projet High 5s. L'algorithme a été adapté de l'échelle en 5 points des REMED (Review of Errors in MEDication) de la SFPC, il permet en deux étapes de scorer les EM identifiées dans le processus de CTM. La première étape de cotation est effectuée par un pharmacien et un médecin et permet de classer l'EM en fonction du contexte clinique du patient (antécédents, biologie, autres traitements) en trois niveaux (mineure, significatif et très significatif). Si les deux professionnels de santé ne sont pas d'accord sur la cotation, une deuxième validation est effectuée par un autre praticien. La deuxième étape permet de classer en sous catégories (majeure, critique et catastrophique) les EM identifiées comme très significatives lors de la première étape. Ainsi, les auteurs espèrent que le développement de cet outil permettra d'uniformiser la cotation des DNI et de donner de l'ampleur au processus de cotation des EM identifiées au cours de la CTM. Nous avons comme objectif, lors du développement de la CTM sur l'établissement, d'intégrer cette cotation de l'impact clinique des DNI à nos fiches de conciliation médicamenteuse à l'admission, afin de permettre la cotation de manière prospective de l'ensemble des DNI.

Nous avons par ailleurs dans l'optique de renforcer le lien « Ville-Hôpital » en optimisant la continuité du parcours de soins du patient.

En cela, nous avons essayé de mettre en place la conciliation de sortie avec la réalisation d'un plan de prise des traitements et d'un compte rendu de CTM à la sortie transmis au pharmacien d'officine. Nous l'avons réalisé seulement avec 6 patients à la sortie sur les 87 patients conciliés à l'entrée (7%). Nous ne pouvons pas analyser les résultats de la CTM de sortie, notre population étant trop faible et non représentative. Ce point devra être développé dans le futur mais seulement si les moyens humains disponibles pour le projet CTM sur l'établissement sont suffisants et donc augmentés. On peut imaginer que les préparateurs en pharmacie ou les étudiants en pharmacie pourraient être inclus dans le processus et que cela soit un support au développement de la CTM dans l'établissement.

L'aspect humain et les moyens mis en œuvre pour développer la conciliation médicamenteuse dans un établissement de santé sont en effet des facteurs importants du processus puisque la mobilisation du pharmacien clinicien semble être un point clé de la réussite de la mise en place d'une CTM.

En outre, la problématique majeure est celle de la pérennisation de cette démarche de conciliation dans les services par manque de moyens humains. Une des hypothèses à tester est celle de la participation d'autres acteurs au processus comme les préparateurs en pharmacie ou les étudiants en pharmacie. D'après l'étude de Rubin et al (121), la réalisation de l'historique médicamenteux par les préparateurs en pharmacie permet de réduire le risque absolu d'erreur de 50% et le risque relatif de 77% ($p < 0.001$) en comparaison avec du personnel non pharmaceutique. De plus Chan et al. (122) ont montré que la réalisation du BMO dans un département d'urgence par un préparateur en pharmacie est d'une qualité comparable en termes d'exactitude et d'exhaustivité à celui réalisé par un pharmacien. Il reste cependant à analyser le rapport coût-efficacité de cette méthodologie. Une étude intéressante de Hart et al (123) montre que le nombre d'erreur réalisé lors de l'obtention de l'historique médicamenteux par les préparateurs en pharmacie est plus faible (90 vs 117) que celui des infirmiers ($p < 0.0001$). Les erreurs médicamenteuses les plus rencontrées sont l'oubli d'une dose (10 vs 59) et la retranscription d'une mauvaise fréquence (0 vs 30). Les résultats de la littérature sont encourageants et suggèrent ainsi que le préparateur en pharmacie pourrait être un acteur de qualité lors d'une phase de développement de la conciliation médicamenteuse dans les unités de soin. De plus, les externes en pharmacie sont souvent inclus dans la démarche de conciliation sous la responsabilité du pharmacien, ils peuvent et sont des acteurs de choix pour la réalisation de l'historique médicamenteux (124, 125).

D'autre part, les systèmes d'information sont en train d'être développés pour faciliter la saisie et le partage d'information entre les différents professionnels de santé. Ainsi, l'accès au Dossier Pharmaceutique (DP) lors de la réalisation de la CTM permettrait d'améliorer l'accès à l'information des traitements patients et de diminuer le temps consacré à la CTM. L'accès n'était pas disponible dans les unités de soin au moment de notre étude, mais le développement de ce système d'information dans les services pourrait participer à un déploiement plus large de la démarche. Par ailleurs, dans la région Rhône-Alpes, le système ZEPRA (Zéro Papier en Rhône Alpes) constitue un moyen sécurisé de transmission de l'information entre les praticiens hospitaliers et de ville, et est déjà largement utilisé par les médecins de notre établissement pour la transmission des courriers. Le développement du ZEPRA Pharmacien permettrait de transmettre de manière sécurisée des informations telles que le courrier de conciliation de sortie, les comptes rendus d'hospitalisation ou d'entretiens pharmaceutiques aux pharmaciens d'officine, aux médecins traitants et spécialistes, infirmiers, personnels soignants d'EHPAD. Le déploiement de ce dispositif est actuellement en test auprès des 18 officines du district de Villefranche, et les pharmaciens rencontrés dans le cadre de cette collaboration ville-hôpital sont tout à fait demandeurs de l'accès à ce type d'information, afin d'améliorer la prise en charge des patients et de sécuriser les points de transition du parcours patient.

Enfin, avec l'évolution de la pharmacie clinique, la question de la facturation et du financement de ces activités se pose depuis quelques années. Dans ce contexte, dans la littérature internationale (126, 127) plusieurs types de financement du pharmacien clinicien sont évoqués. Il n'y a pas de règles communes à part que les trois quarts des programmes de financements sont proposés par les gouvernements. Par exemple dans une étude de Minneapolis (128), les actes de pharmacie : « Medication therapy management » sont reconnus par le gouvernement le retour sur investissement est estimée à 1.29 dollars pour chaque dollar investi. Par ailleurs il a été démontré que la conciliation est un processus efficace pour diminuer le taux de réadmissions des patients. Pour Kilcup M (129) le taux de réadmission à 7 jours (0.8% vs. 4% ($P = 0.01$)) et 14 jours (5% vs. 9% ($P = 0.04$)) est significativement diminué par le processus de conciliation médicamenteuse cela engendrant des économies non négligeables de 35 000 dollars pour 100 patients conciliés. Pour Anderegg et al. (130), la conciliation médicamenteuse induit une réduction significative de 5.5% ($p=0.042$) du taux de réadmission à 30 jours chez les patients à haut risque, par extrapolation

cette réduction peut induire une économie de 78 0000 dollars par an. Brookes et al (131) a démontré que 18 ré hospitalisations ont été évitées sur les 4 mois de son étude, ainsi annuellement 72 ré hospitalisations pourraient être évitées sur une durée moyenne de séjour de 7.7 jours par patient. Par conséquent, l'économie réalisée serait de 83,484£ (110,808\$) par an. Dans l'avenir les actes de pharmacie clinique pourraient être rémunérés dans notre pays, afin de favoriser le développement à plus grande échelle des activités du pharmacien clinicien.

Cette activité demande une grande rigueur ainsi qu'une optimisation et une formation préalable aux techniques de conciliation médicamenteuse. Son impact sur la prise en charge médicamenteuse du patient et la sécurisation du circuit du médicament ne sont plus à prouver. Le principal frein à son développement reste le dégagement de moyens humains.

CONCLUSION

Mémoire soutenu par Mlle PAGANI Mélanie

Depuis 2009, nous réalisons à L'hôpital nord-ouest de Villefranche sur Saône l'analyse pharmaceutique des prescriptions. Cependant un tiers de nos interventions pharmaceutiques sont non acceptées. Nous souhaitons donc aujourd'hui optimiser nos pratiques de pharmacie clinique.

Dans cette optique, nous avons mis en place un staff d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) de pharmacie clinique. Cette démarche nous a permis d'augmenter notre efficacité en analysant la pertinence de nos avis pharmaceutiques à l'aide d'une grille d'audit composé des 3 aspects du modèle ECHO (clinique, économique et humain) et en harmonisant notre méthodologie d'intervention pharmaceutique. Des supports d'aide à l'intervention ont ainsi été établis, avec les Fiches d'Interventions Pharmaceutiques (FIP) antibiotiques et insuffisance rénale, qui seront par ailleurs intégrées au livret des antibiotiques de l'établissement, comme outil d'aide à la prescription. Nous souhaitons réaliser un staff EPP tous les 6 mois et intégrer une revue de pertinence des IP à nos réunions mensuelles de pharmacie clinique dans le but de pérenniser cette démarche qualité dans notre pratique quotidienne.

D'autre part depuis 2007 avec l'implantation du projet High 5s, le développement de la conciliation des traitements médicamenteux (CTM) est au centre de l'actualité. Nous avons décidé de tester ce processus à l'admission des patients du service de médecine interne et maladies infectieuses sur la période de novembre 2015 à avril 2016. Dans notre étude la sélection des patients à concilier a été effectuée sur la base du sens clinique de l'équipe médicale. Quarante-sept patients ont été inclus. Le temps moyen pour réaliser la totalité

d'une CTM est de 38 (+/- 11) minutes. Le nombre de divergences non intentionnelles (DNI) identifiée est important : 73,5% des prescriptions analysées comportent au moins une DNI dont en moyenne 1,4 (+/- 1,3) DNI par patient. La principale source de divergence est l'omission (39.3%). Par ailleurs, 79.2% des divergences intentionnelles sont non documentées. La cotation de l'impact clinique selon l'échelle de Hatoum d'un échantillon de 35 DNI montre que deux tiers des DNI ont un impact clinique (68.6%). La répartition de la cotation de l'impact clinique des DNI du niveau 0, 1, 2 et 3 est respectivement de 31.4%, 45%, 21.4% et 2.2%. Nous avons vu que la CTM est un processus à part entière de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient. Pour compléter notre démarche nous souhaitons développer la CTM de sortie d'hospitalisation et ainsi renforcer le lien Ville/Hôpital.

Notre étude nous a permis d'optimiser et de mettre en place des démarches d'amélioration continue de nos pratiques quotidiennes de pharmacien clinicien, à travers deux approches : le staff EPP et la standardisation de nos interventions d'une part, et le déploiement de la conciliation médicamenteuse d'autre part. Cette deuxième démarche est néanmoins un processus chronophage, qui nécessite pour sa pérennisation des ressources humaines et une amélioration des systèmes d'information. Ainsi, le développement du Dossier Pharmaceutique et du système de communication sécurisée ZEPRA devrait favoriser dans l'avenir l'essor du processus de CTM, en attendant un potentiel financement des actes de pharmacie clinique comme au Canada ou aux Etats Unis.

Le Président du Jury,
(Nom + Signature)

Catherine Roulon


VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon le 22/07/16



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

Professeur Christine VINCIGUERRA



BIBLIOGRAPHIE

1. Calop J, Limat S, Fernandez C. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
2. Société Française de Pharmacie Clinique. SFPC-Les statuts. 2013. Consulté le 27/06/16. Disponible sur : <http://www.sfpc.eu/fr/la-sfpc/les-statuts.html>
3. European Society of Clinical Pharmacy JB. What is clinical pharmacy? ESCP. 2010. Consulté le 27/06/16. Disponible sur : http://www.escpweb.org/cms/Clinical_pharmacy
4. Broyart. Fiche projet international High5s. HAS. 2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201407/fiche_descriptive_projet_high5s.pdf
Consulté le 20/01/2016.
5. HAS. Staff EPP des équipes hospitalières, janvier 2007. Consulté le 02/01/2015. Disponible sur : www.has-sante.fr
6. SFPC. Référentiel de Pharmacie Hospitalière. Version 2010 p228.
7. Code de la santé publique - Article R5194. Code de la santé publique.
8. Arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R. 5203 du code de la santé publique dans les établissements mentionnés à l'article L. 577 du même code abrogé au 1 avril 1999.
9. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique.
10. 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.
11. Code de la santé publique - Article L5121-1-1. Code de la santé publique.
12. Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 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. 2013-870 sept 27, 2013.
13. OMEDIT Centre. Politique d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient. Décembre 2013.
14. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
15. Dooley MJ et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. Br J Clin Pharmacol 2004.

16. SFPC. Standardisation et valorisation activités pharmaceutiques - Interventions pharmaceutiques. <http://www.sfpc.eu/fr/pratiques-professionnelles/interventions-pharmaceutiques.html> (consulté le 3 novembre 2015) 5.
17. Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions pharmacie clinique. *J Pharm Clin* 2004; 23:141-7.
18. Décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. 2005-346 avril, 2005.
19. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments, juillet 2011. Disponible sur : www.has-sante.fr
20. Kuzzay M-P, Emonet M, Montagutelli E, Husson J-F, Harnois C. Bilan de 18 mois de validation pharmaceutique dans un centre hospitalier général de 1300 lits. *J Pharm Clin* mars 2015; 34(1):23-31.
21. Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson JL, et al. Évaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin* 2001; 20: 118-23.
22. Kausch C, Tan Sean P, Boelle P-Y, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin* 2005;24: 90-7.
23. Charpiat B, Macchi-Andanson M, Perquin S, Leboucher G, Brandon MT. Mesure de la performance d'internes en pharmacie : application à l'analyse des prescriptions et au bon usage du médicament. *J Pharm Clin* 2003; 22: 215-20.
24. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in french hospital: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1095-2003.
25. Hatoum HT, Hutchinson RA, Witte KW, Newby GP. Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: impatient care and cost reduction. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22 :252-9.
26. Jarfaut A, Clauzel-Montserrat M, Vigouroux D, Kehrli P, Gaudias J, Kempf J-F, et al. Retour d'expérience sur l'évaluation des activités de pharmacie clinique développées en chirurgie. *Ann Pharm Fr.* mars 2015; 73(2):123-32.
27. Chedru V, Juste M. Evaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. *J Pharm Clin.* 30 déc 1997; 16(4):254-8.
28. Bruce Bayley K, Savitz LA, Maddalone T, Stoner SE, Hunt JS, Wells R. Evaluation of patient care interventions and recommendations by a transitional care pharmacist. *Ther Clin Risk Manag.* août 2007; 3(4):695-703.
29. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2012; 27(1):276-92.

30. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1966; 44(3): 166-203.
31. Donabedian A. The quality of medical care. *Science*. 1978 May 26; 200(4344): 856-64.
32. Kozma CM et al. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther*. 1993 Nov-Dec; 15(6): 1121-32.
33. Doerper S, Morice S, Piney D et al. La conciliation des traitements médicamenteux: logigramme d'une démarche efficace pour prévenir ou intercepter les erreurs médicamenteuses à l'admission du patient hospitalisé. *Pharm Hosp Clin*. Septembre 2013 ; 48 (3) : 153-60.
34. SFPC. Fiche mémo : préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux. Décembre 2015.
35. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *J Assoc Med Can (CMAJ)*. 2005 Aug 30; 173(5):510-5.
36. Salanitro AH, Osborn CY, Schnipper JL, Roumie CL, Labonville S, Johnson DC, et al. Effect of patient- and medication-related factors on inpatient medication reconciliation errors. *J Gen Intern Med*. Août 2012; 27(8): 924-32.
37. Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. HAS. Septembre 2015. Site internet : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rapport_dexperimentation_sur_la_mise_en_oeuvre_conciliation_des_traitements_medicame_nieux_par_9_es.pdf (consulté le 01/06/16).
38. Allenet B, Arnaud P, Azizi Y. SFPC : Réaliser une conciliation des traitements médicamenteux à l'admission du patient hospitalisé. Site internet : <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/1476-sfpc-conciliation-fiche-methode-v-100214/0.html> (consulté le 20/01/16).
39. Dufay E et al. La conciliation des traitements médicamenteux : détecter, intercepter et corriger les erreurs médicamenteuses à l'admission des patients hospitalisés. *Risque et qualité*. 2011; 7 (2) :130-8.
40. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet 21, 2009.
41. Cubaynes MH et Noury D. Rapport de l'IGAS 2011 : Le circuit du médicament à l'hôpital. Site internet : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Circuit_du_medicament.pdf (consulté le 20/01/16).
42. Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé 2011. Référence 20. Prise en charge médicamenteuse du patient. HAS. Disponible sur : <http://www.has->

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201108/reference_20__prise__en__charge__medicamentouse_manuel_certification__v210__revise_2011.pdf. Consulté le 21/01/16.
43. Manuel de certification des établissements de santé V2014. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/manuel_v2010_janvier2014.pdf. Consulté le 21/01/16.
 44. Instruction N° DGOS/PF2/2015/65 du 9 mars 2015 relative à la mise en œuvre d'une enquête nationale sur le déploiement de la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé. DGOS. Disponible sur : http://www.snphpu.org/files/20150409_InstructionDGOSEnquetedeploiementconciliationmedicamentouseEtsdesante.pdf. Consulté le 01/06/16.
 45. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques du Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Résultats de l'Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins 2. 2009.
 46. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le guichet erreurs médicamenteuses : bilan d'activité de l'année 2009. Saint-Denis: Afssaps; 2010.
 47. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1ère édition : Société Française de Pharmacie Clinique. Disponible sur : http://www.adiph.org/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf consulté le 27 novembre 2015.
 48. Callandre M-F. Evaluation des pratiques « De la prescription à l'administration des médicaments » au CHU de Poitiers : sécurisation du circuit du médicament. 144p. Thèse : Pharmacie : Poitiers : 2006.
 49. Montana M, Villano P, Rousseau MC. Informatisation, évaluation et sécurisation du circuit du médicament. Journal de Pharmacie Clinique. 2009; 28(2):97-102.
 50. Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. Ann Pharm Fran. 2009; 67(1) :3-15.
 51. Programme national pour la sécurité des patients 2013/2017. DGOS, DGS, HAS; 2013. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/programme-national-pour-la-securite-despatients-pnsp.html>. Consulté le 20/01/2016.
 52. National Patient Safety Goals | Joint Commission. Disponible sur: http://www.jointcommission.org/assets/1/6/HAP_NPSG_Chapter_2014.pdf. Consulté le 20/01/2016.
 53. Penfornis S. Prévention des événements indésirables liés aux médicaments grâce au bilan comparatif des médicaments, aux divers points de transition du patient à l'hôpital. Lille 2; 2011.

54. Coffey M, Mack L, Streitenberger K, Bishara T, De Faveri L et al. Prevalence and Clinical Significance of Medication Discrepancies at Pediatric Hospital Admission. *Acad Pediatr.* 2009; 9 (5): 360-65.
55. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med.* 2010; 25:441-447.
56. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care.* 2006; 15(2): 122-26.
57. Salanitro AH, Osborn CY, Schnipper JL, et al. Effect of patient and medication related factors on inpatient medication reconciliation errors. *J Gen Intern Med.* 2012; 27: 924-32.
58. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 424-29.
59. Lessard S, DeYoung J, Vazzana N. Medication discrepancies affecting senior patients at hospital admission. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63:740-43.
60. Tompson AJ, Peterson GM, Jackson SL, Hughes JD, et al. utilizing community pharmacy dispensing records to disclose errors in hospital admission drug charts. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012; 50:639-46.
61. Lee YY, Kuo LN, Chiang YC, et al. Pharmacist-conducted medication reconciliation at hospital admission using information technology in Taiwan. *Int J Med Inform.* 2013; 82:522-27.
62. Quélenec B, Beretz L, Paya D, et al. Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. *Eur J Intern Med.* 2013; 24:530-35.
63. Buckley MS, Harinstein LM, Clark KB, et al. Impact of a clinical pharmacy admission medication reconciliation program on medication errors in « high-risk » patients. *Ann Pharmacother.* 2013; 47:1599-1610.
64. Vasileff HM, Whitten LE, Pink JA, Goldsworthy SJ, Angley MT. The effect on medication errors of pharmacists charting medication in an emergency department. *Pharm World Sci.* 2009; 31:373-79.
65. Grimes T, Delaney T, Duggan C, Kelly JG, Graham IM. Survey of medication documentation at hospital discharge: implications for patient safety and continuity of care. *Ir J Med Sci.* 2008; 177: 93-97.
66. Wong JD, Bajcar JM, Wong GG, et al. Medication reconciliation at hospital discharge: evaluating discrepancies. *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 1373-79.
67. Curatolo N, gutermann L, Devaquet N, Roy S, Rieutord A. Reducing medication errors at admission: 3 cycles to implement, improve and sustain medication reconciliation. *Int J Clin Pharm.* 2015 feb; 37(1): 113-20.

68. Leguelinel-Blache G, Arnaud F, Bouvet S, Dubois F, Castelli C, et al. Impact of admission medication reconciliation performed by clinical pharmacists on medication safety. *Eur J Intern Med.* 2014 nov; 25(9): 808-14.
69. HAS. Note méthodologique et de synthèse bibliographique. « Comment réduire le risque de ré-hospitalisations évitables des personnes âgées ? ». Avril 2013.
70. High 5s: Med Rec. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care: Medication Reconciliation: Getting Started Kit. 2009.
71. Climente-Marti, Monica, et al. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient medical service. *Annals of Pharmacotherapy.* 2010; 44(11): 1747-54.
72. Hellström, Lina M., et al. Errors in medication history at hospital admission: prevalence and predicting factors. *BMC pharm and toxicology.* 2012; 12(1): 9.
73. Pourrat X, Corneau H, Floch S, et al. Communication between community and hospital pharmacists: impact on medication reconciliation at admission. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35:656-63.
74. Empereur F., Gendarme S., Thilly N. Projet MED'REC (Medication Reconciliation), l'initiative High'5s. Disponible sur : <https://www.high5s.or/pub/Main/EnSavoirPlusFormationMedrecMai/2-2010-05-11LeSOPMedRecEVALOR.pptx>. Consulté le 24/02/16.
75. Baum T, Doerper S. La conciliation des traitements médicamenteux des patients hospitalisés. Comprendre, s'initier et mettre en œuvre la démarche dans un établissement de santé. Nancy; 2011.
76. Doerper S. La conciliation des traitements médicamenteux. Sécuriser le parcours de soins du patient. Congrès FNSIP-BM; 2014 juin; Paris.
77. Brulebois A. Analyse des écarts de prescriptions médicamenteuses entre domicile, admission et sortie d'hospitalisation au Centre Hospitalier de Voiron: vers la conciliation des traitements médicamenteux. Th D Pharm, Grenoble ; 2010.
78. Huynh-Lefevre L, Rouault M, Hermitte A, Quiniou M, Temporelli M, Hofmann C. Conciliation médicamenteuse à l'admission des patients: une plus value pharmaceutique. *Pharm HospClin.* Juin 2014; 49(2):163.
79. Mueller S.K, Cunningham Sponsler K, Kripalani S and Schnipper J. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2012 July 23; 172(14): 1057–1069.
80. Mergenhagen K.A, Blum S, Kugler A and al. Pharmacist- Versus Physician-Initiated Admission Medication Reconciliation: Impact on Adverse Drug Events. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012 Aug; 10(4): 242-50.

81. Rabi S.M, Padiyara R.S. Pharmacist-administered admission histories: focus on immunizations in medication reconciliation. *Ann Pharmacother.* 2008 May; 42(5): 728-9.
82. Nester T.M, Hale L.S. Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002 Nov 15; 59(22): 2221-5.
83. Bond C, Raehl C et al. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* 2007 Apr; 4(27): 481-93.
84. Bond C, Raehl C. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy.* 2006 Jun; 26(6): 735-47.
85. Bourne C, Périchou J, Brutel A, Laleuf A, Bergheau F. Comment améliorer nos pratiques d'analyse d'ordonnance? Le staff EPP pharmacie clinique. *Pharm HospClin.* Dec 2014 ; 49(4) : 293-99.
86. Mouterde AL. Optimisation d'une démarche d'analyse pharmaceutique ciblée sur des critères de risque. Th D Pharm, Lyon, 2014, 113p.
87. Code de la santé publique – Article R6113-13 – Code de la santé publique.
88. ANAES. L'audit clinique. Bases méthodologiques de l'EPP. Avril 1999. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique.pdf. Consulté le 01/06/16.
89. Thi-Ha Vo. Évaluation de l'impact potentiel des interventions pharmaceutiques : développement et validation de l'outil multidimensionnel CLEO. Thèse de doctorat en Modèles, Grenoble, 2015.
90. HAS. Fiche de Bon usage du médicament, « Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) », juillet 2013.
91. Camm John A, Lip G.Y.H, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S.H, Hindricks G, Kirchhof P. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *ESC Clinical Practice Guidelines.* *Eur Heart J.* 2012; 33:2719-2747.
92. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1; 35(37): 2541-619.
93. European Heart Rhythm Association. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working group on thrombosis. *European Heart Journal* (2014) 35, 3155-3179.

94. Maison O, Mouterde AL, Bourdelin M, Coursier S, Leroy B, Martelet S, Chatillon F, Coutet J, Pont E, Bontemps H. Mise en place de fiches standardisées d'intervention pharmaceutique : un moyen d'uniformiser les pratiques de validation. *Pharm HospClin*. Juin 2014; 49(2) : 43.
95. Recommandations Hôpitaux Universitaires de Genève : recommandations lorsque la voie veineuse est nécessaire : voie périphérique ou centrale ? Dernière version 21/01/2016. Disponible sur le site internet : <http://pharmacie.hug-ge.ch> consulté le 03/03/16.
96. Rapport ANSM Mars 2011 : "Bon usage des aminosides administrés par voie injectable gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine - Mise au point" disponible à l'adresse URL suivante : <http://ansm.sante.fr/> et consultée le 30/04/2015.
97. Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A. Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2): 977-82.
98. O'Shea S, Duffull S, Johnson DW. Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post dialysis dosing appropriate? *Semin Dial* 2009; 22(3): 225-30.
99. Colombe M. Optimisation de la conciliation des traitements médicamenteux à l'admission: pour qui, comment? Th D Pharm, Reims ; 2011.
100. Bigot A. Comment prioriser les activités de pharmacie dans les unités de soins ? Elaboration d'un outil d'aide à la décision sur une analyse globale des risques. Th D Pharm, Toulouse ; 2015.
101. Hatoum HT, Hutchinson RA, Elliott LR, Kendzierski DL. Physicians' review of significant interventions by clinical pharmacists in inpatient care. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22(12): 980-2.
102. Décret n° 2016-524 du 27 avril 2016 relatif aux groupements hospitaliers de territoire 2016 avril 27. JORF n°0101 du 29 avril 2016.
103. Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, Juste M, Conort O. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists interventions. *Pharmacy World and Sciences*. 2006 ; 28 (4): 181-88.
104. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, Roubille R, Allenet B. Assesment of clinical pharmacist' interventions in French hospitals : results of a multicenter study. *Ann Pharmacother*. 2008 ; 42 : 1095-102.
105. Agreement Canada. Accreditation Canada. Driving Quality Health Services. Consulté le 14/06/2016. Disponible sur: <http://www.accreditation.ca/>. Consulté le 20/06/16.
106. Crégut-Corbaton J. Optimisation de la conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie du patient en secteur médico-chirurgical. Th D Pharm, Dijon. 2014.
107. Blanchet M. Évaluation de l'impact clinique de la réalisation d'un bilan comparatif des médicaments au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec. *Pharmactuel*. 2010 Sep; 43(3):188-95.

108. Queuille E. Dossier pharmaceutique. Synergie médecins-pharmaciens; 2014 Juin; Bordeaux.
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EQ-DGOS.pdf>. Consulté le 10/06/16.
109. Boissinot L, Bachalat N, Perrier-Cornet DE, Leglise P, Huchon-Bécel D. Conciliation des traitements médicamenteux en gériatrie : Pertinence et faisabilité. 2014; 47(2):105-13.
110. Cater SW, Luzum M, Serra AE and al. A prospective cohort study of medication reconciliation using pharmacy technicians in the emergency department to reduce medication errors among admitted patients. *J Emerg Med*. 2015 Feb; 48(2):230-8.
111. Foltz F. Conciliation médicamenteuse : expérience pilote dans un service de médecine. Disponible sur : http://aphbfc.adiph.fr/files/2014/06/APHBFC_FLOTZ_26_06_2014.pdf. Consulté le 20/06/16.
112. Gelin C. Application de l'arrêté du 6 avril 2011 dans le service pilote de neurologie du centre hospitalier de Villefranche sur Saône afin de réduire la iatrogenie médicamenteuse. Th D Pharm, Lyon, 2015, 133p
113. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, Ndumele CD, Labonville SA and al. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(9): 1414-22.
114. Henry CH., Michel B, Paya D., Andres E., Gourieux B. Conciliation médicamenteuse de l'admission à la sortie d'hospitalisation du patient. *Rev Med Interne*. 2014 Juin ; 35(1): A157.
115. Lopez E., Ayach L., Rosant D., Roch-Torreilles I., Rambourg P. Bilan après 3 ans de conciliation médicamenteuse dans un service de médecine interne (1203 patients). Hopipharm Clermont Ferrand 2016.
116. Saint-Germain P, Ruelle M, Mary A, Sid Idris S and al. The clinical impact of treatment discrepancies recorded for 200 patients in an acute geriatric unit. *Rev Med Interne*. 2016 Mar 28
117. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Heal-Syst Pharm Ajhp Off J Am Soc Heal-Syst Pharm*. 2004 Aug 15; 61(16):1689-95.
118. Galvin M, Jago-Byrne MC, Fitzsimons M, Grimes T. Clinical pharmacist's contribution to medication reconciliation on admission to hospital in Ireland. *Int J Clin Pharm*. 2013 Feb; 35(1): 14-21.
119. Bayliff C, Ainarson T. Physician assessment of pharmacists' interventions to correct prescribing errors. *Can J Hosp*. 1990; 4:167-71.
120. Doerper S, Godet J, Alexandra JF, Allenet B et al. Development and multi-centre evaluation of a method for assessing the severity of potential harm of medication reconciliation errors at hospital admission in elderly. *Eur J Intern Med* 2015; 26:491-97.

121. Rubin EC, Pisupati R, Nerenberg SF. Utilization of Pharmacy Technicians to Increase the Accuracy of Patient Medication Histories Obtained in the Emergency Department. *Hosp Pharm.* 2016 May; 51(5): 396-404.
122. Chan C, Woo R, Seto W, Pong S, Gilhooly T, Russell J. Medication reconciliation in pediatric cardiology performed by a pharmacy technician: a prospective cohort comparison study. *Can J Hosp Pharm.* 2015 Jan-Feb; 68(1):8-15.
123. Hart C, Price C, Graziose G, Grey J. A program using pharmacy technicians to collect medication histories in the emergency department. *P T.* 2015 Jan; 40(1):56-61.
124. Ashjian E, Salamin LB, Eschenburg K, Kraft S, Mackler E. Evaluation of outpatient medication reconciliation involving student pharmacists at a comprehensive cancer center. *J Am Pharm Assoc.* 2015 Sep-Oct; 55(5): 540-5.
125. Lancaster JW, Grgurich PE. Impact of students pharmacists on the medication reconciliation process in high-risk hospitalized general medicine patients. *Am J Pharm Educ.* 2014 Mar 12; 78(2): 34.
126. Houle SK, Grindrod KA, Chatterley T, Tsuyuki RT. Paying pharmacists for patient care: a systematic review of remunerated pharmacy clinical care services. *Can Pharm J (Ott)* 2014; 147(4):209-32.
127. Keely E, Tsang C, Liddy C, Farrell B, Power B, Way C. Raison d'être et modèle de l'intégration du pharmacien dans les demandes de consultation pour patients externes. *Canadian Family Physician* February 2016 ; 62 (2) : 52-55.
128. De Oliveira DR, Brummel AR, Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Pharm* 2010; 16:185-95.
129. Kilcup M, Schultz D, Carlson J and Wilson B. Post discharge pharmacist medication reconciliation: impact on readmission rates and nancial savings. *JPhA.* 2013 Jan/Feb; 53(1): 78-84.
130. Anderegg S.V., Wilkinson S.T., Couldry R.J., Grauer D.W., Howser E. Effects of a hospital wide pharmacy practice model change on readmission and return to emergency department rates. *Am J Health Syst Pharm*, 71 (2014): 1469–79.
131. Brookes K., Scott M.G., McConnell J.B. The benefits of a hospital based community services liaison pharmacist. *Pharm World Sci*, 22 (2000): 33–38.

ANNEXES

ANNEXE 1: Fiche d'Intervention Pharmaceutique de la SFPC

 Date / /	 N° Fiche	 N° Centre
Identité patient		
Nom : <input type="text"/>		
Prénom : <input type="text"/>		
Age : ans / Poids : Kg		
Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		
1-Problème (1 choix)		
1 <input type="checkbox"/> Non conformité aux référentiels / contre-indication		
2 <input type="checkbox"/> Indication non traitée		
3 <input type="checkbox"/> Sous-dosage		
4 <input type="checkbox"/> Surdosage		
5 <input type="checkbox"/> Médicament non indiqué		
6 <input type="checkbox"/> Interaction		
<input type="radio"/> A prendre en compte		
<input type="radio"/> Précaution d'emploi		
<input type="radio"/> Association déconseillée		
<input type="radio"/> Association contre-indiquée		
<input type="radio"/> Publiée (= hors GTIAM de l'Assaps)		
7 <input type="checkbox"/> Effet indésirable		
8 <input type="checkbox"/> Voie/administration inappropriée		
9 <input type="checkbox"/> Traitement non reçu		
10 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre		
2-Intervention (1 choix)		
1 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle)		
2 <input type="checkbox"/> Arrêt		
3 <input type="checkbox"/> Substitution/Echange		
4 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration		
5 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique		
6 <input type="checkbox"/> Optimisation modalités d'administration		
7 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique		
Service d'hospitalisation		
<input type="checkbox"/> Psychiatrie		
<input type="checkbox"/> Séjour Court (MCO)		
<input type="checkbox"/> Séjour Long		
<input type="checkbox"/> Soins de Suite et Réadaptation		
DCI Médicament :		
3-Famille médicament (ATC)		
<input type="checkbox"/> A Voie digestives /Métabolisme		
<input type="checkbox"/> B Sang /Organes hématopoïétiques		
<input type="checkbox"/> C Système cardiovasculaire		
<input type="checkbox"/> D Médicaments dermatologiques		
<input type="checkbox"/> G Système génito-urinaire/Hormones Sex.		
<input type="checkbox"/> H Hormones systémiques		
<input type="checkbox"/> J Anti-infectieux systémiques		
<input type="checkbox"/> L Antinéoplasiques/Immunomodulateurs		
<input type="checkbox"/> M Muscle et squelette		
<input type="checkbox"/> N Système nerveux		
<input type="checkbox"/> P Antiparasitaires, insecticides		
<input type="checkbox"/> R Système respiratoire		
<input type="checkbox"/> S Organes sensoriels		
<input type="checkbox"/> V Divers		
4-Devenir de l'intervention		
<input type="checkbox"/> Acceptée		
<input type="checkbox"/> Non acceptée		
<input type="checkbox"/> Non renseigné		
Détails ⇒ S'il y a lieu, préciser : dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; éléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoires) ; décrire précisément l'intervention pharmaceutique.		
Contextes		
Problème		
Intervention		

ANNEXE 2 : Tableau IV : Extraction CristalLink® sur les interventions pharmaceutiques réalisées sur l'année 2014.

	Interventions pharmaceutiques	Acceptées (global)	Délai Acceptation (global)	Non Transmises Informatique	Transmises Informatique	Acceptées	Délai Acceptation	Refusées	Délai Refus	Non Enregistrées
Total des r/qpb	100% (3807)	65% (2493)	8,9 jours	1% (27)	99% (3780)	65% (2466)	9 jours	17% (628)	17,4	18% (686)
1 - non-conformité aux référentiels et contre-indication (tout type)	0,13% (5)	40% (2)	121,9 jours	0% (0)	100% (5)	40% (2)	121,9 jours	20% (1)	0,9 jours	40% (2)
1.1 - non conformité au livret	17,07% (650)	77% (503)	11,8 jours	0% (1)	100% (649)	77% (502)	11,8 jours	7% (43)	26,9 jours	16% (104)
1.2 - non conformité aux consensus	4,96% (189)	58% (110)	2,3 jours	1% (2)	99% (187)	58% (108)	2,3 jours	21% (39)	11,7 jours	21% (40)
1.3 - contre-indication	4,05% (154)	61% (94)	16,5 jours	0% (0)	100% (154)	61% (94)	16,5 jours	23% (35)	2,4 jours	16% (25)
2 - indication non traitée (tout type)	0,13% (5)	100% (5)	0,3 jours	0% (0)	100% (5)	100% (5)	0,3 jours	0% (0)		0% (0)
2.1 - absence thérapeutique pour indication médicale valide	0,55% (21)	71% (15)	5,1 jours	0% (0)	100% (21)	71% (15)	5,1 jours	19% (4)	0,6 jours	10% (2)
2.2 - médicament non prescrit après transfert	0,05% (2)	50% (1)	0,7 jours	0% (0)	100% (2)	50% (1)	0,7 jours	50% (1)	0 jours	0% (0)
2.3 - absence de prophylaxie ou prémédication	0,47% (18)	78% (14)	3,6 jours	0% (0)	100% (18)	78% (14)	3,6 jours	17% (3)	4,6 jours	6% (1)
2.4 - médicament synergique ou correcteur à associer	3,13% (119)	52% (62)	3,3 jours	2% (2)	98% (117)	51% (60)	3,4 jours	27% (32)	2,1 jours	21% (25)
3 - sous-dosage (tout type)	0,18% (7)	29% (2)	1,5 jours	14% (1)	86% (6)	17% (1)	3,1 jours	50% (3)	0,6 jours	33% (2)
3.1 - posologie infra-thérapeutique	5,17% (197)	66% (130)	2,2 jours	1% (2)	99% (195)	66% (128)	2,3 jours	17% (34)	37,8 jours	17% (33)
3.2 - durée de traitement anormalement raccourcie	0,18% (7)	29% (2)	3,5 jours	0% (0)	100% (7)	29% (2)	3,5 jours	0% (0)		71% (5)
4 - surdosage (tout type)	1,16% (44)	66% (29)	26,4 jours	0% (0)	100% (44)	66% (29)	26,4 jours	20% (9)	2 jours	14% (6)
4.1 - posologie supra-thérapeutique	20,2% (769)	63% (484)	7,5 jours	0% (2)	100% (767)	63% (482)	7,5 jours	19% (147)	13,8 jours	18% (138)
4.2 - même principe actif prescrit plusieurs fois	1,79% (68)	53% (36)	28,6 jours	3% (2)	97% (66)	52% (34)	30,2 jours	6% (4)	0,9 jours	42% (28)
5 - médicament non indiqué (tout type)	0,24% (9)	56% (5)	0,4 jours	0% (0)	100% (9)	56% (5)	0,4 jours	11% (1)	1,2 jours	33% (3)
5.1 - médicament prescrit sans indication justifiée	0,97% (37)	59% (22)	4,7 jours	0% (0)	100% (37)	59% (22)	4,7 jours	22% (8)	4,8 jours	19% (7)
5.2 - médicament prescrit sur une durée trop longue sans risque de	3,39% (129)	64% (82)	5,6 jours	0% (0)	100% (129)	64% (82)	5,6 jours	13% (17)	7,7 jours	23% (30)
5.3 - redondance pharmacologique (2 PA différents de même classe)	1,55% (59)	54% (32)	4,4 jours	0% (0)	100% (59)	54% (32)	4,4 jours	24% (14)	47,3 jours	22% (13)
6 - interaction médicamenteuse (tout type)	0,29% (11)	91% (10)	1,3 jours	9% (1)	91% (10)	90% (9)	1,4 jours	10% (1)	4,9 jours	0% (0)
6.1 - à prendre en compte	0,53% (20)	80% (16)	2,3 jours	0% (0)	100% (20)	80% (16)	2,3 jours	5% (1)	2 jours	15% (3)
6.2 - précaution d'emploi	2,99% (114)	72% (82)	3,8 jours	4% (4)	96% (110)	71% (78)	4 jours	17% (19)	11,8 jours	12% (13)
6.3 - association déconseillée	2,63% (100)	55% (55)	29,8 jours	1% (1)	99% (99)	55% (54)	30,2 jours	21% (21)	10,6 jours	24% (24)
6.4 - contre-indication	3,55% (135)	59% (80)	4,2 jours	3% (4)	97% (131)	58% (76)	4,4 jours	20% (26)	10,4 jours	22% (29)
7 - effet indésirable	1,13% (43)	67% (29)	1,9 jours	2% (1)	98% (42)	67% (28)	2 jours	24% (10)	1,6 jours	10% (4)
8 - voie et/ou administration inappropriée (tout type)	0,24% (9)	33% (3)	0,3 jours	0% (0)	100% (9)	33% (3)	0,3 jours	56% (5)	12,2 jours	11% (1)
8.1 - autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité	1% (38)	61% (23)	2,6 jours	0% (0)	100% (38)	61% (23)	2,6 jours	24% (9)	3,2 jours	16% (6)
8.2 - méthode d'administration non adéquate	1,18% (45)	64% (29)	1,2 jours	4% (2)	96% (43)	63% (27)	1,3 jours	16% (7)	0,5 jours	21% (9)
8.3 - mauvais choix de galénique	3,02% (115)	70% (80)	5 jours	0% (0)	100% (115)	70% (80)	5 jours	15% (17)	27,2 jours	16% (18)
8.4 - libellé incomplet	1,47% (56)	68% (38)	3,9 jours	0% (0)	100% (56)	68% (38)	3,9 jours	14% (8)	2,4 jours	18% (10)
8.5 - plan de prise non optimal	4,89% (186)	65% (121)	6,6 jours	1% (1)	99% (185)	65% (120)	6,6 jours	16% (30)	7,5 jours	19% (35)
9 - traitement non reçu (tout type)	0,08% (3)	67% (2)	0,4 jours	0% (0)	100% (3)	67% (2)	0,4 jours	33% (1)	0,8 jours	0% (0)
9.2 - problème d'observance	0,11% (4)	75% (3)	2,1 jours	0% (0)	100% (4)	75% (3)	2,1 jours	25% (1)	2 jours	0% (0)
10 - monitoring à suivre	11,53% (439)	67% (292)	12,7 jours	0% (1)	100% (438)	66% (291)	12,7 jours	18% (77)	45 jours	16% (70)

ANNEXE 3 : Tableau V : Exemple de répartition de la validation d'ordonnance sur l'HNO Villefranche sur Saône en fonction du pharmacien et du jour de validation prévu.

	Alix court séjour	Alix SSR 1 + SSR 2	Alix SSR polyvalent + Alix UCC	Alix EHPAD	UCSA	CBU-ATB réservé	Macrolides	Médicaments à risque
Pharmacien ETP 1		lundi						
Pharmacien ETP 2	mardi				mercredi	jeudi		
Pharmacien ETP 3		mardi	mercredi		jeudi	vendredi		
Pharmacien T Partiel 1		jeudi	vendredi	mardi	lundi	mercredi		
Pharmacien T Partiel 2		mercredi		jeudi	mardi	lundi		
Interne 1		vendredi				mardi	lundi	mercredi
Interne 2					vendredi			lundi
Externes								mardi/jeudi/vendredi
Périodicité	1 fois par semaine	tous les jours	2 fois par semaine	2 fois par semaine	tous les jours	tous les jours	1 fois par sem	tous les jours

ANNEXE 4 : GRILLE D'AUDIT EPP PERTINENCE DES IP

EPP pertinence des Interventions Pharmaceutiques			
PARTIE 1 : Pré sélection d'une Intervention Pharmaceutique			
IP choisie (formulation exacte)		Pharmacien responsable	
Classe ATC médicament		Type d'IP	
Médicament		Optimisation proposée	
PARTIE 2 : Evaluation de l'Intervention Pharmaceutique			
N°	Critères à évaluer	Cotation	
Pertinence Clinique			
1	Références bibliographiques	Sources bibliographiques citées	oui non
2		Qualité des ressources bibliographiques	oui non
3		Qualité rédactionnelle et argumentation	oui non
4		Présentation d'un cas similaire en réunion de pharmacie clinique	oui non
5		Utilisation d'une FIP	oui non
6		Etude de la balance bénéfice risque	oui non
7		Proposition d'une stratégie à suivre	oui non
8		Modalités de transmission de l'IP	informatique téléphone en direct
Pertinence économique			
9	Evaluation économique	Evaluation de l'impact économique	oui non
10		IP permettant de diminuer le risque iatrogénique	oui non
Aspect personnel			
11	Facteurs environnementaux	Service validé habituellement par le pharmacien	oui non
12		Niveau d'analyse de la SFPC	1 2 3
13		Présence du pharmacien dans le service	oui non
14		Consultation d'un confrère pour avis sur l'IP	oui non

ANNEXE 5 : PRESENTATION DES IP ANALYSEES PENDANT LE STAFF EPP DU

09/04/2015

IP	SANDRA COURSIER									
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
1	04/03/2014	Masculin	25/04/1922	UPUG	AMOX/AC.CLAV 1G/125MG AD SANDOZ	J01CR02	posologie supra-thérapeutique	creat=149, clairance estimée à 25 ml/min ; pour une clairance inférieure à 30 ml/min, la posologie d'Augmentin adaptée est de 1g matin et soir, merci SC	Optimisation des modalités d'administration	04/03/2014 16:03:09
2	04/08/2014	Masculin	29/04/2014	PED HOSPIT NOURRISSONS	AMIKACINE MERCK 250MG PDR ET SOL INJ	J01GB06	monitorage à suivre	Bonjour- Pour les nourrissons il est recommandé de suivre le taux sérique des aminosides, cordialement AS	Suivi thérapeutique	04/08/2014 12:30:57
3	26/03/2014	Feminin	27/12/1931	PNEUMO HOSPIT	LEVOFLOXACINE 500MG CPR ACCORD	J01MA12	non conformité aux consensus	Confirmation de l'ajout du tavanic à la rocephine ? et de la posologie ? creat=79, clairance cockroft estimée à 45ml/min donc adaptation posologique à 500mg/j, merci SC	Adaptation posologique	27/03/2014 09:15:34
	MELANIE PAGANI									
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
4	22/01/2015	Masculin	05/09/1929	MEDECINE INTERNE	AMOX/AC.CLAV 1G/125MG AD SANDOZ	J01CR02	non conformité aux consensus	Bonjour, la fonction rénale de monsieur RIGOLET ne s'améliorant pas dfg à 23ml/min ce jour, il convient d'adapter la posologie d'AUGMENTIN, sur le site GPR il est proposé de mettre 500 mg toutes les 8 à 12h. Ce qui fait au maximum 1.5 gramme d'amoxicilline par jour. Merci, mp	Adaptation posologique	23/01/2015 12:17:39
5	18/02/2015	Masculin	08/07/1946	CHIR VISC HOSPIT	AMOX/AC CLAV ADULTE 1G/200MG INJ IV PANPHARMA	J01CR02	non conformité aux consensus	Bonjour, pour le traitement des appendicites gangréneuses, la posologie d'AUGMENTIN préconisée; dans le livret des antibiotiques par Dr G.David est de 80mg/kg/j en 3 fois ce qui fait pour ce patient 6g/jour. Merci, mp	Adaptation posologique	22/02/2015 12:37:36
6	20/06/2014	Feminin	01/11/1923	EHPAD ALIX 4ème étage	FURADANTINE 50MG GELULE	J01XE01	contre-indication	Bonjour attention la furadantine est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance à la créatinine < 60mL/min (ici 49). De plus la durée optimale de traitement recommandée est de 5 à 7 jours Cordialement AS	Substitution/Echange	23/06/2014 16:15:39

HERVE BONTEMPS										
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
7	07/03/2014	Feminin	30/10/1937	ALIX SSR2	OFLOXACINE 200MG CPR ARROW	J01MA01	posologie infra- thérapeutique	La clairance est stable autour de 60 ml/min, Augmentation à 200 mgx 2 ?	Adaptation posologique	07/03/2014 18:33:35
8	20/08/2014	Masculin	13/12/1942	PNEUMO HOSPIT	CIPROFLOXACINE 400MG/200ML INJ MYL	J01MA02	posologie infra- thérapeutique	La posologie recommandée dans les prostatites est 400mg de ciprofloxacine IV toutes les 12h. FR	Adaptation posologique	20/08/2014 17:08:09
FABIENNE CHATILLON										
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
9	13/05/2014	Feminin	08/06/1925	EHPAD ALIX 3ème étage	OFLOXACINE 200MG CPR ARROW	J01MA01	non conformité aux consensus	Vu résultat antibiogramme, confirmation ofloxacine? vu résistance, merci de revoir avec l'antibiogramme	Substitution/Ec hange	14/05/2014 08:59:07
10	24/06/2014	Feminin	29/08/1929	ALIX SSR GERIATRIQUE	TRIFLUCAN 50MG GELULE	J02AC01	posologie supra- thérapeutique	Avec clairance entre 10 et 50ml/min : poso à 50mg tous les 2 jours, merci d'adapter la dose prescrite, fc	Adaptation posologique	25/06/2014 14:19:22
11	11/07/2014	Feminin	06/05/1928	ALIX SSR GERIATRIQUE	CLAMOXYL 500MG GELULE	J01CA04	monitorage à suivre	attention avec association zyloric à clamoxyl aug risque reaction cut	Suivi thérapeutique	12/07/2014 09:27:43
MAGALI BOURDELIN										
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
12	18/11/2014	Masculin	01/02/1919	MEDECINE GERIATRIQUE	OFLOXACINE 200MG CPR ARROW	J01MA01	absence thérapeutique pour indication médicale valide	Dans le DMC en date du 17/11, il est mentionné; poursuite de la double ATBthérapie par rocépine-ofloset, or il n'apparaît en prescription qu'Ofloset (à noter dernière prise d'Augmentin retrouvée dimanche 16/11) : est-ce souhaité? Merci de revoir la prise en charge souhaitée, mb	Ajout (prescription nouvelle)	18/11/2014 14:44:21
13	24/06/2014	Feminin	07/03/1957	HOSPIT RHUMATO	TARGOCID 400MG/3,2ML PDR ET SOL INJ	J01XA02	monitorage à suivre	Bonjour - Prescrire un taux résiduel de teicoplanine à J5 pour réévaluer l'efficacité thérapeutique? Merci	Ajout (prescription nouvelle)	24/06/2014 17:21:54
14	09/09/2014	Masculin	13/09/1937	PNEUMO HOSPIT	INVANZ 1G PDR INJ	J01DH03	monitorage à suivre	Bonjour- Pour info Pseudomonas aeruginosa est usuellement résistant à l'INVANZ tandis que sensible à TIENAM si vous souhaitiez une antibiothérapie active sur BLSE+Pseudo aeruginosa en association à Ciflox. Cordialement AS	Suivi thérapeutique	09/09/2014 16:38:55

AUDE CAPELLE										
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
15	04/02/2015	Masculin	30/04/1932	NEURO HOSPIT	OFLOXACINE 200MG CPR ARROW	J01MA01	non-conformité aux référentiels et contre- indication (tout type)	Bonjour, Infection urinaire chez l'homme(Livret ATB) sans facteur de risque : Céfotaxime 1g/8h et désescalade possible / Oflozet en fonction de l'ATBgramme ECBU? A discuter, Suspendre Ofloxacin en attente des résultats microbio ? aide	Substitution/Ec hange	05/02/2015 11:47:16
16	12/12/2014	Feminin	01/11/1966	PNEUMO HOSPIT	PIPERACILLINE/TAZOB ACTAM 4G/500MG INJ MCK	J01CR05	sous-dosage (tout type)	Bonjour, Gary book propose pour aplasie fébrile a haut risque sans signes de gravité; ; pipé/tazo 4g/6h + OK fonction rénale (DFG 56 mL/min, d'après GPR-ICAR)?, Possible augmentation posologie ? aide	Adaptation posologique	12/12/2014 17:45:31
17	22/07/2014	Masculin	12/07/1989	PNEUMO HOSPIT	CEFTRIAXONE 1G PDR INJ PANPHARMA	J01DD04	posologie supra- thérapeutique	Bonjour - Etait-ce bien CEFTRIAXONE de vouloir et non CEFEPIME ? car selon RCP Ceftriaxone poso = 1 g par jour en une seule injection pouvant être porté à 2 g/jour en 1 seule injection, selon la sévérité de l'infection et le poids du patient. Mais jms vu ceftriaxone 4g par jour, ni en 2 prises? AS	Adaptation posologique	23/07/2014 09:23:02
SEVERINE MARTELET										
	Date de l'IP	Sexe	DDN	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
18	01/04/2014	Feminin	17/03/1924	RHUMATO HOSPIT	CLAMOXYL 500MG/5ML IV IM PDR ET SOL INJ	J01CA04	posologie supra- thérapeutique	Cl=8ml/min: la posologie maximale recommandée est de 3g/j	Adaptation posologique	02/04/2014 10:28:17
19	03/03/2014	Feminin	11/10/1934	MEDECINE INTERNE	PIPERACILLINE/TAZOB ACTAM 4G/500MG INJ MCK	J01CR05	posologie supra- thérapeutique	En cas d'insuffisance rénale, la posologie recommandée est de 4g toutes les 8h	Adaptation posologique	14/03/2014 15:57:50
20	17/10/2014	Masculin	29/04/1977	U.C.S.A	NORVIR 100MG CPR	J05AE03	monitorage à suivre	Bonjour- Il me semblait que NORVIR était utilisé; désormais uniquement à des fins de booster lors des prises d'inhibiteur de protéase(ici PREZISTA). Ainsi j'aurai pensé; que la posologie de NORVIR serait uniquement de 1 cp au même moment que le cp de Prezista soit 1 cp le soir? cordialement as	Adaptation posologique	22/11/2014 09:51:07

ANNEXE 6 : PRESENTATION DES IP ANALYSEES PENDANT LE STAFF EPP DU

05/04/2016

IP	BENALLOU SABRINA											
	Date de l'IP	Heure	Sexe	DDN	UF	Services	Molécule	Classe ATC	Type d'IP	Intervention pharmaceutique	Optimisation proposée	Date du refus
1	06/11/2015	16:30:31	M	25/09/1938	0 320	PNEUMO HOSPITALISATION	INNOHEP 14000UI AXa/0,7ML SOL INJ	B01AB10	posologie infra-thérapeutique	Innohep ici à 14000 UI 0.6 mL (= 12000 UI). Patient à 84kg, besoin de 14700 UI. Augmentation de la dose d'Innohep à 0.7 mL.	Adaptation posologique	10/11/2015 12:11:15
2	21/12/2015	12:42:46	M	16/02/1950	0 510	CHIR VISCERALE HOSPITALISATION	XARELTO 20MG CPR	B01AF01	posologie supra-thérapeutique	Patient en insuffisance rénale. Clairance à 24mL/min ce jour. Nécessité d'une adaptation du xarelto à 15mg/j. Merci	Adaptation posologique	21/12/2015 15:54:57
BONTEMPS HERVE												
3	21/08/2015	15:42:11	M	09/08/1941	0 350	CARDIO HOSP SEMAINE	ELIQUIS 5MG CPR	B01AF02	association déconseillée	L'association phénobarbital -AOD est déconseillée. Le phénobarbital peut entraîner une diminution d'environ 50 % de l'exposition à l'apixaban et donc entraîner une perte d'efficacité importante de l'ELIQUIS, Dosage des taux plasmatiques de l'apixaban ou changement par AVK (l'INR permet de manager l'interaction médicamenteuse)	Suivi thérapeutique	22/08/2015
4	06/08/2015	19:11:22	M	30/05/1932	0 660	MED INTERNE ET MAL INFECT	PREVISCAN 20MG CPR	B01AA12	précaution d'emploi	inr=1,1 le 05-08-2015, il est probable que l'induction enzymatique liée au 400 mg de cabamazépine augmente fortement la dégradation de l'AVK et que la dose soit insuffisante malgré l'insuffisance rénale	Adaptation posologique	07/08/2015
BOURDELIN MAGALI												
5	16/02/2015	17:43:29	F	29/11/1930	0 652	ALIX SSR GERIATRIQUE 2	COUMADINE 2MG CPR	B01AA03	contre-indication	Instauration Coumadine le 16/01, or Fragmine 5000 et Aspebic 250 prescrit par ailleurs. Merci de réévaluer le traitement. Suspension à prévoir dans les suites, mb	Arrêt	17/02/2015
6	23/04/2015	23:10:03	M	03/11/1940	0 370	CARDIO HOSPITALISATION	XARELTO 15MG CPR	B01AF01	non conformité aux consensus	Pour les patients avec 2 anti-agrégants plaquettaires, les recommandations privilégient l'utilisation d'un AVK plutôt que d'un AOD. Dans ce contexte est-il possible d'envisager un switch vers un AVK? Merci, mb	Substitution/Echange	24/04/2015
FABIENNE CHATILLON												
7	07/04/2015	16:33:21	F	09/05/1923	0 670	MEDECINE GERIATRIQUE	COUMADINE 2MG CPR	B01AA03	posologie supra-thérapeutique	vu inr=3.2 , confirmation prise de ce soir?	Adaptation posologique	07/04/2015 16:50:55
8	09/04/2015	16:40:05	M	01/01/1957	0 310	GASTRO-ENTEROLOGIE HOSPIT	OSMOTAN G5% 1000ML FL INJ	B05BB02	posologie supra-thérapeutique	vu k=4.9 confirmation osmotan?	Substitution/Echange	09/04/2015
COURSIER SANDRA												
9	07/04/2015	14:08:29	M	23/12/1928	0 681	UNITE POST URGENCES	PRADAXA 110MG GELULE	B01AE07	non-conformité aux consensus	Confirmation du choix des AOD chez ce patient aux ATCD de méléna et présentant une oesophagite (situations non recommandées pour l'utilisation des AOD) ?	Substitution/Echange	20/05/2015
10	29/04/2015	17:05:16	F	29/12/1965	0 620	GYNECO-CHIR HOSPITALISATI	XARELTO 20MG CPR	B01AF01	posologie supra-thérapeutique	Confirmation de la posologie de xarelto ? Dans le cadre de la prise en charge curative d'une EP, la posologie usuelle est de 15mg matin et soir 2 fois par jour pendant 21j puis 20mg une fois par jour. Le schéma à 20mg par jour 2 fois par jour n'existe avec aucune indication du xarelto, merci de revoir la posologie sc	Adaptation posologique	30/04/2015
DUBROMEL AMELIE												
11	09/11/2015	17:31:36	M	07/10/1942	0 370	CARDIO HOSPITALISATION	PRADAXA 110MG GELULE	B01AE07	non conformité aux consensus	Selon les consensus, il est recommandé de préférer l'utilisation d'un AVK en association à une double anti-agrégation plaquettaire. Une réévaluation de la prescription peut être envisagée.AD	Substitution/Echange	10/11/2015
12	20/07/2015	14:33:27	M	10/02/1943	0 513	CHIR VASCULAIRE HOSPIT	CALCIPARINE 5000UI/0,2ML SOL INJ S	B01AB01	posologie supra-thérapeutique	La posologie recommandée de calciparine en traitement préventif est 5000 UI 2 fois/jour soit 0,2ml 2 fois/jour	Adaptation posologique	21/07/2015

PAGANI MELANIE												
13	20/04/2015	11:24:53	M	28/06/1926	0 660	MEDECINE INTERNE ET MAL INFECTIEUSES	COUMADINE 2MG CPR	B01AA03	posologie supra-thérapeutique	INR=7.3 le 19/04 : diminution de posologie par Dr Brantus de 1.75 à 1.5cp, ce jour INR=5.6 saut d'une prise de COUMADINE?	Arrêt	22/04/2015
14	07/04/2015	15:01:33	F	26/08/1936	0 660	MEDECINE INTERNE ET MAL INFECTIEUSES	PREVISCAN 20MG CPR	B01AA12	absence thérapeutique pour indication médicale valide	Bonjour, le PREVISCAN est arrêté depuis le 03/04 aucune autre anticoagulation préventive n'a été mise en place dans le cadre de la préévention de son ACFA, prescription de CALCIPARINE	Ajout	08/04/2015
WINTERGEST DELPHINE												
15	04/12/2015	17:14:13	F	20/08/1985	0 615	PATHO. GROSSESSE HOSP	ARIXTRA 2,5MG/0,5ML SOL INJ	B01AX05	non conformité aux consensus	L'arixtra s'administre 1 fois par jour normalement. Il existe de l'arixtra 5mg au livret si besoin	Adaptation posologique	05/12/2015
16	11/12/2015	14:22:05	M	30/01/1940	0 370	CARDIO HOSPITALISATION	ELIQUIS 5MG CPR	B01AF02	posologie infra-thérapeutique	Creat=125 et Cockcroft=53 le 10/12. Il est recommandée d'adapter la posologie qd creat >133 ou cock<29mL/min, Est-il possible de repasser à 5mg 2x/j. Merci. Dw	Adaptation posologique	14/12/2015
BASTIEN BERTHAUD												
17	20/01/2015	17:44:45	M	31/12/1945	0 370	CARDIO HOSPITALISATION	PRADAXA 110MG GELULE	B01AE07	non conformité aux consensus	Bonjour, patient âgé de 70 ans avec une clairance à 90 ml/mn : la posologie recommandée de pradaxa pour ACFA est de 150 mg 2 fois/jour.	Adaptation posologique	21/01/2015
18	13/07/2015	17:13:15	M	04/08/1933	0 654	ALIX SSR POLYVALENT	VITAMINE K1 ROCHE 10MG/1ML SOL	B02BA01	posologie supra-thérapeutique	Selon les recommandations de l'HAS, lorsque l'INR est compris entre 6 et 10, il faut arrêter le traitement AVK et administrer 1 à 2 mg de vitamine K.	Adaptation posologique	13/07/2015
MARTELET SEVERINE												
19	17/09/2015	12:16:42	F	22/11/1955	0 330	HOSPITALISATION RHUMATOLO	CERNEVIT PDR INJ	B05XC	médicament synergique ou correcteur à associer	L'hypokaliémie persiste malgré la supplémentation en potassium or il existe une hypomagnésémie qui peut majorer l'hypokaliémie. L'ajout de 3 ampoules de Magnesium dans la perfusion peut aider à corriger la kaliémie	Ajout	19/09/2015
20	07/10/2015	15:17:10	M	09/12/1929	0 653	ALIX UCC	PLAVIX 75MG CPR	B01AC04	non conformité aux consensus	D'après les recommandations, la double antiagrégation devrait théoriquement être maintenue maximum un an après le SCA, or l'IDM stenté a eu lieu en juin 2013 & à priori.	Optimisation des modalités d'administration	07/10/2015

ANNEXE 7 : FIP AMOXICILLINE +/- ACIDE CLAVULANIQUE

Adaptation posologique de l'AUGMENTINE® proposée en fonction de la voie d'administration :

Voie d'administration	DFG ≥ 30 ml/min	30 > DFG > 10 ml/min	DFG < 10 ml/min et/ou patient hémodialysé
Voie orale : Amoxicilline + Acide clavulanique	1 g + 125 mg toutes les 8h	500 mg + 62,5mg toutes les 8 à 12h	500 à 750 mg + 62,5 à 93,75 mg toutes les 24h
Voie intra veineuse : Amoxicilline + Acide clavulanique	2 à 12 g / 24h toutes les 8h	1 à 6 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 3 g / 24h toutes les 24h

⇒ Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse. (Coefficient d'extraction : 47% pour amoxicilline et 34% pour acide clavulanique).

Références bibliographiques

- Verder MC, Tribou C, Bentouf-Kerner D. Assessment of interindividual variability of plasma concentrations after administration of high doses of intravenous amoxicillin or cefazolin in critically ill patients. J Chemother. 2011; 23(2): 177-81.
- Uronova LL, Jr, Savin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antimicrobial agents in renal failure. Infect Dis Clin North Am. 2008; 23 : 699-924.
- Kovacs S, Louny-Vacher V, Deray G. Les Antibiotiques & Antifongiques. 3ème édition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médications International. Paris, 2008.
- Bourquin V. Douze des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique. Revue médicale Suisse 2007; vol. 3, n°128: 447-53.
- Horner PJ, Frey PJ, Desobry C, Murray AT, Reubi JC. Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 29(4): 814-9.
- Slaughter RL, Kohl R, Bress C. Effects of hemodialysis on the pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid combination. Ther Drug Monit. 1984; 6(4): 424-7.
- Devine EE, Boun R, Holton R, Reubi JC. Desobry C. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid in hemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin. J Clin Pharmacol. 1982; 26: 383-390.
- Humbert G, Ezyer D, A. Filastre J.P, Lancy A. Pharmacokinetics of amoxicillin : dosage nomogram for patients with impaired renal function. Antimicrob Agents Chemother. 1979; 13(1): 28-33.
- GRF-CAR : Online version www.grfcar.com dernière mise à jour novembre 2014 consulté le 13/04/2015.
- Amoxicilline. Trébiq 2015. Online version <http://www.trébiq.be/2015> consulté le 31/03/2015.

Rédigé par : Mélanie PAGANI (interne)
Validé par : G.David, T.Chroboczek (infectiologues)

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – AMOXICILLINE +/- ACIDE CLAVULANIQUE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		
Pour application : pharmacie		Avril 2015

Pharmacologie – Mécanisme

L'amoxicilline est un antibiotique temps-dépendant de la famille des bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T>CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.

Demi-vie plasmatique :

- chez le sujet avec une fonction rénale normale : **1 heure** en moyenne,
- chez le sujet anurique : **16 heures**,
- chez le sujet hémodialysé : **3-6 heures**.

Métabolisme : L'amoxicilline est en partie transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque correspondant.

Excrétion : la partie absorbée est excrétée sous forme active :

- par voie rénale : 70 à 80% en 6 heures
- par voie hépatique : 5 à 10%

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Métabolisme : L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Excrétion : Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est d'environ 30% pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. La majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de l'amoxicilline chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 30 ml/min.

⇒ Dans tous les cas et quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une **dose de charge de 1000 mg** sera administrée excepté chez le patient traité par dialyse péritonéale pour lequel la dose de charge ne sera pas utilisée.

Adaptation posologique de l'amoxicilline proposée en fonction de 6 grandes indications :

Indications	DFG ≥ 30 ml/min	30 > DFG > 10 ml/min	DFG < 10 ml/min et/ou patient hémodialysé
Angine	500 à 1000 mg / 12h	500 mg / 12h	500 mg / 24h
Pneumopathie	1 g / 8h 4 à 6 g / 24h	500 mg / 8h 2 à 3 g / 24h	750 mg / 24h 1 à 1,5 g / 24h
Lyme	1 g / 12h	500 mg / 24h	500 mg / 24h
Eradication d'H.pylori	2 à 6 g / 24h toutes les 8h	1 à 3 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 1,5 g / 24h toutes les 24h
Infection sévère voie orale	2 à 12 g / 24h toutes les 8h	1 à 6 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 3 g / 24h toutes les 24h
Infection sévère voie IV	2 à 12 g / 24h toutes les 8h	1 à 6 g / 24h toutes les 8 à 12h	500 mg à 3 g / 24h toutes les 24h

Rédigé par : Mélanie PAGANI (interne)
Validé par : G.David, T.Chroboczek (infectiologues)

ANNEXE 8 : FIP VANCOMYCINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP –VANCOMYCINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Janv 2016
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La vancomycine est un antibiotique bactéricide de la famille des glycopeptides.

- Demi-vie plasmatique : 6 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale.
- Biotransformation : La vancomycine n'est pas métabolisée.
- Excrétion : La vancomycine est éliminée sous forme active : par voie rénale essentiellement (75% en 24h)

Intervention pharmaceutique – Optimisation

- ⇒ Se reporter au Livret des antibiotiques pour les posologies de vancomycine.
- ⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de vancomycine chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

Remarque : le DFG est estimé selon la formule CKD-EPI ou MDRD.

	Administration continue (PSE)	Administration discontinue
DFG > 60ml/min	PSE continu de préférence Dose de charge= 20mg/kg puis 30mg/kg par 24h	A réserver au patient avec voie unique Dose de charge= 20mg/kg puis 15mg/kg par 12h
60 > DFG > 45 ml/min	Taux plateau cible = 20-30mg/l Dose de charge=20mg/kg puis 20mg/kg par 24h	Taux résiduel à H24 = 15-20mg/l Dose de charge = 20mg/kg puis 10mg/kg par 12h
45 > DFG > 30 ml/min	—	Taux résiduel à H24 = 15-20mg/l Dose de charge=20mg/kg puis 15mg/kg par 24h (1g sur 4h max. Si dose>1g, administrer sur 2h)
30 > DFG > 10 ml/min	Proposer un autre antibiotique anti staphylococcique ⇒ demander un avis infectio	Taux résiduel à H24 = 15-20mg/l
Hémodialyse	—	Dose de charge=20mg/kg puis 15mg/kg après chaque séance (1g sur 4h max. Si dose>1g, administrer sur 2h) Taux résiduel avant chaque dialyse = 15-20mg/l

La vancomycine est dialysable (coefficient d'extraction : 39-55%).

Rédigé par : Melanie PAGANI (interne en pharmacie)

Validé par : G.David et T.Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J.Bouhaddouch (Réanimator), C. Sauer (Médecin Tarare), M. Bourdelin (Pharmacien)

Administration : Administrer en perfusion IV lente (durée=1h).

Vitesse de perfusion maximale = 1g/heure

- Administration discontinue (toutes les 12h) : Reconstitution de 1g de vancomycine dans 20 ml d'eau pour préparations injectables. Dilution pour la perfusion IV de 1g dans 100 ml de NaCl 0.9% ou de G5%. Administration continue (PSE) :

- o Dilution 1g dans 100 ml de NaCl 0.9% ou de G5%

- o Dilution 2g dans 50 ml de G5%

- o Dilution 3g dans 100 ml de NaCl 0.9% ou de G5%

- o Dilution 4g dans 100 ml de NaCl 0.9% ou de G5%

Administration possible de vancomycine par VVP que si C < 5mg/ml (soit 1g dans 250 ml) sinon VVC recommandée.

Références bibliographiques

- 1) Metzger GA, Zhelev GS, Gay DPR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacol Ther 1986; 11: 27-32.
- 2) Zee J, Sornborer-van der Meer AM, Van Dorp WT. Dosee recommendation of vancomycin during hemodialysis with highly permeable membranes. Pharm World Sci 1997; 19(1): 19-26
- 3) Teresi J, Janyal-Vacher V, Deryn G. Des Antibiotiques et Antifongiques. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient adulte. Elsevier Masson, Paris, 2008.
- 4) Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection Option Bio. Elsevier, 2004.
- 5) Vancosaxone. SU De Virae AS. Résumé complet. In: vancomycin use in renal failure. Kidney Int 2010; 77(9): 750-4.
- 6) Hidayat UK, Hou DL, Qiu X, R. Shiner KA, Wong-Scheinger A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006 23: 1466(19): 2138-44.
- 7) Janyal-Vacher V, Storme T, Izardine H, Deryn G. Pharmacokinetic changes in renal failure. Presse Med 2001; 30(12): 2974-80.
- 8) Jassal ML, Benmouham A, Lehoure S, Malard JL, Billard EM. Level of Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin. Therapie 2011; 66(1): 29-37.
- 9) Vancosaxone. SU De Virae AS, Teconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. J Antimicrob Chemother 2012; 65(4): 763-9.
- 10) Nyaka MJ, Lombardo BJL, Robinson JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: Summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Therapeutic Drug Monitoring 2008; 30: 1372-1379.
- 11) Zelenitsky SA, Ariano RE, Michalski ML, Vecchiarelli JJL. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis 2012; 55(4): 257-33.
- 12) Jeurissen A, Snyers L, Ruzsart R. A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients. Int J Antimicrob Agents 2011; 37(1): 79-7.
- 13) Tsakone FS, Jacobs F. Optimising vancomycin doses in continuous infusion for septic patients. Int J Antimicrob Agents 2011; 37(4): 382: author reply 382-3.
- 14) gPR-CDAR : Online version www.gpr.cdpar.be dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 18/01/2016.
- 15) Vancomycine. Thériaque 2012. Online version <http://www.theriaque.be> consulté le 18/01/2016.
- 16) Vancomycine. Vidal hôpital 2013. Online version <http://www.vidal.com/fr> consulté le 18/01/2016.
- 17) Résumé des caractéristiques du produit - Aclavis (16-9) par le 12/01/2011.
- 18) Recommandations hôpitaux universitaires de Genève : recommandations lorsque la voie veineuse est nécessaire : voie périphérique ou centrale ?

Rédigé par : Melanie PAGANI (interne en pharmacie)

Validé par : G.David et T.Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J.Bouhaddouch (Réanimator), C. Sauer (Médecin Tarare), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 9 : FIP AMIKACINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – AMIKACINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Janv 2016
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

L'amikacine est un antibiotique bactéricide concentration-dépendant de la famille des aminosides. Le principal paramètre PK/PD permettant de prédire l'effet bactéricide de l'amikacine est le rapport de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent pathogène concerné. Un ratio C_{max}/CMI > 8 à 10 est recommandé pour une efficacité optimale.

Demi-vie plasmatique : 1,5 à 3 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale. Et de 36 à 70h chez le patient insuffisant rénal.

Biotransformation : L'amikacine n'est pas métabolisée.
 Excrétion : L'amikacine est éliminée sous forme active :
 - par voie rénale essentiellement (90% en 24h)
 - par voie biliaire très accessoirement

Intervention pharmaceutique – Optimisation

- ⇒ Se reporter au Livret des antibiotiques pour les posologies d'amikacine (posologie standard ou posologie forte) en fonction des indications chez le patient normorénal.
- ⇒ Si possible ne pas utiliser l'amikacine chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 60 ml/min

Modalités d'utilisation de l'amikacine chez le patient insuffisant rénal : dans les cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique présentant une efficacité attendue similaire et une moindre toxicité.

- o Dose unique journalière (durée de traitement 2 à 3 jours)
- o Posologie = 18 à 25 mg/kg
- o Réalisation systématique d'un taux résiduel juste avant l'injection suivante
- o Aucune réinjection n'est effectuée tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité (<2.5 mg/l)
- ⇒ Mesure des concentrations résiduelles toutes les 24 heures jusqu'à obtention d'une concentration inférieure au seuil avant d'envisager une nouvelle administration selon le schéma du Hartford Hospital

Clairance de la créatinine (ml/min)	Délai entre deux injections
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
<20	Dosage impératif du taux résiduel

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdein (Pharmacien)

Modalités d'utilisation de l'amikacine chez le patient hémodialysé :

L'amikacine est dialysable (coeff d'extraction : 21%).

Posologie = 18 à 25mg/kg une heure avant la séance d'hémodialyse.

- Service d'hospitalisation : réaliser l'injection 1 heure avant le départ au centre de dialyse
- En ambulatoire : le patient doit être convoqué 1 heure avant le début de la dialyse pour la réalisation de l'injection

Administration : Administrer en perfusion IV lente (durée=30min), voie SC, voie IM.

- Voie IV : Reconstitution de 250mg d'amikacine dans 2 mL d'eau pour préparations injectables. Dilution pour la perfusion IV de 250mg dans 100 mL de NaCl 0.9% ou de GS5.
- Voie SC : Reconstitution de 250mg d'amikacine dans 2 mL d'eau pour préparations injectables
- Voie IM : Reconstitution de 250mg d'amikacine dans 2 mL d'eau pour préparations injectables

Références bibliographiques

- (1) Crane JT, Lobe RD, Regamey C, Kirby WM. Comparative pharmacokinetics of amikacin and tobramycin. Clin Pharmacol Ther. 1974;15(5):65-6.
- (2) Walker JM, Wise R. The pharmacokinetics of amikacin and gentamicin in volunteers: a comparison of individual differences. J Antimicrob Chemother. 1979;3:97-99.
- (3) Bizer J, Rottmann S, Beyer A, Lüthy R. Increase of amikacin nephite during therapy in patients with renal insufficiency. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36(10):3033-3035.
- (4) Ochiai S, Saito T, Kato T, Echiba S. Changes in the apparent half life of gentamicin and tobramycin without detectable changes in creatinine clearance. Br J Clin Pharmacol. 1979;16(1):29-31.
- (5) Fitch J, Haywood T, Sopp H, Berrit H, Bennett J. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency: relation of nephite and creatinine clearance. J Infect Dis. 1976;134 SUPPL:533-41.
- (6) Moseny MC, Wagner JG, Hill PA, Viet DG, Gavett TL. Pharmacokinetics of amikacin in patients with impaired renal function. J Infect Dis. 1976;134 SUPPL:334-8.
- (7) Report ANSM N°2011 : Bon usage des antibiotiques administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, néfilmicine, amikacine - Mise au point - disponible à l'adresse URL suivante : <http://ansm.senat.fr/> et consultée le 30/04/2015.
- (8) Nishio D, Freeman CD, Belliveau PJ, Nighoghosian CH, Ross JW, Quindtiani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to patients with renal insufficiency. J Antimicrob Chemother. 1995;36(1):107-11.
- (9) Vachon A, Venise N, Babin J, Falardeau M, Robert S, Dupuis M. Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 17(2): 977-82.
- (10) ACUTE KIDNEY INJURY (AKI) KDIGO. Available at: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>. Accessed 16 December 2014
- (11) Arnold GR, Bennett WM, Berns JS et al. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults and children. Fifth Edition. American College of Physicians, Philadelphia, 2007.
- (12) Swinski DM, Magner SJ, Luciani A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics: removal during hemodialysis, and recommended dosing. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 3(2): 325-31.
- (13) Dang L, Duruli S. Development of a semi-mechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2006; 46(11): 1229-37.
- (14) Dang L, Duruli S, Johnson DW. Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2006; 46(11): 1229-37.
- (15) Ochiai S, Duruli S, Johnson DW. Aminoglycosides in hemodialyzed patients: is the current practice of post-dialysis dosing appropriate? Semin Dial. 2009; 22(3): 323-30.
- (16) Lu CH, James SH, Lien YH. Acute massive gentamicin intoxication in a patient with end-stage renal disease. Am J Kidney Dis. 1996;28(2):787-91.
- (17) eRx-CDL : Online version www.ersx.com dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 08/01/2016.
- (18) Amikacine. Thérapie 2015. Online version <http://www.therapie.org> consulté le 08/01/2016.
- (19) Amikacine. Vidal Hospitalis 2015. Online version <http://www.vidalhospitalis.fr> consulté le 08/01/2016.
- (20) Résumé des caractéristiques du produit - ANSM - Mis à jour le : 21/02/2011

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdein (Pharmacien)

ANNEXE 10 : FIP GENTAMICINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP-GENTAMICINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		
Pour application : pharmacie		Janv 2016

Pharmacologie – Mécanisme

La gentamicine est un antibiotique bactéricide concentration-dépendant de la famille des aminoglycosides. Le principal paramètre PK/PD permettant de prédire l'effet bactéricide de la gentamicine est le rapport de la concentration sérique maximale (C_{max}) et de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent pathogène concerné. Un ratio C_{max}/CMI > 8 à 10 est recommandé pour une efficacité optimale.

Démixia plasmatique : 2 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Et de 36 à 70h chez le patient insuffisant rénal.

Biotransformation : La gentamicine n'est pas métabolisée.

Excrétion : La gentamicine est éliminée sous forme active :

- par voie rénale essentiellement (85% en 24h)
- par voie biliaire très accessoirement

Intervention pharmacocutique – Optimisation

⇒ Se reporter au Livret des antibiotiques pour les posologies de gentamicine (posologie standard ou posologie forte) en fonction des indications chez le patient normorénal.

⇒ Si possible ne pas utiliser la gentamicine chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 60 ml/min : aucune recommandation formelle des sociétés savantes.

Modalités d'utilisation de la gentamicine chez le patient insuffisant rénal : dans les cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique présentant une efficacité attendue similaire et une moindre toxicité.

1/ Posologies : dose unique journalière (durée du traitement < 5 jours)

- o Dose de charge = 3mg/kg
 - o Surveillance du taux résiduel à la 24^{ème} heure après la première injection
 - o Dose d'entretien = 3mg/kg
- ⇒ Mesure des concentrations résiduelles toutes les 24 heures jusqu'à obtention d'une concentration inférieure au seuil avant d'envisager une nouvelle administration.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Délai entre deux injections
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
<20	Dosage impératif du taux résiduel

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannou (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

2/ Suivi des concentrations plasmatiques

- concentration au pic (C_{max}) : 30 minutes après la première injection (8 à 10 >CMI) gentamicine 30 à 40mg/l.
- concentrations résiduelles (C_{min}) : 24h après dernière injection (objectif <0.5 mg/l)

3/ Surveillance de la tolérance clinique : audiogramme et créatininémie.

Modalités d'utilisation de la gentamicine chez le patient hémodialysé :

La gentamicine est dialysable (coefficient d'extraction : 3 à 36%).

Dose : 1.5 mg/kg à la fin de la dialyse ou pendant les 30 à 60 dernières minutes de la dialyse (GFR)

OU 6 mg/kg 30 minutes avant la séance d'HD (une étude sur 10 patients en réa)

Administration : Administrer en perfusion IV lente (durée=30 min à 1h), voie IM, voie SC, voie intrarachidienne (posologie de 0,5 mg/kg, à raison d'une injection courtes les 48 heures, répétée 3 à 4 fois après zébrisation du liquide).

- Voie IV: Reconstitution de 1mg de gentamicine dans 1 mL d'eau pour préparations injectables. Dilution pour la perfusion IV de 1mg dans 100 mL de NaCl 0.9% ou de 0.5%.

Références bibliographiques

- (1) Casati JT, Libera SD, Reayner C, Kirby WM. Comparative pharmacokinetics of amikacin and tobramycin. Clin Pharmacol Ther. 1974;16:510-6.
- (2) Walker JM, Vitek R. The pharmacokinetics of amikacin and gentamicin in volunteers: a comparison of individual differences. Antimicrob Chemother. 1979;2:529-36.
- (3) Bauer J, Rüttimann S, Stead M, Lüthy R. Increase of amikacin volume during therapy in patients with renal insufficiency. Antimicrob Agents Chemother. 1983;23(6):1889-91.
- (4) Vozar S, Spring A, Wenzl M, Forstner F. Changes in the apparent half-life of gentamicin and tobramycin without detectable changes in creatinine clearance. Br J Clin Pharmacol. 1979;19:287-91.
- (5) Mocheny MC, Wagner JG. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency: relation of half-life and creatinine clearance. J Infect Dis. 1976;134 Suppl 3:S31-41.
- (6) Mocheny MC, Wagner JG, Hall PA, Voth DG, Gavran TL. Pharmacokinetics of amikacin in patients with impaired renal function. J Infect Dis. 1976;134 Suppl 3:S43-2.
- (7) Report ANSM Mars 2011 : Bon usage des antibiotiques administrés par voie injectable gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine - Mise au point- disponible à l'adresse URL suivante : <http://ansm.sante.fr> et consultée le 30/04/2015.
- (8) Nussau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nigamanga Ch, Ross JW, Quinlan R. Experience with once-daily aminoglycoside program administered to patients with renal insufficiency. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 57(2): 977-82.
- (9) Velezova A, Kovacek N, Bedn J, Fialova M, Sobeski S, Durdak A, Gencova J. Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early delays after administration of a high dose should be considered. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 57(2): 977-82.
- (10) ACUTE KIDNEY INJURY (AKI)GO. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-7581-10-191>. Accessed 16 December 2014
- (11) Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS et al. Drug prescribing in renal failure. Doing Guidelines for adults and children. Fifth Edition, American College of Physicians, Philadelphia, 2007.
- (12) Shrivastava RK, Wastiri A, Scott MK, Hembarger R, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during dialysis, and clinical response to dosing. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(1): 252-61.
- (13) Davis L, O'Neil S. Development of a semi-automated model to optimize the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2008; 48(1): 66-73.
- (14) Teigen MM, Duvall S, Jiang L, Johnson DM. Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2008; 48(11): 1229-37.
- (15) O'Neil S, Duvall S, Johnson DM. Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post-dialysis dosing appropriate? Semin Dial. 2009; 22(3): 225-30.
- (16) O'Neil S, Duvall S. Can the acute massive gentamicin toxicity in patients with end-stage renal disease be prevented by post-dialysis dosing? Am J Kidney Dis. 1996;28(2):787-791.
- (17) Gentamicine. Résumé des caractéristiques du produit. Version 10/2014. Consulté le 09/01/2016.
- (18) Gentamicine. Thérapie 2013. Online version <http://www.medicines.org.uk> consulté le 18/10/2016.
- (19) Gentamicine. Vademécum 2013. Online version <http://www.vademecum.fr> consulté le 18/10/2016.
- (20) Résumé des caractéristiques du produit - ANSM - Mars à jour le 31/03/2011.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannou (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 11 : FIP CEFTAZIDIME

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – CEFTAZIDIME CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Décembre 2015
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La ceftazidime est un antibiotique temps-dépendant de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CIM) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de la ceftazidime.

Demi-vie plasmatique : 1,8 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale

Excrétion : La ceftazidime n'est pas métabolisée et est donc éliminée sous forme active par voie rénale uniquement : 88% en 24 heures.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

- ⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la ceftazidime chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.
- ⇒ En administration continue (PSE) : une dose de charge de 2000mg sera réalisée que si le degré d'insuffisance rénale, PSE réservée au patient normorénal.
- ⇒ Administration discontinue chez le patient insuffisant rénal.
- ⇒ Dans le cas des infections sévères : une pleine dose de ceftazidime sera maintenue pendant les 24^h heures de traitement.

Adaptation posologique de la ceftazidime proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Indications	Infections peu sévères	Infections sévères
DFG > 60ml/min	Administration discontinue : 1000 mg toutes les 8h	Administration continue (PSE) : 2000 mg toutes les 8h
60< DFG <30 ml/min	Administration discontinue : 1000 mg toutes les 12h	Administration discontinue : 2000 mg toutes les 12h
30< DFG <15 ml/min	Administration discontinue : 1000 mg toutes les 24h	Administration discontinue : 2000 mg toutes les 24h
DFG < 15 ml/min	Administration discontinue : 1000 mg toutes les 48h	Administration discontinue : 2000 mg toutes les 48h
Hémodialyse	1000 mg après la séance en 30 minutes	2000 mg après la séance en 30 minutes

- ⇒ Du fait de son éparation en hémodialyse, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse. (Coefficient d'extraction : 55 %).

Administration : Administrer soit en injection IM, soit en perfusion IV continue ou discontinue.

- Voie IM ou IV : reconstituer 1 gramme de ceftazidime avec 3 ml de l'eau PPI.

Si nécessaire, des volumes plus importants peuvent être utilisés pour la voie intraveineuse.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (interne en pharmacie)
Validé par :	G David et T Chroboczek (infectiologues), J. Hammoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdellin (Pharmacie)

- Perfusion IV continue ou discontinue : reconstituer 1 gramme de ceftazidime dans 25 mL de NaCl 0,9% ou de G5%. Volume de dilution minimal recommandé : 50 ml pour 1 gramme de ceftazidime.
- Pousse-seringue : la ceftazidime est stable à 35°C (concentration = 40mg/ml) pendant 20 heures.

Références bibliographiques

- (1) Homer, D et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in normal and impaired renal function. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1983; 12 (Supp A): 243-5.
- (2) Leroy A, Filastre JP, Humbert G et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in healthy and renal failure subjects. *Presse Med* 1988; 17(37): 1917-20.
- (3) Weigle LS, Schmitz RW, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 23(2): 202-4.
- (4) Kaine S, Louny-Vischer V, Deray G. GFR. Antibiotiques et Antibiologiques. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médecines Internationales, Paris, 2008.
- (5) Georges B, Comu JM, Ndi's et al. Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 73(6): 2589-94.
- (6) Georges B, Comu JM, Seguin V, et al. Ceftazidime in critically ill patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4483-4.
- (7) Benoit L, Cotton F, Theodorou ES, De Boer O, Hicour P, Vincent JL, Tacot G. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011; 15: R137.
- (8) Conli JM, Georges B, Savin M, Seguin T, Teou L, Sami K, Chabanon G, Houin G, Sakjvi S. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of RRT and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 319-38.
- (9) GPR-OCAR : Online version www.030303.com dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 02/12/2015.
- (10) Ceftazidime. Thérapie 2015. Online version <http://www.therapie.fr> consulté le 02/12/2015.
- (11) Ceftazidime. Vidal Hospitalier 2015. Online version <http://www.vidal.fr> consulté le 02/12/2015.
- (12) Résumé des caractéristiques produit - ANSM - Mis à jour le : 28/07/2002.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (interne en pharmacie)
Validé par :	G David et T Chroboczek (infectiologues), J. Hammoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdellin (Pharmacie)

ANNEXE 12 : FIP CEFEPIME

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – CEFEPIME CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Décembre 2015
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La cefépime est un antibiotique temps-dépendant de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 4^{ème} génération. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de la cefépime.

Demi-vie plasmatique : 2 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale

Demi-vie moyens chez les patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue) est de 13 à 17 heures.

Métabolisme : La cefépime est peu métabolisée. Elle est transformée en N-méthylpyrrolidone N-oxide qui est excrétée dans les urines, correspondant à 7 % de la dose administrée

Excrétion : La cefépime est excrétée pratiquement exclusivement par voie rénale, 85 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la cefépime chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

⇒ Une dose de charge de 1000mg sera réalisée quelque soit le degré d'insuffisance rénale.

Adaptation posologique de la cefépime proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Indications	Infections sévères (hors neutropénique et réa)
DFG > 60ml/min	2000 mg toutes les 12h
60< DFG <30 ml/min	1000 mg toutes les 12h
30< DFG <15 ml/min	1000 mg toutes les 24h
DFG < 15 ml/min	500 mg toutes les 24h
Hémodialyse	500 mg toutes les 24h

⇒ Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse. (Coefficient d'extraction : 72,2 +/- 6,4 %).

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hammoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimator), M. Bourdelin (Pharmacien)

- Voie IM : reconstruire 1 gramme de cefépime avec 3 ml d'eau PPI soit en perfusion IV de 30 minutes.
- Voie IV : reconstruire 1 gramme de cefépime avec 10 ml d'eau PPI, NaCl 0,9% ou GS%.
Dilution pour la perfusion IV dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9% ou de GS% (concentration finale 20-40mg/ml).

Références bibliographiques

- Barshlyk RK, Knapp CA, Fergus ST, et al. Disposition of the cephalosporin cefepime in normal and renally impaired subjects. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(12):1809-1814.
- Cronquist J, Wainwright L, Oviatt B, et al. Pharmacokinetics of cefepime, dihydrochloride arginine in subjects with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2579-80.
- Barshlyk RK, Knapp CA, Fergus ST, Mazzeo GR, Guay DR, Pittman KA. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;48(3):285-79.
- Cephus TM, Gannon S, Majumdar PK, Cholebo R, Sotner MD, Berger MM, Boley S, Delester LA, Bagton D, Morelson P. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2010;14(7):R51.
- Wong K, Chan WK, Chan Y, et al. Antimicrobials. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médecine Internationale. Paris, 2008.
- Wong K, Chan WK, Chan Y, et al. Cefepime-related neurotoxicity in a hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2262-6.
- Abrams S, Noh J, Rodriguez-Champolo A, Harris C, Vais A, Ferris M. Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2004;38(4):604-8.
- Casteiner D, Jourdain M, Mangabayi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotic therapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 2007;32(7):234-7.
- Wong K, Chan WK, Chan Y, et al. Cefepime neurotoxicity in uremic patients. *Ann Intern Med*. 2001;4:133(1):101.
- Coill JM, Groggna B, Lavit M, Seguin T, Tard L, Sami K, Chabanon G, Houlin G, Sakvin S. Pharmacokinetics of cefepime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45:259-58.
- Grégoire : Online version www.leshermes.com dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 08/12/2015.
- Cefepime. Technique 2015. Online version <http://www.leshermes.biz> consulté le 08/12/2015.
- Cefepime. Vidal hôpitals 2015. Online version <http://www.vidalhopitals.fr> consulté le 08/12/2015.
- Résumé des caractéristiques produit – ANSM - Mis à jour le : 28/07/2002.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hammoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimator), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 13 : FIP CEFOTAXIME

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – CEFOTAXIME CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		SEPT 2015
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

Le cefotaxime est un antibiotique temps-dépendant de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CIMi) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité du cefotaxime.

Demi-vie plasmatique : 40 minutes en IV – 80 minutes en IM en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale

Biotransformation :

Dérivé désacétylé dont l'activité varie de 1/4 à 1/10 de celle du cefotaxime selon les germes.

Excrétion : Le cefotaxime est éliminé sous forme active :

- par voie rénale essentiellement
- par voie biliaire très accessoirement

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie du cefotaxime chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 30 ml/min.

Adaptation posologique du cefotaxime proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Se reporter au Livret des antibiotiques pour les posologies de cefotaxime (posologie standard ou posologie forte) en fonction des indications chez le patient normorénal.

Indications	Posologie standard	Posologie forte (Réa et méningites exclues)
DFG > 30 ml/min	1000 mg toutes les 8h	2000 mg toutes les 8h
DFG < 30 ml/min	1000 mg toutes les 12h	2000 mg toutes les 12h
Hémodialyse	Pas d'utilisation de Cefotaxime en hémodialyse sauf exception : privilegier Ceftriaxone	

Administration :

Administrer soit en intramusculaire profonde et en pleine masse musculaire, soit en injection directe ou perfusion de 20 à 60 minutes. Reconstituer la solution primaire avec de l'eau PPI puis diluer à raison de 1g pour 50 ml de solvant (NaCl 0.9% ou GS%)

Références bibliographiques

- (1) Kaare S, Laury-Tsoner V, Deray G. GFR. Antidépresseurs zéine édition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médecins Internistes, Paris, 2005.
- (2) Chamberlain J, Combes JD, Del D et al. Metabolism of cefotaxime in animals and man. J Antimicrob Chemother 1980; 6 (Suppl A): 89-78.
- (3) Matzke GR, Abraham FA, Hestonson CE et al. Cefotaxime and desacetyl cefotaxime kinetics in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 1982; 35(1): 31-6.
- (4) Wise S, Wright N. The pharmacokinetics of cefotaxime and ceftazidime in renal and hepatic dysfunction. Infection 1985; 13 Suppl 1: S143-50.
- (5) Kaare S, Laury-Tsoner V, Deray G. GFR. Antibiotiques et Antifongiques. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médecins Internistes, Paris, 2008.
- (6) Brink S, Kimmel E, von Euler M. An unusual case of a side effect. Cefotaxime-induced confusion in a patient with renal failure. Lancet Infectious 2009; 9(12): 829-31.
- (7) GFR-CAR : Online version www.fff.fr dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 31/08/2015.
- (8) Cefotaxime. Thérapie 2015. Online version <http://www.therapie.fr> consulté le 31/08/2015.
- (9) Cefotaxime. Vifor Hôpital 2015. Online version <http://www.viforhopital.fr> consulté le 31/08/2015.
- (10) Résumé des caractéristiques du produit - ANSM - Mis à jour le : 31/03/2011

Rédigé par : Benoit FALQUET (Interne en pharmacie)

Validé par : G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hammoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

Rédigé par : Benoit FALQUET (Interne en pharmacie)

Validé par : G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hammoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 14 : CEFTRIAXONE

Références bibliographiques

- (1) Patel IH et al. Ceftriaxone pharmacokinetics in patients with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 22: 438-42.
- (2) Frantopouloso N, Almirante S, Garbino J et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcal fecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013; 56(9): 1262-8.
- (3) Leville M, Mercier A, Freny J et al. Pharmacokinetic of ceftriaxone in hemodialysis. *Renal Biol* 1997; 3(3) Pt 2: 718-23.
- (4) Simon N, Pujuguet R, Brunet F et al. Pharmacokinetic of ceftriaxone in hemodialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 190 A [SUP-0295].
- (5) Simon N, Dusso B, Janot B, Brunet F, Lazardie B, Bernard Y, Buequele B, Lujan S. Population pharmacokinetics of ceftriaxone and pharmacodynamic considerations in hemodialyzed patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 40(3): 493-501.
- (6) Kure S, Saunoy-Macner V, Berry G. *GRF Antibiotiques et Antifongiques*. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditions Internationales, Paris, 2008.
- (7) Dally E, Vender MC, Deshpande G, Bouquid A, Tribout O, Benudferrer D. [Level of evidence for therapeutic drug monitoring of ceftriaxone]. *Thérapie* 2012; 67(1):145-9.
- (8) Sato Y, Morita A, Wakasugi M, Iijima S, Kawashima E, Wakiyama Y, Yoshimura A. Reversible cholestasis after the administration of ceftriaxone sodium in patients with end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2010; 340(3): 332-4.
- (9) Jacquot C, Mojaoui M, Kim B, Shugriss S, Lynch KL, Leavitt AD. Prolonged ceftriaxone-induced immune thrombocytopenia due to impaired drug clearance: a case report. *Transfusion* 2013 [Epub ahead of print].
- (10) GRIFICAL : Online version www.grifical.com dernière mise à jour novembre 2014 consulté le 04/09/2015.
- (11) Ceftriaxone, Thériaque 2015. Online version <http://www.theriaque.org> consulté le 04/09/2015.
- (12) Ceftriaxone, Viesi Hospital 2015. Online version <http://www.viesihospital.fr> consulté le 04/09/2015.
- (13) Résumé des caractéristiques du produit- ANSM - Mis à jour le : 31/01/2011

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
	FIP – CEFTRIAXONE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL Pour application : pharmacie	Sept 2015

Pharmacologie – Mécanisme

La **ceftriaxone** est un antibiotique temps-dépendant de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération. Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMi) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de la ceftriaxone.

Demi-vie plasmatique : 8 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale

Métabolisme : La ceftriaxone est très faiblement métabolisée. Seule la flore intestinale la transforme en métabolites inactifs.

Excrétion :

- 40 à 60 % excrétés sous forme inchangée dans les urines (60 % par filtration glomérulaire et de 20 % par sécrétion tubulaire)
- 10 à 20 % sont éliminés dans la bile.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la ceftriaxone chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 10 ml/min.

Adaptation posologique de la ceftriaxone proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Se reporter au Livret des antibiotiques pour les posologies de la ceftriaxone (posologie usuelle ou posologie maximale) en fonction des indications chez le patient normorénal.

Indications	Posologie usuelle	Posologie maximale
DFG > 10 ml/min	1000 mg toutes les 24h	2000 mg toutes les 24h
DFG < 10 ml/min	1000 mg toutes les 48h	2000 mg toutes les 48h
Hémodialyse	1000 mg après la séance en 15 min ou IVD lente	2000mg après la séance en 30 min

⇒ Du fait de son éparation en hémodialyses, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse. (Coefficient d'extraction : 40 %).

Rédigé par :	Benoit FALOUËT (interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hamoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

Rédigé par :	Benoit FALOUËT (interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hamoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 16 : FIP TEICOPLANINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – TEICOPLANINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Janv 2016
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La teicoplanine est un antibiotique bactéricide de la famille des glycopeptides.

- Demi-vie plasmatique : 70 à 100 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale.
- Biotransformation : La teicoplanine n'est pas métabolisée.
- Excrétion : La teicoplanine est éliminée sous forme active par voie rénale essentiellement.

Intervention pharmacologique – Optimisation

- ⇒ Se reporter au Livret des antibiotiques pour les posologies de vancomycine.
- ⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de teicoplanine chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

Modalités d'utilisation de la teicoplanine chez le patient insuffisant rénal :

- 1/ Doses de charge
 - Infections tissus mous et infections urinaires compliquées : 6mg/kg toutes les 12 heures pour 3 administrations
 - Infections ostéo-articulaires : 12mg/kg toutes les 12 heures pour 3 à 5 administrations
- 2/ Doses d'entretien adaptées à la fonction rénale

Indications	Infections tissus mous et infections urinaires compliquées	Infections ostéo-articulaires
DFG > 60ml/min	6 mg/kg (400mg) toutes les 24h	12mg/kg (800mg) toutes les 24h
60 > DFG > 30 ml/min	6mg/kg (400mg) toutes les 48h	
DFG < 30 ml/min	6mg/kg (400mg) toutes les 72h	
Hémodialyse	J1 à J3 : 6mg/kg (400mg) toutes les 12h A partir de J4 : 6mg/kg (400mg) toutes les 72h	

- ⇒ La teicoplanine n'est pas dialysable. (Coefficient d'extraction membrane haute perméabilité = 19,3% +/- 7,7%).
- ⇒ Administration indifféremment avant ou après la séance d'hémodialyse.

Rédigé par :	Melanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdellin (Pharmacien)

- 3/ Suivi des concentrations plasmatiques
Objectifs taux résiduels (C_{min}) : avant la prochaine injection
- ✓ Infection peu sévère = 12-20 mg/l
 - ✓ Infection sévère = 15-30 mg/l

- Chez patient normorénal : à J5 puis 1 fois par semaine
- Chez patient insuffisant rénal : à J5 puis 2 fois par semaine

Administration : Administrer en perfusion IV de 30 minutes ou par voie IM. Possibilité de voie SC également.

Reconstitution de 100mg de teicoplanine dans 1,5 mL d'eau pour préparations injectables. Dilution pour la perfusion IV de 100mg dans du NaCl 0.9% ou de G5%.
100mg dans du NaCl 0.9% ou de G5%.

Références bibliographiques

- (1) [Elsevier](https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000) : Online version <https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000> dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 23/01/2016.
- (2) [Elsevier](https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000) : Online version <https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000> dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 23/01/2016.
- (3) Teicoplanine. Vidal 2015. Online version <https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000> consulté le 23/01/2016.
- (4) Résumé des caractéristiques du produit - ANSM - M143 pour le 21/02/2011.
- (5) Carter P., Nightingale Ch., Quintillani R., Sweeney K, Stevens RC, Madrasa E. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose teicoplanin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33(1): 82-86.
- (6) Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet 2000; 39(3): 467-483.
- (7) [Elsevier](https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000) : Online version <https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000> dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 23/01/2016.
- (8) Papapanou MG, Marinaki S, Pappa M et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing chronic haemodialysis. Int J Antimicrob Agents 2002; 19(3): 233-236.
- (9) Lam YW, Kapurthaler E, Schneider M, Haselbach C et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in varying degrees of renal function. Clinical pharmacology and therapeutics 1990; 47(3):55-61.
- (10) [Elsevier](https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000) : Online version <https://www.elsevier.com/locate/S0950268815000000> dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 23/01/2016.

Rédigé par :	Melanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdellin (Pharmacien)

ANNEXE 17 : FIP PIPERACILLINE/TAZOBACTAM

Administration : Administrer soit par injection intraveineuse lente (3 à 5 minutes) soit par perfusion intraveineuse (20 à 30 minutes). Reconstituer la solution primaire 4g/500mg avec 20ml d'eau PPI ou de NaCl 0.9%, puis diluer à raison de 2g/250mg pour 50ml de solvant (eau PPI, NaCl 0.9% ou G5%).

Références bibliographiques

- (1) Martinović J, Malbrain M, Luga, Havelić E, Šerifević F, Besedica J, Kralj M, A. A pilot study on pharmacokinetics/pharmacodynamic target attainment in critically ill patients receiving piperacillin/tazobactam. *Antonie van Leeuwenhoek International Review* 2017; 47 (5) : 1823.
- (2) Bauer SR, Schaem C, Connor MJ Jr et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in 42 patients treated with concomitant ORT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3) : 425-7.
- (3) Mueller SC, Major-Resendiz J, Hooten H, Francis A, Perzich A, Schut M, Mundrowski R, Drevlow B. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in severe intensive care patients during continuous veno-venous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1327-1330.
- (4) Arzaga A, Meyer J, Gazon A, Isla A, Corra E, Fontana F, Sánchez-Siquero JA, Rello J, Cruz A, Ferraz JL. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous veno-venous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 168-176.
- (5) Gouyres-Ferrière J, Pivoz P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 2011; 15(2): R206.
- (6) Yan MY, Chu HY, Chou T, Lin SH. Proband thrombocytopenia associated with piperacillin in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2009; 72(3): 240-3.
- (7) Lin CS, Cheng CI, Chou CH, Lin SH. Piperacillin/tazobactam-induced seizure rapidly reversed by high flux hemodialysis in a patient on peritoneal dialysis. *Am J Med Sci* 2007; 333(3):134-4.
- (8) Nave S, Laury/Volter V, Deray G. GFR, Antibiotiques et Antifongiques. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditions Intégrations. Paris, 2008.
- (9) Connor MJ Jr, Schaem C, Bauer SR, Johnson CL, Grossel J, Baker R, Kern M, Tzeng W. Therapeutic drug monitoring of piperacillin-tazobactam using point-of-care patient in patients receiving continuous veno-venous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(2): 357-60.
- (10) Boudreau N, Valet F, Faouy K, Chihua T, Nair S, Courbot R, Duronier A, Noguez-Delencas M. Daily serum piperacillin monitoring is feasible in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(3): 303-5.
- (11) Moriyma S, Henning SA, Neuhauer ML, Bender R, Wain TL. Continuous-infusion beta-lactam antibiotics during continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of resistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 2009; 43(7): 1162-71.
- (12) Johnson CL, Anderson CL, Kenney JS, Shapiro BL, Zimmerman SW, Towell A, Husner K, Durr A, Hayes J, Greene DS, et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(1): 32-41.
- (13) Product information: ZOSIN® IV injection, piperacillin and tazobactam for injection. WyethPharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, 2007.
- (14) Jooze TP Jr, Lombardo B, Prusato GL. Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 327-33.
- (15) Pez F, Yvère F. Remerciements. *Review Appropriates antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock - does the dose matter?* *Crit Care* 2009; 13: 214-6.
- (16) Jooze TP, Lahn N, Glin T, Hertz H, Kras F. Comparison of the pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam during intermittent and continuous intravenous infusion. *Crit Care Med* 2009; 37: 2703-7.
- (17) Bauer SR, Schaem C, Connor MJ, Neuhauer ML, Henning SA, Towell A, Husner K, Durr A, Hayes J, Greene DS, et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(1): 32-41.
- (18) **OPACLES** : Ordonnance de prescription de piperacilline / tazobactam en bolus à jour pour 2014 consulté le 04/12/2015.
- (19) Piperacillin-tazobactam. *Visiopharm* 2015. Disponible sur <http://www.visiopharm.com>, consulté le 04/12/2015.
- (20) Piperacillin-tazobactam. *Visiopharm* 2014. Disponible sur <http://www.visiopharm.com>, consulté le 04/12/2015.
- (21) Résumé des caractéristiques produit - AUGM-143 à jour le : 26/07/2012.

Rédigé par : Mélanie PAGANI (interne en pharmacie)
Validé par : G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – PIPERACILLINE/TAZOBACTAM CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Décembre 2015
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La piperacilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des uréidopénicillines à large spectre d'action active contre de nombreuses bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif.

Demi-vie/plasmatisique : 0,7-1,2h, en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Métabolisme : La piperacilline est métabolisée en déséthyl piperacilline, métabolite mineur microbiologiquement actif.

Excrétion : La piperacilline est excrétée - 68% sous forme inchangée majoritairement par voie rénale. Le reste par voie biliaire.

Le tazobactam (acide sulfone triazolyméthyl pénicillanique) est un puissant inhibiteur des bêta-lactamases qui permet en association à la piperacilline d'étendre son spectre d'action.

Métabolisme : Le tazobactam est métabolisé en un métabolite unique microbiologiquement inactif.

Excrétion : Le tazobactam est excrété à 80% sous forme inchangée par voie rénale et le reste étant métabolisé.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la piperacilline/tazobactam chez le patient insuffisant rénal dont le DFG est inférieur à 30 ml/min.

Adaptation posologique de la piperacilline/tazobactam proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Indications	Posologie
DFG > 30 ml/min	4g / 500mg toutes les 6 à 8h
30 > DFG > 10 ml/min	4g / 500mg toutes les 8h
DFG < 10 ml/min	4g / 500mg toutes les 12h
Hémodialyse	4g / 500mg après la séance en 30 min

⇒ Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse. (Coefficient d'extraction : 20 % à 50% pour piperacilline et 40% pour tazobactam).

Rédigé par : Mélanie PAGANI (interne en pharmacie)
Validé par : G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 18 : FIP CLARITHROMYCINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – CLARITHROMYCINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		
Pour application : pharmacie		Avril 2016

Pharmacologie – Mécanisme

La clarithromycine est un antibiotique temps-dépendant de la famille des macrolides.

Demi-vie plasmatique clarithromycine : 3,8 heures / 14-OH clarithromycine : 5,8 heures

Chez le patient insuffisant rénal sévère (Cl<30mL/min) : demi-vie clarithromycine multiplié par 3 et demi-vie 14-OH clarithromycine multiplié par 4.

Biodisponibilité absolue : 55 %

Métabolisme : La clarithromycine est biotransformée en 3 métabolites : la descladinosyl-clarithromycine, la N-déméthyl-clarithromycine et le dérivé 14-OH clarithromycine. Ce dernier métabolite est prédominant tant au plan quantitatif que qualitatif puisqu'il possède une activité antibactérienne propre.

Excrétion : La clarithromycine est essentiellement excrétée par le foie et le rein.

- Voie urinaire : 37,9% dont 18,44% sous forme de clarithromycine et 13,7% sous forme de 14-OH clarithromycine.
- Voie fécale : 40,2% dont 4,4% sous forme de clarithromycine et 35,6% sous forme de 14-OH clarithromycine.

En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de la clarithromycine et surtout de la 14-OH-clarithromycine est diminuée.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

Adaptation posologique de la clarithromycine proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Posologie	
Patient normo rénal	500mg toutes les 12h
Patient insuffisant rénal sévère (Cl < 30 ml/min) et hémodialysé	500mg toutes les 24h

→ La clarithromycine est dialysable : l'administration sera réalisée après la séance, les jours d'hémodialyse.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hammou (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

Administration : par voie orale.

Références bibliographiques

- (1) <https://www.who.int/medicines/whodoc/2014/clarithromycin> consulté le 07/12/2015.
- (2) Clarithromycine. Thérapie 2015. Online version <https://www.who.int/medicines/whodoc/2015/clarithromycin> consulté le 07/12/2015.
- (3) Clarithromycine. Vidal 2016. Online version <https://www.who.int/medicines/whodoc/2016/clarithromycin> consulté le 07/12/2015.
- (4) Résumé des caractéristiques produit - ANSM - Mis à jour le 1, 28/07/2002.
- (5) Pezet DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992; 44(1): 117-84.
- (6) Lew EJ. Clarithromycin, telapressate, and metronidazole eradicated helicobacter pylori infection in chronic renal insufficiency. ACP J Club 2004; 40(3): 40.
- (7) Koyama T, Koyama H, Ueda Y, Ohno G. Descladinosyl- & Antibiotiques. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médicines Internationales. Paris, 2008.
- (8) Steinman MA et al. Clarithromycin-associated visual hallucinations in a patient with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1996; 27: 143-146.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hammou (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 19 : FIP METRONIDAZOLE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – METRONIDAZOLE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Février 2016
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

Le **métronidazole** est un antibiotique de la famille des dérivés des imidazolés.

Demi-vie plasmatique : 8 à 10 heures en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Métabolisme : Le métronidazole est métabolisé et donne essentiellement 2 métabolites non conjugués ayant une activité antibactérienne de l'ordre de 10 à 30%.

Excrétion : Le métronidazole est principalement excrété par les reins : environ 40 à 70 % de la dose dont 20% sous forme inchangée.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de le métronidazole chez le patient insuffisant rénal sévère dont le DFG est inférieur à 15 ml/min.

Adaptation posologique de le métronidazole proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

Indications pour posologie 500mg-3/jour	
DFG ≥ 15 ml/min	500mg toutes les 8h
DFG < 15ml/min Hémodialyse	250mg toutes les 8h

⇒ Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré après la séance les jours d'hémodialyse (coefficient d'extraction : 44%).

Administration : Administrer en perfusion IV le me de 30 minutes pour 500mg de métronidazole.

Solution prête à l'emploi

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G David et T Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

Références bibliographiques

- 1) **ANSM** : Online version www.ansm.sanofi.fr dernière mise à jour juillet 2016 consulté le 31/03/2016.
- 2) **Métronidazole**, Technique 2015, Online version <http://www.therapeutique.com>, consulté le 31/03/2016.
- 3) **Métronidazole**, Vidal Hospitalier 2015, Online version <http://www.vidal.fr>, consulté le 31/03/2016.
- 4) **Résumé des caractéristiques produits - ANSM** - Mis à jour le 2 26/07/2002.
- 5) **Freeman CD, Norman NE, Lamp KC**. Metronidazole: a therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54(3): 679-708.
- 6) **SVI, Dennis MJ, Gabriel N**. Pharmacokinetics of metronidazole in patients with varying degrees of renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 33(2): 203-9.
- 7) **Bergan T, Thorsen S**. Pharmacokinetics of metronidazole and its metabolites in reduced renal function. *Chemotherapy* 1980; 31(4): 302-18.
- 8) **Karis S, Lounjy/Sakar V, Dery G, GPR**. Antibiotiques et Antifongiques, 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments, chez le patient insuffisant rénal. Médications Internationals, Paris, 2008.
- 9) **Aronoff GB, Bazo JS, Brier WE**. Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults. Fifth Edition. American College of Physicians.
- 10) **Mason B, Lobo M, Heads AM, Sodin M, Filkowitz JP**. Nephrotoxic risk of metronidazole in severe renal insufficiency. *Ann Med Intern* (Paris) 1982; 13(2): 89.
- 11) **Arif N, Cheng N, Elge A**. Metronidazole-induced encephalopathy in a uremic patient: a case report. *Nephron* 2001; 89(1): 108-9.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G David et T Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 21 : FIP RIFAMPICINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – RIFAMPICINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Mars 2016
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La rifampicine est un antibiotique concentration dépendant de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec la RNA polymérase des bactéries.

Demi-vie plasmatique : 2,5 à 5 heures en moyenne chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Métabolisme : la rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine qui a la même activité antibactérienne.

La rifampicine par effet d'induction enzymatique (CYP3A4) au niveau du foie, accélère son propre métabolisme.

Biodisponibilité > 90% par voie orale.

Excrétion : L'excrétion est essentiellement biliaire (80 % sous forme de métabolite : la désacétyl-rifampicine) et rénale (4 à 18% sous forme inchangée).

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la rifampicine chez le patient insuffisant rénal sévère dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

Adaptation posologique de la rifampicine proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

	Infections graves à germes G+ ou -
60 > DFG > 30 ml/min	600 à 1200mg par 24h selon le profil du patient
DFG < 30 ml/min	600mg par 24h
	Hémodialyse
	Aucune adaptation de posologie

⇒ La rifampicine n'est pas dialysable.

Administration : Administrer en perfusion IV lente de 1h30.

Reconstitution : Façon de 600mg à reconstituer dans 10mL d'eau PPI.

Dilution : 600mg de rifampicine dans 250ml de G5% ou NaCl0.9%.

Références bibliographiques

- (1) GRP-CAR : Online version www.ghsp.ca dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 31/03/2016.
- (2) Rifampicine. Thérapie 2012. Online version <http://www.the.quebec.ca> consulté le 31/03/2016.
- (3) Rifampicine. Vidal Hospitalier 2015. Online version <http://www.vidal.com> consulté le 31/03/2016.
- (4) Résumé des caractéristiques produit - AISM - M13 à jour le : 28/07/2006. <http://www.vidal.com> consulté le 31/03/2016.
- (5) Rifampicine. Vidal Hospitalier 2015. Online version <http://www.vidal.com> consulté le 31/03/2016.
- (6) Accorsi G, Mantus S, Sanga S. Pharmacokinetic analysis of rifampin, rifabutin and desacetyl-rifampin in subjects treated for one week. *Pharmazie* 1978; 33: 271-88.
- (7) Karis S, Laury-Vicover V, Dery G. GRP. Antibiotiques et Antifongiques. 3ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Médicines Internationales, Paris, 2008.
- (8) Laury-Vicover V, Izardine K, Dery G. Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 103-10.
- (9) Marquet S. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. *Collection Option Bio* Elsevier, 2004.
- (10) Hancock L. Tool to predict the pharmacokinetics of antimicrobial drugs (calculer la lettre de pharmacologie Tome 2011/4, 2007.
- (11) Malone RS et al. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1580-4.
- (12) Liu BA, Knowles SR, Cohen IS et al. Pharmacokinetics of rifampin in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 1997; 31(6): 724-6.
- (13) Bassiliani, Laury-Vicover V, Hamani A et al. Pharmacokinetics and dosage adjustment of rifabutin in one hemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2512.
- (14) Thompson RW, Pickett N, Robinson S. Review of its antimicrobial activity, pharmacokinetics, properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984; 47: 882-908.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaadouch (Réanimateur), M. Bourdellin (Pharmacien)

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaadouch (Réanimateur), M. Bourdellin (Pharmacien)

ANNEXE 22 : FIP FOSFOMYCINE

	Document de référence	Page 1/1
	Pharmacie	Référence
FIP – FOSFOMYCINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL		Avril 2016
Pour application : pharmacie		

Pharmacologie – Mécanisme

La fosfomycine est un antibiotique dérivé de l'acide fosfonique. Il exerce un effet bactéricide en entrainant la bactérie par inhibition de la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire (inhibition de la pyruvate transférase).

Demi-vie plasmatique : 2 heures en moyenne chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Métabolisme : la fosfomycine n'est pas métabolisée

Excrétion : la fosfomycine est éliminée sous forme active :

- Par voie urinaire majoritairement : 85 % en 12 heures
- Par voie fécale très minoritairement

Intervention pharmaceutique – Optimisation

- ⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la fosfomycine chez le patient insuffisant rénal sévère dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

Adaptation posologique de la fosfomycine proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

DFG	Posologies
DFG > 60 ml/min	4000mg toutes les 8h (sans dépasser 10 g/jour)
60 > DFG > 30 ml/min	4000mg toutes les 12h
30 > DFG > 10 ml/min	4000mg toutes les 36 à 48h
DFG < 10 ml/min	2000mg toutes les 48h
	Hémodialyse 2000mg après chaque séance de dialyse

- ⇒ Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

Administration : Administrer en perfusion IV lente de 4 heures

- Reconstitution : 4g de fosfomycine dans 15ml d'eau PPI.
- Dilution : 4g de fosfomycine dans 250ml de NaCl 0.9% ou de G5% (stabilité à température ambiante à la concentration de 16mg/ml pendant 24h)

Références bibliographiques

- 1) CDC24 - Online version www.cdc.gov/drugatc - dernière mise à jour juillet 2014 consulté le 07/04/2016.
- 2) Fosfomycine, Trifluorac 2013, Online version <http://www.medicines.gov.au> consulté le 07/04/2016.
- 3) Fosfomycine, Vicksi Hoghimer 2013, Online version <http://www.medicines.gov.au> consulté le 07/04/2016.
- 4) Résumé des caractéristiques produit - ANSM - Mis à jour le : 26/07/2002.
- 5) Finaure J.P, Borne P, Leroy A, Dits M. Pharmacocinétique de la fosfomycine. Rev Prat 1991; 41(juillet): 18-20.
- 6) Kane S, Baumy-Vaccar V, Dery V. ODK Antibiotiques et Antifongiques, 3ème Edition, Guide de prescription des médicaments chez le patient.
- 7) Bergan T. Pharmacokinetic comparison between fosfomycin and other phosphonic acid derivatives. Chemotherapy 1990; 36(1):10-13.
- 8) Bouquet JL, Quantin C, Albin A, Virgin G, Guillou J, Martin-Dugouat P. Pharmacokinetics of fosfomycin. In Hemodialysis Patients. Clin Nephrol 1982; 23(1): 218-21.
- 9) Janice D, Wessie R, Farley J, Namdar S. Adverse Events Associated with fosfomycin use : review of the literature and analysis of the FDA adverse event reporting system database. Infect Dis Ther (2014) 4:43-50.
- 10) Pagan M, Gougeons V. The relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients: A systematic review. Int J Infect Dis. 2013;42:289-93.
- 11) Michopoulos AS, Livadioti G, Gougeons V. The revival of fosfomycin. Int J Infect Dis. 2001;13(1):732-9.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 23 : FIP DAPTOMYCINE

Stabilité : La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée dans le flacon a été démontrée pendant 12 heures à 25°C et jusqu'à 48 heures entre 2°C et 8°C. La stabilité chimique et physique de la solution diluée dans la poche de perfusion établie est de 12 heures à 25°C ou de 24 heures entre 2°C et 8°C.

Références bibliographiques

- (1) www.who.int/medicines/whodoc/2014/04/2014042016 consulté le 07/04/2016.
- (2) Daptomine. Thérapie 2015. Online version <https://www.barbadosz.com> consulté le 07/04/2016.
- (3) Daptomycine. Vofi Hôpital 2015. Online version <https://www.vofi-hospital.com> consulté le 07/04/2016.
- (4) Résumé des caractéristiques produit - ANSM - Mis à jour le 28/07/2002.
- (5) Brown B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Kozak W, Kasirajan H. Population pharmacokinetics of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(3): 299-307.
- (6) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021122Orig1s001.pdf consulté le 07/04/2016.
- (7) Burnham O, Johnson C, Trautman F, Mason J, Wetz T, Keaton JT. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. J Antimicrob Chemother 2008; 61(1): 26-9.
- (8) Chaves RL, Chaturvedi A, Beninger D, Thirumangalakudi S. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with stephilyticus bacteremia and severe renal impairment. J Antimicrob Chemother 2014; 69(1):200-10.
- (9) Yen MH, Yang WC, Hung CC, Yang CY, Chang CC, Huang JJ, Lin FY, Wang CC. U-51' Daptomycin antibiotic load therapy for hemodialysis patients with infectious mononucleosis. Cases Hemodialysis 2015; 9(1):200-10.
- (10) Stevens ML, Saper JA, Courmaveil MD, Patel JH, Gao L, Huang W, Mueller BA. Single-dose daptomycin pharmacokinetics in chronic hemodialysis patients. J Pharm Med 2010; 12(4): 279-84.
- (11) Burnham O, Keaton JT. A simplified three-times weekly daptomycin dosing regimen for chronic hemodialysis patients. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8(1): 11-4.
- (12) Patel N, Carlson K, Grese DV et al. Use of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to determine optimal administration of daptomycin in chronic hemodialysis patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(4): 1477-83.
- (13) Katsaris S, Laskaraki M, Liakou S, Gouli S, Coust W, Sidoris E. Pharmacokinetics of daptomycin in patients with acute renal failure not receiving dialysis. Antimicrob Agents Chemother 2012; 57(6): 2890-6.
- (14) Kiefer F, Schöppel B, Ludwig U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antimicrobial drug therapy in cancer patients with kidney dysfunction. World J Nephrol 2013; 3(4):330-44.
- (15) Butterfield JM, Mueller BA, Patel N, Chone K, Grese DV, Skarke VN, Lode TP. Daptomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics in a pooled sample of patients receiving thrice-weekly hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(2): 584-92.
- (16) Aggouos DN, Poda SC, Neelley K, Forstad GN. Management of gram-positive blood stream and hemodialysis. Am J Kidney Dis 2011; 57(6): 624-34.

Rédigé par : Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par : G David et T Chroboczek (Infectiologues), J. Hamoun (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

	Document de référence	Page 1/1
	FIP – DAPTOMYCINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL Pour application : pharmacie	Référence Avril 2016

Pharmacologie – Mécanisme

La daptomycine est un lipopeptide cyclique naturel, actif uniquement sur les bactéries à Gram +. La daptomycine a une activité concentration-dépendante rapidement bactéricide vis-à-vis des bactéries à Gram +.

Diamètre oséologique : 2 heures en moyenne chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Métabolisme : Au cours de études in vitro, la daptomycine n'était pas métabolisée par les microsomes hépatiques humains. Cependant après marquage au carbone 14 des métabolites inactifs ont été retrouvés dans les urines.

Excréction : La daptomycine est éliminée essentiellement par voie rénale.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter la posologie de la daptomycine chez le patient insuffisant rénal sévère dont le **DFG est inférieur à 60 ml/min**.

Adaptation posologique de la daptomycine proposée en fonction du degré d'insuffisance rénale :

DFG	Posologies standards	Infections ostéo-articulaires
DFG > 60 ml/min	6mg/kg par 24h	8mg/kg par 24h
60 > DFG > 30 ml/min	6 mg/kg par 24h	8 mg/kg par 24h
30 > DFG > 15 ml/min	6 mg/kg par 48h	8 mg/kg par 48h
DFG < 15 ml/min + Hémodialyse	4 à 6 mg/kg par 48h	

⇒ Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré en une fois après la séance les jours d'hémodialyse (15% en 4 heures).

Administration : Administrer en perfusion IV de 30 minutes ou en IVCI (2 minutes).

- Reconstitution : 350mg de daptomycine dans 7ml de NaCl 0,9% ou 500mg dans 10ml (concentration=50mg/ml).
- Dilution : 350mg de daptomycine dans 50ml de NaCl 0,9%

Rédigé par : Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par : G David et T Chroboczek (Infectiologues), J. Hamoun (Néphrologue), J. Bouhadouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 24 : FIP NITROFURANTOINE

	Document de référence Pharmacie	Page 1/1 Référence
	FIP-NITROFURANTOINE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL Pour application : pharmacie	Février 2016

Pharmacologie – Mécanisme

La nitrofurantoine est un antibiotique de la famille des nitrofuranes. Elle agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens sur des espèces à Gram négatif et à Gram positif.

Demi-vie plasmatique : 20 à 30 minutes en moyenne, chez le sujet avec une fonction rénale normale.

Métabolisme : La moitié environ de la nitrofurantoine absorbée est métabolisée.

Excrétion : La nitrofurantoine est excrétée majoritairement par voie rénale (60%) et par voie biliaire (40%) sous forme inchangée active.

Intervention pharmaceutique – Optimisation

⇒ Il est nécessaire d'adapter l'utilisation de la nitrofurantoine chez le patient insuffisant rénal sévère dont le DFG est inférieur à 60 ml/min.

Possibilité d'utilisation de la nitrofurantoine en fonction du degré d'insuffisance rénale :

	Traitement curatif de la cystite documentée
40 > DFG > 20ml/min	Posologie : 300mg/jour en 3 prises - femme jeune : utilisation déconseillée - femme âgée (>65 ans) : utilisation contre indiquée
DFG < 20 ml/min	Utilisation contre indiquée Diminution de l'excrétion urinaire (risque d'inefficacité)
Hémodialyse	Utilisation contre indiquée

Administration : voie orale : avaler les gélules de préférence au cours des repas.

Références bibliographiques

- (1) ePresca : Online version www.epresca.com dernière mise à jour juillet 2014, consulté le 07/04/2016.
- (2) Nitrofurantoine. Thérapie 2015. Online version <http://www.therapie.be>, consulté le 07/04/2016.
- (3) Nitrofurantoine. Vidal Hospitalier 2015. Online version <http://www.vidal.be>, consulté le 07/04/2016.
- (4) Résumé des caractéristiques produit - ANSM - MIA à jour le : 26/07/2009.
- (5) Bondi A, Turic M. Comparison of oxalidene and nitrofurantoin in vitro and assessment of oxalidene in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1987; 7:589.
- (6) Foster B, Peterson SE. Nitrofurantoin disposition. Clin Pharmacol Ther 1981; 29: 265-6.
- (7) Foster B, Peterson SE. Nitrofurantoin, sulfamethoxazole and trimethoprim urinary concentration in ureapoly functioning pyelonephric patients. J Urol 1979; 124: 845.
- (8) Gorb JS, Sorenson JA, O'Neil RM. Urinary excretion of radiolabeled sulfamethoxazole and nitrofurantoin in patients with reduced renal function. J Urol 1985; 94: 371.
- (9) Sachs J, Geer T, Noel P et al. Effect of renal function on urinary recovery of orally administered nitrofurantoin. N Engl J Med 1988; 278: 1032.
- (10) NITROFURANTOIN. Micromedex. 2013.
- (11) Venkatas C, Ford J, Maslow JB. Nitrofurantoin neurotoxicity. Aust NZ J Med 1981; 11: 400-4.
- (12) Gilbert DN. Urinary tract infections in patients with chronic renal insufficiency. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(2): 327-31.
- (13) Gilgore M, Andrews GD. Nitrofurantoin. Contribution in Patients with a Creatinine Clearance Below 30 ml/min: Looking for the Evidence. Ann Pharmacother 2003; 37(1): 104-11.
- (14) http://www.who.int/medicines/medicines_information/whodoc/whodoc_nitrofurantoin_fr. Adresse UR, consulté le 07/04/2016 ; <http://sums.usc.edu/information-de-securite-lettres-aux-professionnels-sante/nitrofurantoine-francois-h-0-utilisation-en-fonction-du-degre-d-insuffisance-renale-et-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-lettres-aux-professionnels-de-sante>.

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

Rédigé par :	Mélanie PAGANI (Interne en pharmacie)
Validé par :	G. David et T. Chroboczek (Infectiologues), J. Hannoun (Néphrologue), J. Bouhaddouch (Réanimateur), M. Bourdelin (Pharmacien)

ANNEXE 25 : TABLEAU RECAPITULATIF DES ADAPTATIONS POSOLOGIQUES DES ANTIBIOTIQUES A LA FONCTION RENALE

VERSION DU 29/04/2016

ANTIINFECTIEUX : ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LE PATIENT ADULTE INSUFFISANT RENAL												
Spécialités	DCI	DFG > 60	59 à 50	49 à 45	44 à 30	29 à 25	24 à 20	19 à 15	14 à 10	9 à 5	4 à 0	Hémodialyse
CLAMOXYL YO	amoxicilline	2 à 6g /24h	2 à 6g /24h			1 à 3g /24h			500mg à 1,5g /24h			
CLAMOXYL IV	amoxicilline	2 à 12g /24h	2 à 12g /24h			1 à 6g /24h			500mg à 3g /24h			
AUGMENTIN YO	amoxicilline + acide clavulanique	1g toutes les 8h	1g ttes les 8h			500mg ttes les 8 à 12h			500 à 750mg /24h			
AUGMENTIN IV	amoxicilline + acide clavulanique	2 à 12g /24h	2 à 12g /24h			1 à 6g /24h			500 à 3g /24h			
CEFAZOLINE	céfazoline	500mg ttes les 6h	250mg ttes les 6h			250mg toutes les 12h			250mg ttes les 24 à 36h	500mg toutes les 12h	2000mg après la séance en 15min	
AXEPIM	céfépime	2000mg toutes les 12h	1000mg ttes les 12h			1000mg ttes les 24h			500mg ttes les 24h			
CLAFORAN	céfotaxime											
	posologie standard	1000mg toutes les 8h	1000mg ttes les 8h			1000mg ttes les 12h			pas d'utilisation chez HD privilégier la céftriazone			
	posologie forte	2000mg toutes les 8h	2000mg ttes les 8h			2000mg ttes les 12h						
FORTUM	ceftazidime											
	infection peu sévère	1000mg toutes les 8h	1000mg ttes les 12h			1000mg ttes les 24h			1000mg ttes les 48h		1000mg après la séance en 30min	
	infection sévère	2000mg toutes les 8h EN CONTINU (PSE)	2000mg ttes les 12h			2000mg ttes les 24h			2000mg ttes les 48h		2000mg après la séance en 30min	
ROCEPHINE	ceftriazone											
	posologie usuelle	1000mg toutes les 24h	1000mg toutes les 24h						1000mg toutes les 48h		1000mg après la séance en 15min ou IVD lente	
	posologie maximale	2000mg toutes les 24h	2000mg ttes les 24h						2000mg toutes les 48h		2000mg après la séance en 30min	
ORBENINE	cloxacilline											
	endocardites ou infections sur matériel	2000mg ttes les 4 à 6h	2000mg ttes les 4 à 6h			1500mg ttes les 6h (ou 2000mg ttes les 8h)				administration avant ou après la séance d'HD (molécule non dialysable)		
	autres indications					1000mg ttes les 6h						
TAZOCILLINE	pipéracilline + tazobactam	4g/500mg ttes les 6 à 8h	4g/500mg ttes les 6 à 8h			4g/500mg ttes les 8h			4g/500mg ttes les 12h		4g/500mg après la séance en 30min	
TIENAM	imipenem											
	posologie 500mg 4*/j	500mg ttes les 6h	500mg ttes les 8h			AVIS INFECTIO OBLIGATOIRE : privilégier le méropenem						
	posologie 1g *3 /j	750mg ttes les 6h	500mg ttes les 6h									
INVANZ	ertapenem	1000mg toutes les 24h	1000mg toutes les 24h			500mg toutes les 24h						

Spécialités	DCI	DFG > 60	59 à 50	49 à 45	44 à 30	29 à 25	24 à 20	19 à 15	14 à 10	9 à 5	4 à 0	Hémodialyse
MEROMEM	méropénem	posologie 1g *3 /j	1000mg ttes les 8h	1000mg ttes les 12h		500mg ttes les 12h		500mg ttes les 24h				
		posologie 2g *3 /j	2000mg ttes les 8h	2000mg ttes les 12h		1000mg ttes les 12h		1000mg ttes les 24h				
YANCOICIN	vancomycine	administration discontinue	Dc= 20mg/kg puis Dc=15mg/kg par 12h <i>Taux résiduel à H24 = 15-20mg/l</i>	Dose de charge = 20mg/kg puis 10mg/kg par 12h <i>Taux résiduel à H24 = 15-20mg/l</i>	Dc=20mg/kg puis Dc=15mg/kg q par 24h	Proposer un autre antibiotique anti staphylococcique AVIS INFECTIO OBLIGATOIRE					Dc=20mg/kg puis Dc=15mg/kg après chaque séance <i>Taux résiduel avant chaque dialyse = 15 à</i>	
		administration continue (PSE)	Dc= 20mg/kg puis Dc=30mg/kg par 24h <i>Taux plateau cible = 20-30mg/l</i>	Dc=20mg/kg puis Dc=20mg/kg par 24h <i>Taux plateau cible = 20-30mg/l</i>	X						X	
TARGOCID	teicoplanine	infections tissus mous et urinaires compliquées	6 mg/kg (400mg) toutes les 24h	6mg/kg (400mg) toutes les 48h		6mg/kg (400mg) toutes les 12h					11 à 13 : 6mg/kg (400mg) ttes les 12h 14 : 6mg/kg (400mg) toutes les 12h	
		infections ostéo- articulaires	12mg/kg (800mg) toutes les 24h									
CIFLOX YO	ciprofloxacine	500 à 750mg toutes les 12h	500mg toutes les 12h		500mg ttes les 24h							
CIFLOX IV	ciprofloxacine	400mg toutes les 8 à 12h	400mg toutes les 12h		400mg ttes les 24h							
TAYANIC IV/VO	lévofloxacine	posologie 500mg/24h	500 mg toutes les 24h	250mg toutes les 24h		250mg toutes les 48h						
		posologie 500mg/12h	500 mg toutes les 12h	250mg toutes les 12h		250mg toutes les 24h					250mg ttes les 48h	
OFLOCET IV/VO	ofloxacine	200mg ttes les 12h		200mg ttes les 24h			200mg ttes les 48h					
AMIKLIN	amikacine	18 à 25mg/kg	posologie = 18 à 25 mg/kg durée maximale de traitement 2 à 3 jours (objectif de taux résiduel < 2,5mg/l)								18 à 25mg/kg une heure avant la séance	
GENTALLINE	gentamicine	4 à 6mg/kg	posologie = 4 à 6 mg/kg durée maximale de traitement 2 à 3 jours (objectif de taux résiduel < 0,5 mg/l)								4 à 6 mg/kg une heure avant la séance	
ZECLAR IV/PO	clarithromycine	500mg toutes les 12h	500mg toutes les 12h		500mg toutes les 24h							
CUBICIN	daptomycine	posologie standard	6mg/kg par 24h	6mg/kg par 24h		6mg/kg par 48h		4 à 6 mg/kg par 48h				
		infections ostéo- articulaires	8mg/kg par 24h	8mg/kg par 24h		8mg/kg par 48h						
FOSFOCINE IV	fosfomycine	4000mg toutes les 8h (sans dépasser 16 g/jour)	4000mg toutes les 12h		4000mg toutes les 36 à 48h			2000mg toutes les 48h		2000mg après chaque séance de dialyse		
FLAGYL	métronidazole	500mg toutes les 8h	500mg toutes les 8h				250mg toutes les 8h					
BACTRIM	cotrimoxazole	infections à P.carinii	80mg/kg/j réparti en 3 ou 4 prises	80mg/kg/j réparti en 3 ou 4 prises		50mg/kg/j réparti en 3 à 4 prises		25mg/kg/j réparti en 3 à 4 prises				
		autres infections	800mg toutes les 8 à 12h	800mg toutes les 8 à 12h		800mg toutes les 24h		800mg toutes les 48h				
FURADANTINE	nitrofurantoïne	300mg/jour en 3 prises	300mg/jour en 3 prises		femme jeune : utilisation déconseillée femme âgée : utilisation contre indiquée		utilisation contre indiquée diminution de l'excrétion urinaire (risque d'insuffisance)			utilisation contre indiquée		
RIFADINE	rifampicine	600 à 1200mg par 24h	600 à 1200mg par 24h		600mg par 24h							aucune adaptation

ANNEXE 26 : MODE OPERATOIRE DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DES TRAITEMENTS

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">MODE OPERATOIRE :</p> <p style="text-align: center;">Remplissage de la fiche de conciliation des traitements médicamenteux à l'admission du patient</p> <p>Rédigé par : M. Zagari (interne en pharmacie) Validé par : L'équipe pharmaceutique</p> <p>Version : 15/10/15 Date de mise en application : 17/11/15</p> </div> <p>1. Objet : Modalités de remplissage de la fiche de conciliation des traitements médicamenteux à l'admission du patient dans le service.</p> <p>2. Domaine d'application : Conciliation des traitements médicamenteux à l'admission du patient.</p> <p>3. Personnes concernées : Etudiants en pharmacie, Internes et Pharmaciens.</p> <p>4. Document de référence : The High 5s Project: Standard Operating Protocol for assuring Medication Accuracy at Transitions in Care - Medication Reconciliation, Version 3, Septembre 2014.</p> <p>5. Abbreviations et définitions :</p> <ul style="list-style-type: none"> • High 5s : projet coordonné par l'OMS sur l'amélioration de la sécurité des patients. • OMA : Ordonnance des Médicaments à l'Admission d'un patient hospitalisé dans un service concerné par la conciliation médicamenteuse. • BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé d'un patient hospitalisé dans un service de soins d'un établissement de santé. C'est un document qui comprend les médicaments pris en routine avant l'hospitalisation (y compris l'automédication). De manière optimale il est réalisé dans les 24 premières heures d'hospitalisation. • CTM : Conciliation des Traitements Médicamenteux entre la ville et l'hôpital : processus pluri disciplinaire et interactif qui intègre à une nouvelle prescription hospitalière les médicaments pris habituellement par le patient. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiche de conciliation des traitements médicamenteux : document qui mentionne les médicaments de l'OMA, le BMO, la nature des divergences observées et leur résolution médicale. Elle existe sous format papier et informatique. Elle est archivée dans le DMP. • DMP : Dossier Médicale Patient • Divergence entre le BMO et l'OMA : écart entre le BMO et l'OMA qui peut être un écart de principe actif, de dose, de posologie, de forme galénique ou de voie d'administration (or correspondance validée en COMEDIMS). - Divergence non documentée : pas de mention manuscrite ou informatique de la nouvelle prescription d'un médicament dans le DMP. - Divergence intentionnelle : décision médicale de modification du traitement exprimée de façon orale, manuscrite ou informatique. - Divergence non intentionnelle : divergence constatée entre le BMO et l'OMA sans aucune justification ou argumentation médicale dans le DMP. <p>6. Description de la démarche de conciliation :</p> <p>La démarche de conciliation concerne tous les patients préalablement sélectionnés par un médecin sénior ou interne du service.</p> <p>Les acteurs de cette démarche sont un interne en pharmacie (coordinateur de l'étude) et les externes en pharmacie après habilitation.</p> <p>La démarche se décline en différentes étapes :</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Sélection des patients à concilier : sélection en amont par un médecin sénior du service. b. Contact avec l'infirmière référente du patient : évaluer la possibilité d'inclusion du patient en tenant compte de ses capacités de compréhension et de sa disponibilité durant son hospitalisation. c. Contact avec le patient : <ul style="list-style-type: none"> - Acceptation ou refus d'inclusion dans l'étude. - Récupérer l'ordonnance des traitements habituels du patient. - Discuter de l'automédication et recueillir l'ensemble des molécules prises (phytothérapie, homéopathie, tisanes...)
--	---

<p>- Noter les coordonnées du médecin traitant et des différents acteurs de la prise en charge médicamenteuse du patient (nom, adresse et numéro de téléphone).</p> <p>- Noter les coordonnées de la pharmacie d'officine (nom, l'adresse et le téléphone).</p> <p>- Recueil du traitement personnel apporté par le patient.</p> <p>- Si besoin, rencontre avec la famille pour recueillir les informations manquantes.</p> <p>d. <u>Consultation du DMP (papier ou informatique)</u> : Prescription du médecin généraliste, différents courriers d'hospitalisation, dossier de sortie des urgences ou d'un autre service d'hospitalisation.</p> <p>e. Appel du médecin traitant et de la pharmacie d'officine si besoin d'informations supplémentaires. → Réalisation du BMO sur la fiche de conciliation des traitements médicamenteux.</p> <p>f. Consultation de l'ordonnance réalisée sur <u>Coctélog</u> à J1 par le médecin du service (moins de 24h après l'admission du patient). → Réalisation de l'OMA sur la fiche de conciliation des traitements médicamenteux.</p> <p>g. <u>Entretien avec le patient</u> : évaluer l'adhérence du patient à son traitement habituel et discuter de son observance, mise en place de différents outils d'aide à la bonne prise des traitements tel qu'un plan de prise personnalisé, proposition d'un programme d'éducation thérapeutique dans le cas échéant.</p> <p>h. <u>Entretien avec le médecin du service</u> : correction des divergences non intentionnelles recensées et argumentation des divergences non documentées.</p> <p>7. Comment remplir la fiche de conciliation des traitements médicamenteux : <i>Voir : fiche de conciliation médicamenteuse à l'admission F1 et F2</i></p> <p>a. La fiche de conciliation médicamenteuse à l'admission</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remplir nom/prénom du patient, date de naissance, poids, taille, date d'hospitalisation. - Si critères d'exclusion, les cocher. - Remplir la partie « antécédents » : insuffisance rénale, hépatique et autres. - Remplir la partie « allergies médicamenteuses ». - Renseigner l'automédication. - Renseigner les informations concernant la pharmacie d'officine et le médecin traitant. 	<p>b. <u>Le BMO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Noter la date et l'heure de réalisation du BMO. - Noter l'ensemble des médicaments recueillis à partir des différents supports à notre disposition de manière plus exhaustive possible : DCI, dosage, forme, posologie et statut (arrêt/modification/poursuite). - Inscrire le nombre de lignes de BMO et le temps consacré à sa réalisation. <p>c. <u>L'OMA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Noter la date et l'heure de réalisation de l'OMA. - Noter la DCI, le dosage, forme, posologie des médicaments prescrits sur <u>Coctélog</u> à J1. - Inscrire le nombre de lignes de l'OMA. <p>d. <u>Le CTM</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Remplir la partie CTM de la fiche de conciliation des traitements médicamenteux en renseignant la date et l'heure. - Comparaison BMO et OMA : comparaison de chacune des lignes de traitement : choisir le statut « Correct » ou « Divergent ». ✓ « Correct » : aucune divergence = absence d'écart ou écart documenté. ✓ « Divergent » : divergence constatée non documentée. - Définir l'état intentionnel ou non intentionnel des divergences (après entretien avec le médecin du service). - Coter les divergences : <ul style="list-style-type: none"> ✓ « A documenter » si la divergence est non intentionnelle : argumentation par le médecin de la modification, arrêt ou ajout de traitement dans le DMP. ✓ « A corriger » si la divergence est non intentionnelle : le médecin rectifie l'OMA et précise la modification, l'arrêt ou l'ajout d'un traitement dans le DMP. - Inscrire le nombre de divergences et le temps de réalisation du CTM. <p>e. <u>Les sources</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indiquer les sources consultées lors du processus de conciliation médicamenteuse en cochant les cases correspondantes dans l'encadré « sources » de la fiche de conciliation des traitements médicamenteux.
---	---

ANNEXE 27 : FICHE DE CONCILIATION MEDICAMENTEUSE A L'ADMISSION

Rédaction : M. Pagani
Validation : M. Bourdeleu

V1 (14/10/15)

Fiche de conciliation médicamenteuse à l'admission

Date de conciliation :

Informations patient :

- Nom/Prénom du patient :
- Sexe :
- Date de naissance :
- Poids :
- Taille :
- Date de début d'hospitalisation :

Critères d'exclusion : si oui (cocher la case correspondante) / si non (ne rien cocher)

- Patient ne parlant pas français ou ne pouvant pas être interrogé le jour de la conciliation
- Refus du patient
- Troubles cognitifs

Antécédents : si oui (cocher la case correspondante) / si non (ne rien cocher)

- Insuffisance rénale :
Créatininémie =
CKD-EPI =
- Insuffisance hépatique :
Score de Child Pugh =

Allergies médicamenteuses :

- Oui : lesquelles ?
- Non

Automédication :

- Oui : lesquelles ?
- Non

Annuaire :

- Officine
Nom :
Adresse :
Téléphone :
Fax :
- Médecin traitant
Nom :
Adresse :
Téléphone :
Fax :

Rédaction : M. Pagani
Validation : M. Bourdeleu

V1 (14/10/15)

Score de Child Pugh (cirrhose)

Calcul des points	1	2	3
Bilirubine (µmol/l)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Ascite	-	facile à contrôler	constante
TP	>54%	44-54%	<44%
Encéphalopathie	absente	contrôlée médicalement	mal contrôlée médicalement

Points attribués
Classe A : 5 à 6
Classe B : 7 à 9
Classe C : 10 à 15

ANNEXE 29 : TABLEAU RECAPITULATIF DE LA COTATION DE L'IMPACT CLINIQUE SELON L'ECHELLE DE HATOUM DES 35 DNI

Numéro de DNI analysé	Classe ATC concernée par les DNI	Nom du médicament en DCI	Type de Divergence (DNI)	Commentaires	Age en année	Nombre de lignes de traitements à l'entrée (BMO)	Clairance calculée avec CKD-EPI (ml/min/1,73 M2)	Motif d'hospitalisation	Antécédents	Commentaires	Cotation de l'impact clinique : Interne en pharmacie	Cotation de l'impact clinique : Pharmacien sénior	Cotation de l'impact clinique : Médecin sénior
1	A	Lopéramide (=ARESTAL)	arrêt	Outbi de prescription de lopéramide	90	13	52	Vomissements, vertiges dans un contexte d'effets indésirables de la DDV/CYCLIME, traitement associé à une chimiothérapie par TARCEVA	Polypes coliques, anétrie, UGD, HTA, liggroma du coude droit, résection endo-urétrale de prostate, LNM chronique stade I, adénocarcinome T3M0M1 avec méstases adénopathies coeliques (sous TARCEVA)		0	0	1
2	N	Fentanyl patch	arrêt	Outbi de prescription du patch de Fentanyl 12microg/jour	53	26	78	Déséquilibre de son diabète de type 2, sous soléma Bod-time, dans le cadre de troubles diététiques	HTA DTZ compliqué : néphropathie diabétique, microalbuminurie et neuropathie diabétique Dyslipidémie Trouble bipolaire et psychose paranoïaque Épimécomasie dans le cadre d'un hypogonadisme 2nd à une hypoprotéinémie sous NL Sépsis hépatique, avec biliaires hépatique, centompastricantier, traxer, et zovirax		1	1	1
3	B	Fludione (=PREVISCAN)	augmentation de posologie	Prescription d'1top à la place d'un 1Zop habituellement au domicile	76	10	8	Prise en charge d'une bactériémie à Staphylococcus aureus multi sensible.	CLB IFC post chimio, dialysé depuis 12 ans sur FAV à gauche les maljeulsam Coronaropathie revascularisée en 03/2015 (stent actif IVI) Cardiopathie isolaémique hypokinétique FEVG 35-40% Défibrillateur biventriculaire sur flutter commun et TV non soutenue syncopale, pas de CI à IFRM paroxystique - Tabagisme sevré depuis 26 ans - Hémalome spontané de la paroi abdominale 03/2015 - Troubles cognitifs depuis quelques mois notamment mnésiques	IMP à l'entrée = 2,6, IMP à la sortie = 1,9 : patient suivi à ATTIRA avec un IMP plutôt proche de 2 que de 3	1	2	2
4	V	Forimel protein	arrêt	Outbi de prescription des CND	91	17	14	Décompensation cardiaque gauche compliquée d'une insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique	IFC stade 4 non dialysé d'origine tubulo-interstitielle sur pyélonéphrite chronique, une cardiopathie hypertrophique d'origine hypertensive avec bon VG, un AVC isolaémique régressif en juin 2015, une gammopathie monoclonale à IgG lambda découverte en avril 2016 sous surveillance ainsi qu'une occlusion sur bide avec résection du grêle en 2014.		1	1	1

5	C	Omega 3	modification modalité d'administration	Administration le midi plutôt que le matin	61	15	75	Déséquilibre de son diabète de type 2, connu depuis 15 ans, malgré une insulinothérapie basale introduite en mai 2016, dans un contexte de syndrome dépressif avec crises boulimiques l'après-midi	syndrome dépressif chronique, HTA et AVC ischémique (hémiplégie droite séquellaire)	0	0	0	0
6	R	Ipratropium INHALE (=ATROVENT)	arrêt	3 aérosols par jour habituellement (oubli de prescription)	61	14	95	Pylélonéphrite aiguë à E. COLIBLSE	pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique traitée par corticoïdes depuis avril 2016 (30 mg de Solupred), insuffisance respiratoire chronique sous 31 au repos et 41 à l'effort, un asthme, un BPCO sur tabagisme sévère il y a 13 ans à 80 paquets/année, une notion d'allergie aux pigeons et une notion d'aspergillose, une pneumopathie à SARFM à Pseudomonas aeruginosa en janvier 2016 avec un passage en réanimation et une ACFA et une TYP du MI traitée par AVK, diabète de type 2, un syndrome anio-dépressif et une arthrose diffuse surtout au niveau du genou droit	2	2	2	0
7	R	Terbutaline INHALE (=BRICANYL)	arrêt	3 aérosols par jour habituellement (oubli de prescription)	61	14	95	Pylélonéphrite aiguë à E. COLIBLSE	pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique traitée par corticoïdes depuis avril 2016 (30 mg de Solupred), insuffisance respiratoire chronique sous 31 au repos et 41 à l'effort, un asthme, un BPCO sur tabagisme sévère il y a 13 ans à 80 paquets/année, une notion d'allergie aux pigeons et une notion d'aspergillose, une pneumopathie à SARFM à Pseudomonas aeruginosa en janvier 2016 avec un passage en réanimation et une ACFA et une TYP du MI traitée par AVK, diabète de type 2, un syndrome anio-dépressif et une arthrose diffuse surtout au niveau du genou droit	2	2	2	1
8	B	Clopidogrel (=PLAVIX)	modification modalité d'administration	Administration le matin plutôt que le midi	88	16	83	Pylélonéphrite droite à Klebsiella pneumoniae multi-S et Escherichia coli ampi R	Gastrectomie partielle sur néo gastrique Cataracte bilatérale Thyroïdectomie partielle Ostéosynthèse cervicale C4-C5 Abouchement de la vessie à l'ombilic Hypothyroïdie substituée Paraparésie suite à une chute dans les escaliers en 2012 avec niveau lésionnel sous l'ombilic. Auto-sondage évacuateur	1	0	0	0

9	H	Oxybutyrimine (=DITROPAN)	arrêt	Oubli de prescription oxybutyrimine	88	15	83	Pyléonéphrite droite à Klebsiella pneumoniae multi-S et Escherichia coli ampicR	Gastrectomie partielle sur néo gastrique Cataracte bilatérale Thyroïdectomie partielle Oesophagite cervicale C4,C5 Abouchement de la vessie à l'ombilic Hypothyroïdie substituée Paraparésie suite à une chute dans les escaliers en 2012 avec niveau lésionnel sous l'ombilic. Auto-sondage évacuateur	1	0	2	1
10	M	Baclofène (=Lioresal)	modification modalité d'administration	Prescription 1,5cp le matin au lieu de 0,5-0,5-0,5cp au domicile	81	15	44	Infection urinaire sur sonde à demeure	myocardopathie ischémique etrythmique suivie par le Docteur CHATROM, un défibrillateur triple chambre, un pacemaker, un syndrome parkinsonien suivi par le Docteur CAKMAK traité par dopathérapie, une dyslipidémie, des hypotensions orthostatiques, une hypovitaminose D, une prostatite aigue à Proteus mirabilis en Mars 2015 et une sonde à demeure à domicile, valve mécanique posée en 1986	1	2	1	1
11	N	Paracétamol	augmentation de posologie	Prescription de 4g à la place de 3g au domicile	53	26	78	Déséquilibre de son diabète de type 2, sous schéma Bed-time, dans le cadre de troubles diététiques	HTA DT2 compliqué : rétinopathie diabétique, microalbuminurie et neuropathie diabétique Dyslipidémie Trouble bipolaire et psychose paranoïaque Gynécomastie dans le cadre d'un hypogonadisme secondaire à une hyperprolactinémie sous NL Stéatose hépatique avec lithiasis hépatique	1	0	0	0
12	S	OPTICRON (=collure t des allergies saisonnières)	modification modalité d'administration	Prescription de 2 fois par jour en systématique à la place de 2 à 6 fois/jour en si besoin	53	26	78	Déséquilibre de son diabète de type 2, sous schéma Bed-time, dans le cadre de troubles diététiques	HTA DT2 compliqué : rétinopathie diabétique, microalbuminurie et neuropathie diabétique Dyslipidémie Trouble bipolaire et psychose paranoïaque Gynécomastie dans le cadre d'un hypogonadisme 2nd à une hyperprolactinémie sous NL Stéatose hépatique avec lithiasis hépatique	0	0	0	1
13	N	Lévodopa/De nzérazide (=MODOPAR)	arrêt	Oubli de prescription du traitement du domicile sous MODOPAR 125-125-62,5-62,5mg	88	13	33	Prise en charge dans les suites d'une chute à domicile en voulant se lever du lit avec hypoglycémie symptomatique, compliquée de rhabdomyolyse	HTA DMD Dilatation des bronches sur le LLD Diverticulaire colique Maladie de Parkinson idiopathique, Quasi cécité avec décollement de rétine droite sur forte myopie et DMLA œil gauche. ACFA Athérome carotidien. Mastoidite dans l'enfance avec surdité séquellaire appareillée à gauche +	2	2	2	2

14	S	Lataprost (=collyre anti glaucomateux)	arrêt		89	13	68	Prise en charge d'une décompensation respiratoire non grave, probablement liée sur une pneumopathie de la base gauche et une décompensation cardiaque gauche	Lymphome B grandes cellules agressif depuis 2011, 8 cures de R mini Chopp avec bonne réponse, pas de surveillance hémato actuellement (pas de nouveau traitement si récidive) AVC ischémique 2006 avec notion de déficit du MID et PF séquellaire Cardiopathie hypertensive et rythmique ACFA non décompensée, antérieurement sous AVK (arrêté sur chutes à répétition) DT2 sous répaglinide HTA Dyslipidémie Hypothyroïdie	1	0	1	2
15	A	Alginate de sodium (=GAVISCON)	arrêt		64	22	97	Prise en charge d'un déséquilibre de son diabète de type 2, connu depuis 2007, insulino- traité depuis 2011, sous schéma basal bolus	DT2, BPCO, neuropathie des membres inférieurs, HTA, dyslipidémies, troubles de la conduite avec dépression, Tabagisme a 40 PA appendicectomie et prostatectomie sur lésions cancéreuses	0	1	0	0
16	A	Cilbenclamide (=DADMILL)	diminution de posologie	Prescription de 1- 0-1 au lieu de 1-1- 1	64	8	112	Douleur abdominale fébrile faisant découvrir une masse hépatique suspecte.	DT2 sous meto, hemidaonil. HTA Notion d'éthylisme chronique Tabagisme actif 1 paquet/2 jours depuis au moins 10 ans Sd dépressif sous tercian	0	1	1	1
17	R	Salbutamol INHALE (=VENTOLINE)	augmentation de posologie	12 fois par jour en si besoin au lieu de 1 à 2 fois par jour au domicile	71	5	92	Bactériémie à pneumocoque dont le point de départ est une pan-sinusite.	asthme sous SYMBICORT et VENTOLINE à la demande, rhinite allergique, incontinence urinaire ayant conduit à la pose d'une TVT, une ostéoporose et une diverticulose colique, paralysie faciale	0	0	0	0
18	N	Paracétamol	arrêt		69	9	91	réalisation d'une ponction biopsie trans pariétale d'une lésion pulmonaire suspecte	adénocarcinome droit (lobectomie droite en 2006) suiv par Dr F alchero, validation 4 cures carbo almita avastin	1	1	1	1
19	A	Sitagliptine (=JANUVIA)	augmentation de posologie	Prescription 1-1-1 au lieu de 1-0-1	76	13	52	AVC ischémique	DT2 non IR HTA refractaire Hypothyroïdie	0	0	0	1

20	B	Sulfate ferreux/ acide folique (=TARDYFER OMB3)	mauvaise substitution	Substitution par Sulfate ferreux seul, acide folique	80	13	15	Infection sur sonde JJ bilatérale	hydronéphrose bilatérale avec la mise en place de sonde JJ depuis 2013, suite, cancer de vessie traité par bogthérapie compliqué d'une bécéglie en 2013, IDM stenté en 2004 suivi à la clinique de la Sauvegarde, une ACFA, une HTA, une BPCO, une PTH gauche, un tabagisme sévère depuis 20 ans estimé à 30.	1	0	0	0
21	G	Tamsulosine (=JOSIR)	ajout	Ajout par erreur de tamsulosine	80	13	15	Infection sur sonde JJ bilatérale	hydronéphrose bilatérale avec la mise en place de sonde JJ depuis 2013, cancer de vessie traité par bogthérapie compliqué d'une bécéglie en 2013, IDM stenté en 2004 suivi à la clinique de la Sauvegarde, une ACFA, une HTA, une BPCO, une PTH gauche, un tabagisme sévère depuis 20 ans estimé à 30 paquets/année.	1	2	1	1
22	V	Polystyrene sulfonate (=KAYEXALATE)	diminution de posologie	Prescription tous les 3 jours soit 2 fois/semaine au lieu de 3 fois/semaine	80	13	15	Infection sur sonde JJ bilatérale	hydronéphrose bilatérale avec la mise en place de sonde JJ depuis 2013, cancer de vessie traité par bogthérapie compliqué d'une bécéglie en 2013, IDM stenté en 2004 suivi à la clinique de la Sauvegarde, une ACFA, une HTA, une BPCO, une PTH gauche, un tabagisme sévère depuis 20 ans estimé à 30 paquets/année.	1	2	1	1
23	N	Zolpidem (=STILNODX)	mauvaise substitution	Substitution zolpidem 10mg par zopiclone (=MOVANE) 3,75mg	82	13	58	Prise en charge d'une probable piélonéphrite aiguë droite dans un contexte de maintien au domicile difficile chez une patiente obèse qui présente de nombreux escarres	Obésité poids > 180kg mais contrôle impossible car balance défectueuse DTZ depuis 20 ans, sous novomix HTA SAOS appareillé Molton de néo endométrial avec hystérectomie + annectomie bilatérale 1999	0	1	0	1
24	C	Trandolapril (=ODRIK)	mauvaise substitution	Substitution trandolapril 4mg par 1cp de péindopril 2mg	77	11	63	Prise en charge d'ulcères artériels évolutifs et très algiques dans un contexte d'artériopathie oblitérante des MI sévère d'évolution défavorable, malgré des soins locaux à domicile	Cure de hernie inguinale droite dans les années 70 Pontage mammaire interne gauche/diagonale et IVA et saphène/bissectrice en 2000. Endartériectomie du trépid carotidien gauche en 2000. Endartériectomie de l'artère fémorale commune droite en 2001. Désobstruction de l'artère sous clavrière gauche en 2002. Cure de hernie inguinale gauche en 2007. Résection endo-urétrale de prostate sur hypertrophie en décembre 2003. Angioplastie iliaque externe par endoprothèse. Revascularisation complexe du membre inférieur gauche en septembre 2014, multi-compliquée (TVP, puis thrombose de la revascularisation, puis surinfection avec lymphangite ayant conduit à une avec allogreffes veineuses) Ulcère gastroduodénal en 2005, HTA. Cardiopathie ischémique avec scintigraphie	1	1	1	1

25	C	Hydrochlorothiazide (=ESIDREX)	arrêt	Arrêt hydrochlorothiazide de 12,5mg (oubli d'un traitement antihypertenseur ; maintien de l'association sartan +	80	12	30	Prise en charge d'une exacerbation de probable BPCO mite sur infection bronchique et décompensation cardiaque gauche	BPCO HTA IFC (clair de bases 110) ADK colique en 2003 dystlipidémie appendicéctomie cholecyctectomie tabac sévère/alcool occasionnel	1	1	2	1
26	M	Acide zolédonique (=FOSAVANCE)	modification modalité d'administration	Pas de précision sur le jour d'administration (habituellement prescription une fois par semaine le dimanche)	78	13	93	Prise en charge d'un diabète de type 2, connu depuis 1999, insulino-traité depuis 2003	HTA Diabète de type 2 découvert en 1999 insulino-dépendant depuis 2003 Dyslipidémie Ostéoporose depuis 1992 Maladie des griffes du chat (Rate multimodulaire) Paralyse faciale en 2004 Zona en février 2008 Hystérectomie totale conservatrice en 1989 pour fibrome Fractures des 2 poignets opérées en 1973 Lithiase biliaire en 2003 Bandedeite urinaire TVT en 2005	1	0	1	0
27	L	Méthotrexate	arrêt	Oubli Méthotrexate 10mg en IV le jeudi	74	19	60	bactériémie à staph aureus oxa-5 sur une ostéite du 5ème orteil gauche probablement secondaire à une	PR sous MTX, DMID depuis 5 ans sous ADO, une ostéoporose, une tuberculose à l'âge de 23 ans, et la notion d'allergie à la Pénicilline	2	2	2	0
28	H	Carbimazole (=MED-MERCAZOLE)	arrêt	Oubli carbimazole 5mg prescrit sur un autre support	63	12	94	tableau de pneumopathie chez un patient ayant subi une lobectomie supérieure droite en Juin 2015 dans un contexte d'adénocarcinome pulmonaire	adénocarcinome de stade I A traité par lobectomie supérieure droite en Juin 2015 suivi par Dr Falchero, angioisse, dépression, HTA, Hypertthyroïdie découverte en janvier 2016 mis sous Carbimazole	1	2	2	1
29	C	Amlodipine (=AMLOR)	mauvaise substitution	Prescription d'amlodipine 10mg à la place du lercanidipine	92	6	54	bilan de sa mastocytose	HTA Mélanome de la cuisse gauche SSM niveau III diagnostiqué en 2011 Cholecyctectomie	1	1	1	1
30	N	Clobazam (=URBANYL)	diminution de posologie	Prescription de 3cp de clobazam 10mg au lieu de 4cp/j habituellement	57	16	113	prise en charge chirurgicale de ses abcès thyroïdiens	Une fibromyalgie, micro-adrénome hypophysaire sous surveillance simple, un syndrome anxi-dépressif, une insuffisance veineuse, des kystes ovariens, un asthme, des troubles fonctionnels intestinaux. Elle présente également une impressionnante liste d'intolérances et d'allergies à différents médicaments qui n'ont jamais été bilanciées du point de vue allergologique avec un œdème de Quincke à l'ode, une intolérance au GADOLINIUM, une urticaire géante au C3G oral, à la CEFPODOXIME et une urticaire à l'AMOXICILLINE avec une intolérance aux antalgiques de palier II et III	1	1	0	0

31	G	Alfuzosine (=XATRAL)	augmentation de posologie	Prescription de 2 cp de XATRAL LPT0mg le soir au lieu d'un seul au domicile	78	11	67	prise en charge d'une maladie de Horton avec atteinte visuelle bilatérale.	F.A sous Xarelto/Flecaine HTA Hypercholestérolémie Tabagisme sévère > 20 ans (20-30 PA ?) Plaie par balle cuisse gauche 1958, déficit sensitif séquellaire Hypertrophie bénigne prostatate PTH droite Cataracte bilatérale avec BAV connue depuis 2 ans	2	2	1	1
32	A	Phloroglucinol (=SPASFOIN)	arrêt		48	18	103	prise en charge d'un déséquilibre de son diabète de type 2, connu depuis 2008, sous ADO	DT2 sous bithérapie orale depuis 2009 HTA Hypertiglycéridémie Psychose chronique hallucinatoire Obésité Fracture plateau tibial et péroné avec rupture des ligaments Gastroplasite en 2002 enlevée 8 mois	0	0	0	0
33	L	Lévozole (=FEMARA)	augmentation de posologie	Prescription FEMARA 2,5mg 2 /jour au lieu d'une fois/jour au domicile	90	8	45	chutes à répétitions, AEG et maintien à domicile difficile	HTA sous aprovel hypothyroïdie supplémentée DDB cancer endomètre- hystérectomie, amnectomie, curetage cancer du sein en 2018 : tumorectomie, RTH, hormonothérapie par Femara (pour 5)	2	2	2	1
34	C	Amiodarone (=CORDARON E)	ajout	conclusion aux urgences entre amlodipine 10mg et amiodarone 200mg (co prescription d'amlodipine, amiodarone, candésartan, hydrochlorothiazid)	78	11	67	prise en charge d'une maladie de Horton avec atteinte visuelle bilatérale.	F.A sous Xarelto/Flecaine -HTA - Hypercholestérolémie - Tabagisme sévère > 20 ans (20-30 PA ?) - Plaie par balle cuisse gauche 1958, déficit sensitif séquellaire - Hypertrophie bénigne prostatate - PTH droite - Cataracte bilatérale avec BAV connue depuis 2 ans	3	3	3	2
35	C	Amlodipine (=AMLDOR)	ajout	ajout d'amlodipine 10mg alors que ZANICIP (Iercandipime) arrêté depuis 2 mois par MT	82	9	>90	Bilan d'incidentalome surrénalien découvert fin 2014 et non bilané jusqu'ici + Mise sous basal-bolus 2015 et bilan de diabète de type 2 déséquilibré	DT2 depuis environ 30 à 40 ans sous ADO HTA Dyslipidémie Polypes coliques bénins résequés mi 2015 BPCO post-tabagique stade II Micronodules des sommets pulmonaires aspécifiques + embusème	1	1	1	1

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

PAGANI Mélanie

Amélioration et standardisation des pratiques de pharmacie clinique par plusieurs approches

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 171 p.

RESUME :

A L'hôpital Nord-Ouest Villefranche-sur-Saône, la validation des ordonnances est réalisée depuis 2009. Cependant plus d'un tiers des Interventions Pharmaceutiques (IP) restent refusées. Par ailleurs, depuis 2007, le projet High 5s a placé la Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM) au centre de l'actualité. Ainsi, notre étude a pour objectif d'améliorer et d'étendre nos pratiques de Pharmacie Clinique selon deux approches, d'une part en évaluant nos pratiques actuelles d'analyse d'ordonnance, et d'autre part en faisant évoluer nos activités de pharmacien clinicien vers la CTM.

Afin d'optimiser les pratiques de pharmacie clinique, un staff d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) a été initié pour évaluer la pertinence des IP selon les trois aspects du modèle ECHO (clinique, économique et humain). Deux séances de staff EPP ont eu lieu permettant d'harmoniser notre méthodologie d'IP et d'établir des supports d'aide à l'intervention, avec les Fiches d'Interventions Pharmaceutiques (FIP) antibiotiques et insuffisance rénale. Ces FIP seront par ailleurs intégrées au livret des antibiotiques de l'établissement, comme outil d'aide à la prescription.

Le processus de conciliation médicamenteuse a été testé à l'admission des patients du service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses (MIMI) sur une période de six mois. La sélection des patients à concilier a été faite sur la base du sens clinique de l'équipe médicale. Quatre-vingt-sept patients ont été inclus. Dans notre étude, 73,5% des prescriptions analysées comportaient au moins une Divergence Non Intentionnelle (DNI). Le principal type de divergence était l'omission (39.3%), et 31% des DNI concernaient les médicaments du système nerveux. Par ailleurs, 79.2% des divergences intentionnelles étaient non documentées. La cotation de l'impact clinique selon l'échelle de Hatoum d'un échantillon de 35 DNI a montré que 68.6% des DNI avaient un impact clinique, majoritairement de niveau 1 (45%). Le temps moyen d'une CTM a été évalué à 38 minutes.

Ces deux approches nous ont permis d'optimiser et de mettre en place des démarches d'amélioration continue de nos pratiques de pharmacien clinicien. Le staff EPP va être intégré à la pratique quotidienne. La CTM à l'admission a, quant à elle, permis de sécuriser le parcours de soin du patient aux points de transfert. Ce processus est néanmoins chronophage, et nécessite pour sa pérennisation des ressources humaines et une amélioration des systèmes d'information.

MOTS CLES : Pharmacie clinique, Validation pharmaceutique des prescriptions, Evaluation des pratiques professionnelles, Conciliation des traitements médicamenteux

JURY : Mme Rioufol Catherine, MCU-PH

Mme Boyer Anne, MCU-PH

M. Bontemps Hervé, PH

M. David Gary, PH

Mme Bourdelin Magali, Pharmacien assistant spécialiste

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 15 septembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR : 15, rue savaron 63000 Clermont Ferrand

