HAL
open science

Des savoirs nécessaires aux savoirs sollicités lors de l'exercice pharmaceutique clinique : déconstruction et reconstruction à partir du contenu de la base ACT-IP© de la Société Française de Pharmacie Clinique

Bruno Charpiat

▶ **To cite this version:**

Bruno Charpiat. Des savoirs nécessaires aux savoirs sollicités lors de l'exercice pharmaceutique clinique : déconstruction et reconstruction à partir du contenu de la base ACT-IP© de la Société Française de Pharmacie Clinique. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2015. Français. NNT : 2015GREAS050 . tel-01692329

HAL Id: tel-01692329

https://theses.hal.science/tel-01692329v1

Submitted on 25 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement (MBS)

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Bruno CHARPIAT

Thèse dirigée par **Benoit ALLENET**

préparée au sein du laboratoire **TIMC-IMAG : Techniques de L'Ingénierie Médicale et de la Complexité UMR 5525.**
dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement.**

Des savoirs nécessaires aux savoirs sollicités lors de l'exercice pharmaceutique clinique : déconstruction et reconstruction à partir du contenu de la base ACT-IP© de la Société Française de Pharmacie Clinique.

Thèse soutenue publiquement le **11 février 2015**,
devant le jury composé de :

Monsieur Benoit ALLENET	
Professeur, Université Grenoble-Alpes	Directeur
Madame Roselyne BOULIEU	
Professeur, Université Claude-Bernard / Lyon I	Rapporteur
Monsieur Michel GRANGEAT	
Professeur, Université Pierre Mendès France, Grenoble	Membre
Monsieur Etienne SCHMITT	
Docteur des Universités	Membre
Madame Christine VINCIGUERRA	
Professeur, Université Claude-Bernard / Lyon I	Président
Monsieur Pierre VOIROL	
Docteur des Universités, Université de Lausanne	Rapporteur

Université Joseph Fourier / Université Pierre Mendès France / Université Stendhal / Université de Savoie / Grenoble INP

Des savoirs nécessaires aux savoirs sollicités lors de l'exercice pharmaceutique clinique: déconstruction et reconstruction à partir du contenu de la base ACT-IP© de la Société Française de Pharmacie Clinique.

From necessary knowledge to solicited one's during clinical pharmacy practice: deconstruction and reconstruction from the analysis of the content of the ACT-IP© database of the French Society of Clinical Pharmacy.

A Jules et à Théo, pour toujours.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Cela fait maintenant plus de dix ans que nous travaillons ensemble. Au cours de toutes ces années, j'ai pu apprécier la justesse de ton raisonnement mais aussi ta générosité et ta disponibilité. Les échanges que nous avons eus tout au long de ce travail ont été de grands moments de plaisir. Ce n'est pas le travail qui manque et avec un peu de chance, nous devrions poursuivre pendant encore dix années.

À Madame le Professeur Roselyne BOULIEU

Au cours de ces dernières années, nos rencontres, le plus souvent lors de soutenance de thèse d'étudiants de 5ème année de pharmacie et de mémoires de fin d'internat, ont été l'occasion d'échanges fructueux. J'ai pu y apprécier la rigueur de vos analyses. Vous avez accepté sans hésiter de juger et de rapporter ce travail, et je vous en remercie très chaleureusement.

À Monsieur le Professeur Michel GRANGEAT

Vous faites de la recherche et de l'enseignement dans le domaine des sciences humaines et sociales. J'ignorais tout de ces disciplines lors ma prise de fonctions hospitalières. Mon engagement dans l'encadrement et la formation des étudiants en stage hospitalier et des internes m'a conduit à me plonger dans des lectures passionnantes concernant la pédagogie appliquée à l'adulte apprenant. Je garde un souvenir impérissable et jubilatoire de la journée de formation offerte par les enseignants des sciences de l'éducation dans le cadre de la préparation de ce doctorat. Je suis honoré du fait que vous ayez accepté de juger ce travail et je vous en remercie.

À Monsieur le Docteur Etienne SCHMITT

J'ai eu un plaisir immense à travailler avec toi depuis maintenant près de deux ans et demi sur une série d'articles qui sont maintenant en voie d'achèvement. J'y ai apprécié ta patience, ta pugnacité, ta pédagogie et tes capacités d'analyse critique sur le monde qui nous entoure. Je te suis très sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de te plonger dans ce travail et de le juger.

À Madame le Professeur Christine VINCIGUERRA

Lorsque vous avez commencé à enseigner à la faculté de pharmacie de Lyon, je ne vous connaissais pas. Nous - je et mes consœurs et confrères de l'hôpital de la Croix-Rousse – nous sommes vite aperçus que quelque chose avait changé dans l'enseignement de l'hématologie et notamment pour ce qui concernait les anticoagulants oraux : les étudiants venant en stage dans notre hôpital disposaient enfin de connaissances qu'ils pouvaient et savaient directement appliquer aux patients. Nous avons regardé cela comme une révolution. C'est un très grand honneur que vous m'avez fait d'accepter de juger ce travail.

À Monsieur le Docteur Pierre VOIROL

Les pharmaciens suisses ont su prendre des initiatives audacieuses et originales depuis de nombreuses années et beaucoup d'entre elles pourraient servir de modèle à l'exercice français. Je suis heureux que l'un d'entre eux ait accepté de juger et de rapporter ce travail. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

À mesdames **Ornella CONORT** et **Laurence ESCOFIER** et messieurs **Benoît ALLENET**, **Pierrick BEDOUCH**, **Michel JUSTE**, **François-Xavier ROSE** et **Renaud ROUBILLE**. Ce travail est aussi le vôtre. C'est le résultat de notre rencontre et de notre collaboration débutée en 2003 dans le cadre du groupe Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique de la Société Française de Pharmacie Clinique. Je retiens les moments de bonne humeur. Je garde en mémoire des débats âpres, rugueux, sans concession, remis plusieurs fois sur la table, débats qui se sont tous achevés par un consensus fort. Je n'oublie pas les phases de découragement face à des oppositions féroces. La cohésion de notre groupe nous a permis de toutes les effacer et nous a rendus plus forts.

À toutes celles et à tous ceux qu’il m’a été donné de rencontrer pendant quelques heures, quelques journées, durant des mois ou de nombreuses années. Je les invite à prendre le temps de lire ce travail. Assurément, ils y trouveront la marque de cette rencontre.

« Qu’est-ce qu’un médicament ? Un objet étrange, entre science, marché et société. »

Philippe PIGNARRE (1997)

« Un homme de parti n'est que la partie d'un homme ».

Patrick CHASTENET.
Professeur de science politique, Centre Montesquieu de Recherche Politique
Université Montesquieu - Bordeaux IV
P Chastenet parlant de Jacques Ellul lors de l’émission Les Nouveaux chemins de la connaissance. Actualité philosophique. Téléchargeable à l’adresse suivante : http://www.franceculture.fr/emission-les-nouveaux-chemins-de-la-connaissance-actualite-philosophique-jacques-ellul-2014-04-18. Date de dernière écoute: le 15 août 2014.

« Je comprenais enfin que l’homme était une œuvre d’imagination, il devait être inventé, créé et recréé sans cesse, et que toutes les vérités qu’il se donnait n’étaient que des costumes d’époque et des gîtes d’étapes.»

Romain GARY, Les Enchanteurs ; Edition FOLIO poche, page 231.

Note à l’attention des lecteurs.

Ce document comporte des notes de bas de page. Certaines concernent des termes techniques. Elles sont destinées à faciliter la compréhension de lecteurs qui seraient étrangers au domaine de la santé.

D’autres expriment différents points de vue de l’auteur de ce travail. Ces dernières n’ont pas de rapport direct avec l’objet de la recherche. Elles sont destinées à éclairer le lecteur sur le contexte du sujet auquel est rattachée la note, et sur la manière dont il est perçu et analysé par l’auteur.

Autres publications de l'auteur citées dans ce travail mais non intégrées dans la thèse.

Charpiat B, Maire P, Roy M
Dix années d'A.H.U..... Quelques réflexions hospitalières. Où en sommes-nous de la 5ème année hospitalo-universitaire ?
Lyon Pharmaceutique 1995 ; 46 : 275-279

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.
Journal de Pharmacie Clinique, 2003 ;22 :215-220

Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, **Charpiat B**, Roubille R, Allenet B.
Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique.
Journal de Pharmacie Clinique 2004 ; 23 : 141-7.

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

Armoiry X, Lassiaz C, Jurus V, **Charpiat B**.
Activité d'analyses pharmaceutiques des ordonnances : comparaison avant et après informatisation de la prescription au sein d'un service de chirurgie.
Techniques Hospitalières 2006, 696:29-36.

Roubille R, **Charpiat B**, Escoffier L, Bedouch P, Juste M, Rose FX, Allenet B, Conort O
Potentiel d'étude de la base ACT-IP: illustration avec les interactions médicamenteuses.
Journal de Pharmacie Clinique 2007, 26: 261-266.

Bedouch P, **Charpiat B**, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escoffier L, Conort O, Allenet B.
Documentation des interventions pharmaceutiques sur le site Internet de la Société française de pharmacie clinique : finalité, mode d'emploi et perspectives.
Journal de Pharmacie Clinique 2007; 26 : 40-4.

Planus C, **Charpiat B**, Calop N, Allenet B.
Effects of training program on the practice of hospital pharmacy residents in the field of prescription analysis.
Pharmacy Education 2007;7:1009-115.

Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, **Charpiat B**, Juste M, Conort O.
Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions.
Pharmacy World Sciences 2006 ; 28 : 181-8.

Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Juste M, Rose FX, Conort O.
Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses.
La Presse Médicale. 2008 Apr;37(4 Pt 2):654-64.

Bedouch P, **Charpiat B**, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study.
Annals of Pharmacotherapy 2008;42:1095-103.

Bonvin A, Vantard N, **Charpiat B**, Leboucher G, Pral N, Philip Girard F, Viale JP.
Injection intraveineuse accidentelle d'une solution concentrée de chlorure de potassium : état des lieux deux ans plus tard.
Techniques Hospitalières 2008; 710:27-33.

Planus C, **Charpiat B**, Allenet B, Calop J.
Référentiels pédagogiques en pharmacie et impact sur les pratiques professionnelles : revue de la littérature française.
Journal de Pharmacie Clinique 2008 ; 27 : 113-119.

Charpiat B
De la pharmacovigilance au quotidien à la formation des étudiants
La Revue Prescrire, 2009, 311:712-713.

Charpiat B
Des organisations. (Éditorial)
Le Pharmacien Hospitalier 2010, 45 : 53-55.

Bonvin A, Vantard N , **Charpiat B**, Pral N, Leboucher G, Philip Girard F, Viale JP.
Injection intraveineuse accidentelle de chlorure de potassium: facteurs contributifs et obstacles à la réduction du risque.
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009;28(5):436-41.

Berthet S, **Charpiat B**, Mabrut JY.
Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors.
Journal of Visceral Surgery. 2010;147(2):e13-8.

Charpiat B, Leboucher G, Martin I, Richet C, Viale JP. Impact de campagnes de promotion de l'administration de potassium par voie orale après une injection directe accidentelle d'une solution concentrée.
La Presse Médicale. 2010;39(7-8):835-6.

Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Calop J, Dode X, Grassin J, Juste M, Lagrange F.
Gestion des interactions médicamenteuses en routine clinique : avons-nous le bon outil ?
Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2011; 46 :282-84.

Jean-Bart E, **Charpiat B**, Conort O, Rose FX, Juste M, Bedouch P, Roubille R, Allenet B.
Formulation et contextualisation des avis accompagnant les interventions pharmaceutiques
Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2012; 47 :127-131.

Guédat MG, Gouraud A, Ramiah T, Démazière J, Delannoy B, Vial T, Leboucher G, **Charpiat B.**
Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience.
Thérapie 2012;67(3):243-50.

Jean-Bart E, **Charpiat B**, Bourdon O, Grassin J, Bornet C, Dode X, Calop J.
État des lieux des outils documentaires pour l'analyse d'ordonnance accessibles sur Internet: pouvons nous conjuguer multiplicité avec efficacité?
Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2012; 47:230-237.

Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Rose FX, Juste M, Roubille R, Allenet B.
Opportunités d'erreurs médicamenteuses et interventions pharmaceutiques dans le cadre de la prescription informatisée: revue des données publiées par les pharmaciens hospitaliers français. Annales Pharmaceutiques Françaises 2012;70(2):62-74.

Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Grassin J, Dode X, Calop J
Gestion des interactions médicamenteuses par le pharmacien hospitalier : enquête sur les outils documentaires employés et expression du ressenti.
Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2012.47 :230-237.

Charpiat B, Jean-Bart E, Klegou S, Bourdon O, Grassin J, Bornet C, Dode X, Calop J. Prescription médicamenteuse chez le patient insuffisant hépatique : disposons-nous des bons outils documentaires ?
In "Hépatologie aiguë en anesthésie, réanimation, urgence". Sous la direction de F Aubrun et S Duperret, Pôle Santé Editions Arnette 2013 pp 91-100.

Bourne C, **Charpiat B**, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, Skalli S, Janoly-Dumenil A.
Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons.
La Presse Médicale. 2013;42(2):e53-62.

Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, Géffard F, Leboucher G, Brazier JL, Allenet B, **Charpiat B**.
Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department.
Annales Pharmaceutiques Françaises 2013;71(4):260-7.

Charpiat B.
Risquer sa vie avec le paracétamol par défaut d'information.
La Revue Prescrire 2013;356:471-2.

Lalande L, **Charpiat B**, Leboucher G, Tod M.
Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs.
Clinical Pharmacokinetics 2014 Jun;53(6):521-32..

Bedouch P, Sylvoz N, **Charpiat B**, Juste M, Roubille R, Rose FX, Bosson JL, Conort O, Allenet B; the French Society of Clinical Pharmacy's Act-IP© Group. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory.
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2014 Oct 10. doi: 10.1111/jcpt.12214. [Epub ahead of print]

Parent G, Bedouch B, Conort O, Allenet B, **Charpiat B**, Juste M, Roubille R, Rose F-X. Analyse multicentrique des interventions pharmaceutiques émises par les pharmaciens hospitaliers et concernant les médicaments psychotropes.
Encephale. 2014 Dec 15. pii: S0013-7006(14)00224-3.

Skalli S, Bertin C, Charhon N, Mouchoux C, Huet E, **Charpiat B**, Janoly-Dumenil A. Interventions des pharmaciens sur les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons dans un centre hospitalier universitaire.
Journal de pharmacie de Belgique 2015 (accepté pour publication)

Bernard E, **Charpiat B**, Mabrut JY, Dode X, Garcia S, Le Duff M, Rose FX, Ducerf C.
Prescription médicamenteuse chez le patient présentant un tube digestif remanié: disposons-nous des bons outils documentaires ?
2014, soumis pour publication.

Abbréviations

AFSSAPS : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APEC : Association pour l'Emploi des Cadres

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHG : Centre Hospitalier Général

CHS: centre hospitalier spécialisé

CI: contre-indication

CNHIM : centre national hospitalier d'information sur le médicament

CNOP: conseil national de l'ordre des pharmaciens

DGOS : direction générale de l'offre de soins

DPC: développement professionnel continu

EMA : European Medicines Agency

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

EPSM : Etablissement Public de Santé Mentale

FIP : Fédération internationale pharmaceutique

HAS : Haute Autorité de Santé

HIA: hôpital inter armées

ICAR : Information Conseil Adaptation Rénale

IM : interaction médicamenteuse

INR: International Normalized Ratio

IP: intervention pharmaceutique

KCl : chlorure de potassium

LEM : Les Entreprises du Médicament

NTIC : nouvelles technologies de l'information et de la communication

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP: Résumé des Caractéristiques Produit

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

Liste des figures

Figure 1: Proposition d'un modèle pour représenter les connaissances de base requises pour prescrire, dispenser et administrer les médicaments.

Figure 2 : proposition d'une cartographie du nombre d'informations contenues dans les RCP pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France.

Figure 3: proposition d'une première structure résumant le contenu d'ACT-IP© à quatre catégories d'IP.

Figure 4 : représentation de l'ensemble des interventions d'un pharmacien P_1 exerçant dans un établissement donné H_1.

Figure 5: représentation de l'ensemble des interventions de deux pharmaciens P_1 et P_2 d'un établissement donné H_2.

Figure 6: modélisation du contenu de la base ACT-IP© comme la somme des sous ensembles qui la composent.

Figure 7 : illustration cartographique -modélisation- des informations extraites des RCP en rapport avec le paracétamol, le potassium et le Médiator.

Figure 8 : Illustration cartographique -modélisation- des problèmes médicamenteux en rapport avec notre travail sur le paracétamol, le potassium et le Médiator codés selon la classification SFPC.

Liste des tableaux

Tableau 1: nombre de champs d'informations relatifs aux indications thérapeutiques, posologies et modes d'administration, contre-indications, interactions médicamenteuses, mise en garde et précautions d'emploi, effets indésirables et incompatibilités physico-chimiques.

Tableau 2 : caractéristiques et principaux résultats des études ayant pour objectif de déterminer notamment la fréquence et la nature des problèmes détectés et des interventions pharmaceutiques réalisées codées selon l'outil de codification de la SFPC.

Tableau 3 : nombre d'établissements et de pharmaciens enregistrés ainsi que le nombre total d'IP saisies à février 2009, à décembre 2013 et à mai 2014.

Table des matières

Introduction……p 18

Première partie : Quantification et modélisation des connaissances nécessaires pour prescrire, dispenser et administrer des médicaments……p 25

I.1. Quantification.....p 26
Publication n°1:
Quantifying the amount of information available in order to prescribe, dispense and administer drugs.
Charpiat B, Bedouch P, Dode X, Klegou S, Bosson JL, Allenet B.
British Journal of Clinical Pharmacology 2014;77(5):908-9.

I.2. Proposition d'un modèle pour représenter ces connaissances……p 31

Seconde partie : Potentiel d'exploitation et déconstruction du contenu de la base ACT-IP©……p 33

II.1. Un vaste champ d'investigations……...……...p 34
II.1.1. Illustration avec un principe actif: le paracétamol……**p 38**
Publication n°2:
Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital.
Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B.
Annales Pharmaceutiques Françaises 2012;70(4):213-8.

II.1.2. Illustration avec une unité de soins : un service de chirurgie……**p 45**
Publication n°3:
Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study.
Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale JP, Ducerf C, Leboucher G, Allenet B.
Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2012;56:1047-51.

II.1.3. Illustration avec plusieurs établissements d'un même centre……...**p 51**
hospitalo-universitaire.
Publication n°4:
Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un CHU.
Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, Maire P, Charpiat B.
Revue de Médecine Interne 2010;31:804-11.

II.2. Déconstruction : mais au fait qu'est-ce qu'une intervention pharmaceutique ? De quoi est-elle la conséquence ?.....p 60

II.2.1. Déconstruction……..**p 60**

II.2.2. Une intervention pharmaceutique peut être un vrai positif, un faux positif, un vrai négatif ou un faux négatif……..……**p 61**

II.2.3. Revenir à notre idée de modélisation et regarder la structure du contenu d'ACT-IP© comme s'apparentant à celle d'un millefeuille……**p 62**

Troisième partie : Proposition d'un second mode de lecture du contenu de la base ACT-IP©: y rechercher ce qui normalement devrait être présent et qui ne s'y trouve pas……p 65

III.1. Les évidences pour repérer les absences…….....p 66
III.1.1. Le paracétamol……..……**p 66**
Publication n°5:
Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals. Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, Allenet B. Annales Pharmaceutiques Françaises 2013;71(6):410-7.

III.1.2. Le potassium injectable……..**p 76**
Publication n°6:
Pharmacists' interventions on intravenous to oral conversion for potassium.
Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Allenet B.
International Journal of Clinical Pharmacy. 2014;36(3):513-8.

III.1.3. Le MEDIATOR……**p 84**
Publication n°7:
MEDIATOR®: analyse du contenu de la base ACTIP de la Société Française de Pharmacie Clinique. Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, Allenet B. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014;49:192-196.

III.2. Poursuivre avec notre fil conducteur sur cette idée de modélisation en l'illustrant avec le paracétamol, le potassium et le Médiator®…….....p 90

Quatrième partie : Discussion générale et perspectives……p 92

Publication n°8:……..…p 93
Mise à disposition de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique: bilan à 10 ans et perspectives.
Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, Allenet B. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014 (sous presse).

IV.1. Apports de ce travail……p 103
IV.1.1. Des précisions sur les possibilités d'analyses offertes par le contenu d'ACT-IP©. ……**p 103**

IV.1.2. Un éclairage sur le défaut de lecture comme facteur latent d'iatrogénie médicamenteuse……**p 105**

IV.1.3. Le temps qui passe ne contribue pas à l'émergence d'une sagesse pratique collective qui assurerait le bon usage d'un médicament……..**p 107**

IV.2. Les limites à l'interprétation du contenu d'ACT-IP©……p 108
IV.2.1. L'existence de faux positifs et de faux négatifs……**p 108**

IV.2.2. Le pharmacien sécurise la prescription médicamenteuse dans la limite de ce qu'il sait et de ce qu'il sait faire……**p 109**

IV.2.3. Le contenu d'ACT-IP© n'est pas exhaustif……...**p 109**

IV.3. Perspectives……p 111

IV.3.1. Une exception culturelle qu'il conviendrait d'analyser en profondeur : un retard très important en termes d'évaluation et de recherche sur analyse des prescriptions et soins pharmaceutiques…….....**p 111**

IV.3.2. Intensifier l'exploitation du contenu de la base ACT-IP®…….....**p 116**

IV.3.3. Coupler le contenu d'ACT-IP© avec le contenu de THERIAQUE en vue de systématiser l'identification des IP absentes……**p 116**

IV.3.4. Poser l'hypothèse qu'il existe un lien entre les IP absentes du contenu d'ACT-IP© et les carences des outils documentaires français……..……**p 118**

IV.3.5. Mesurer l'impact et le degré d'appropriation des alertes et recommandations émises par les agences de santé….....**p 121**

IV.3.6. Apporter un éclairage sur les performances collectives et individuelles……..**p 123**

IV.3.7. Concevoir un module d'analyse du contenu d'ACT-IP© à des …….…..**p 125**
fins pédagogiques.

IV.3.8. Analyser dans l'espace et dans le temps le nombre et la nature des IP enregistrées dans ACT-IP©……...**p 159**

IV.3.9. Réfléchir à la manière de porter le contenu d'ACT-IP© à la connaissance des patients qui un jour pourraient s'y intéresser tout en assurant la protection des données et la protection de ceux qui les produisent……**p 127**

IV.3.9.1. *Pour quelles raisons est-ce que les patients pourraient s'intéresser au contenu d'ACT-IP© ?*.....**p 127**

IV.3.9.2 Pourquoi assurer la protection des données et garantir la protection de ceux qui les produisent ?.....**p 128**

Conclusion……p 131

Bibliographie……p 134

Introduction

En 1961, Walton définit la pharmacie clinique comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » [1 Calop J 1986]. Cette pratique pharmaceutique s'est d'abord développée en Amérique du Nord (Etats-Unis, Canada) et au Royaume Uni. Ce développement s'est ensuite étendu aux pays européen en milieu hospitalier dans un premier temps [2 Leblanc JM 2005].

Le concept de soins pharmaceutiques est ensuite apparu au milieu des années 1970. Il stipule que tous les praticiens devraient assumer la responsabilité des conséquences du traitement médicamenteux chez leurs patients.
Les soins pharmaceutiques peuvent être offerts aux personnes et aux populations. Les soins pharmaceutiques basés sur la population utilisent des données démographiques et épidémiologiques pour dresser des formulaires ou des listes de médicaments, développer et superviser des politiques pharmaceutiques, enrichir et gérer des réseaux pharmaceutiques, préparer et analyser des rapports qui rendent compte de l'utilisation de médicaments, des dépenses qui leurs sont attachées et former les fournisseurs aux politiques et procédures médicales [3 OMS –FIP 2006].
Cependant, sans soins pharmaceutiques individuels, aucun système ne peut gérer le traitement médicamenteux et superviser efficacement l'iatrogénie médicamenteuse. Les fonctions basées sur la population que l'on a identifiées ci-dessus doivent intervenir avant ou après que les patients aient été vus. Elles fournissent des informations précieuses. Cependant, elles ne peuvent pas se substituer aux services propres à chaque patient au moment où une prescription ou bien l'ensemble de sa prise en charge thérapeutique sont analysés [3 OMS –FIP 2006]. En d'autres termes, tout part du terrain à partir duquel le pharmacien capte la réalité dans le cadre de l'exercice qui lui revient. Charge à lui de l'analyser, de la synthétiser et de faire remonter l'information aux décideurs.
Les événements iatrogéniques induits par les médicaments se produisent fréquemment même avec des médicaments figurant dans un livret thérapeutique ou une liste de médicaments remboursables par les organismes sociaux, puisque ces médicaments sont souvent prescrits, administrés ou utilisés de manière inappropriée. Les patients ont besoin des services du pharmacien au moment où ils reçoivent les soins. Pour être un succès, le traitement médicamenteux doit être adapté à chaque patient. Cela inclut les décisions de pharmacothérapie individuelle [3 OMS –FIP 2006]. Le pharmacien est alors un acteur soignant et un acteur de santé publique au même titre que les autres professionnels de santé.
La pratique des soins pharmaceutiques concrétise la responsabilité du pharmacien vis-à-vis du patient en matière de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse. Dans ce contexte, le pharmacien évalue les besoins d'un patient en médicaments, puis il détermine l'existence de problèmes éventuels avec la pharmacothérapie, et le cas échéant, travaille avec le patient et d'autres professionnels de santé à la conception, à la mise en œuvre et au suivi d'un plan de soins [3 OMS –FIP 2006].
Un problème de pharmacothérapie est défini comme suit : « Un événement indésirable, un événement subi par le patient qui implique, ou que l'on soupçonne d'impliquer, une pharmacothérapie, et qui interfère, de manière réelle ou potentielle, avec le résultat souhaité pour ce patient » [4 Cipolle RJ 1998].
L'analyse d'une prescription, qu'elle ait lieu en ville ou à l'hôpital, s'intègre dans le processus du soin pharmaceutique. Lorsque le pharmacien détecte un problème pharmacothérapeutique, il est alors amené à réaliser une intervention pharmaceutique (IP) que l'on peut définir par « toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient » [5 Dooley MJ 2004].

Encore maintenant, il arrive souvent que les pharmaciens n'acceptent pas la responsabilité de cette nouvelle aire de soins. Ils ne sont alors pas en mesure de documenter, superviser et

réviser de manière adéquate les soins donnés [3 OMS –FIP 2006]. En France, c'était encore le cas en milieu hospitalier au début des années 2000. En 2014, on peut écrire que c'est encore le cas pour l'exercice officinal quotidien. La situation devrait considérablement évoluer avec la mise à disposition d'un outil de codification des interventions pharmaceutiques en officine.
En 2003, conscient de ce problème, le conseil d'administration de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a mis en place le groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique» [http://www.sfpc.eu/fr/groupes-travail/interventions-pharmaceutiques.html]. Ce dernier s'est vu confié la mission de mettre au point et de valider un outil permettant de standardiser la codification des interventions relatives aux problèmes médicamenteux détectés au cours de l'analyse de prescription faite à l'hôpital ainsi que les propositions destinées à régler ces problèmes. L'outil créé comporte deux volets : les problèmes médicamenteux détectés y sont classés en 10 items et les interventions pharmaceutiques proposées selon 7 items[1]. L'ensemble a fait l'objet d'une évaluation nationale dans un premier temps puis internationale ceci sur base d'une méthodologie validée [6 Conort O 2004][7 Allenet B 2006]. Cet outil permet aussi de recueillir le taux d'acceptation par les équipes médicales des interventions. La diffusion de l'outil a été complétée par la création d'une base de données, la base ACT-IP© accessible à l'adresse suivante [http://www.actip.sfpc.eu/actip] [2]. Elle est destinée à recueillir et analyser les interventions pharmaceutiques réalisées dans les établissements de santé [8 Bedouch P 2007]. Au fil du temps, le nombre de pharmaciens ayant décidé d'enregistrer les données dont ils disposaient dans cette base a augmenté. Au 10 juin 2014, 1416 pharmaciens étaient inscrits sur ACT-IP© (58,7 % praticiens, 36,3 % internes et 5,0 % étudiants) exerçant dans 493 établissements [185 centres hospitalo-universitaires (CHU), 168 centres hospitaliers généraux (CHG), 35 hôpitaux locaux, 16 centres hospitaliers spécialisés (CHS), 8 cliniques, 1 hôpital inter armées (HIA), autres (80)]. A fin mai 2014, 202 003 IP avaient été enregistrées.

Cette thèse résulte d'un travail de recherche portant le contenu de la base de données ACT-IP©. Elle fait suite à celle issue du même laboratoire de recherche et soutenue par P Bedouch en 2008. Il présentait notamment le développement de l'outil de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques [9 Bedouch P 2008a]. Nous invitons le lecteur à s'y reporter pour ce qui traite de l'iatrogénie médicamenteuse, son épidémiologie et les stratégies correctives, l'histoire du développement de l'outil de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques de la SFPC ainsi que la modélisation de la diffusion des interventions pharmaceutiques.

Dans la continuité de ce premier travail, **notre recherche a eu pour objectifs** de préciser les conditions et le potentiel d'analyse du contenu d'ACT-IP©, de fixer les limites de cette analyse afin d'éviter des interprétations erronées et de conceptualiser les bases de son exploitation à grande échelle. Ce travail est composé de quatre parties.

Par essence, des savoirs sont mobilisés quand un médecin prescrit des médicaments, quand un pharmacien analyse une prescription et dispense et quand une infirmière administre ces médicaments. Aussi, **dans la première partie** nous avons tenté de quantifier le savoir nécessaire pour prescrire, dispenser et administrer les médicaments. Cette estimation apporte un ordre de grandeur du volume des connaissances de base sensées être maîtrisées par ces professionnels de santé et par là même du risque d'erreur due au

[1] Les éléments composant cet outil de codification sont présentés en Annexe 1 de cette introduction.

[2] Les données saisies dans ACT-IP peuvent être extraites au moyen d'un fichier Excel. Les intitulés des champs composant ce fichier sont présentés en Annexe 2 de cette introduction.

défaut de connaissance. Un modèle de représentation des informations à maitriser est ensuite décrit.
La seconde partie propose un premier mode de lecture du contenu de la base ACT-IP en s'appuyant sur le nombre et la nature des interventions pharmaceutiques qui y ont été enregistrées. Un travail de déconstruction permet ensuite de rapporter de quoi une intervention pharmaceutique est le résultat. Nous proposons alors une modélisation de ce que pourrait être les erreurs de prescription mais aussi des interventions pharmaceutiques réalisées à partir d'un individu, d'un ensemble d'individus travaillant dans un même établissement, d'un ensemble d'établissements. L'assemblage de ces ensembles constitue le contenu de la base ACT-IP©.

La troisième partie traite de l'analyse du contenu de cette base selon un second mode de lecture. Nous avons recherché ce qui normalement aurait dû être présent dans la base de données et qui ne s'y trouve pas. La démarche est illustrée par trois exemples. Cette recherche prend appui sur des évidences que nous avons définies comme des informations publiées. Certaines ont été communiquées à tous les professionnels de santé puis oubliées. D'autres sont restées invisibles et donc méconnues des pharmaciens hospitaliers. La modélisation proposée dans les parties 1 et 2 est appliquée aux trois exemples retenus.

La quatrième partie *Discussion* dessine principalement des thèmes non encore explorés d'analyse du contenu de la base ACT-IP©. Elle débute par une mise en perspective de nature historique destinée à asseoir les propositions de recherches et développements à venir.
Dans cette discussion, nous montrons que les modèles proposés dans la première et dans la seconde partie, illustrés dans la troisième partie, ont une structure similaire. Cette similarité permet de poser le concept d'analyse du contenu d'ACT-IP© en lien avec le contenu d'une base d'information sur le médicament. Ce concept offre des perspectives d'exploitation à grande échelle pour mettre en lumière les zones d'ombres et des signaux d'alertes.

ANNEXE 1 : Les items composant l'outil de codification des interventions pharmaceutiques.

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

- **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 émerger 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**	***- Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :*** Il existe un équivalent au livret thérapeutique. ***- Non conformité du choix du médicament aux différents consensus :*** Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. ***- Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament :*** Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
1.2	**Indication non traitée**	***- Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.*** ***- Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.*** ***- Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.*** ***- Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.***
1.3	**Sous-dosage**	***- Posologie infra-thérapeutique*** : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). ***- La durée de traitement est anormalement raccourcie*** (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	**Surdosage**	***- Posologie supra-thérapeutique :*** . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. ***- Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance*** (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	**Médicament non indiqué**	***- Un médicament est prescrit sans indication justifiée.*** ***- Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage*** (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). ***- Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique*** (Ex : Josir® et Xatral®).
1.6	**Interaction**	***Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament*** et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante. ***- D'après le Vidal :*** Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. ***- Interaction publiée mais non signalée par le Vidal*** (préciser les références bibliographiques).
1.7	**Effet indésirable**	***Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.*** Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.8	**Voie et/ou administration inappropriée**	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée : ***- Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente*** ***- La méthode d'administration n'est pas adéquate*** (reconstitution, dilution, manipulation, durée). ***- Mauvais choix de galénique.*** ***- Libellé incomplet*** (absence de dosage…) ***- Plan de prise non optimal*** (répartition horaire et moment).
1.9	**Traitement non reçu**	***- Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables*** : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. ***- Problème d'observance.***
1.10	**Monitorage à suivre**	***Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant*** pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament…)

Tableau 2 : description des interventions pharmaceutiques

un seul choix possible sur la fiche

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	**Ajout (prescription nouvelle)**	***Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.***
2.2	**Arrêt**	***Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution.***
2.3	**Substitution /échange**	***Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :*** - 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**	***- Relais voie injectable /voie orale :*** . 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. ***- Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.***
2.5	**Suivi thérapeutique**	***- Suivi*** INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique… ***- Demande / arrêt du dosage d'un médicament.*** ***- Demande / arrêt prélèvement biologique.***
2.6	**Optimisation des modalités d'administration**	***- Plan de prise :*** . 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…). ***- Précisions des modalités d'administration ou du libellé*** (dosage…) (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion…).
2.7	**Adaptation posologique**	***- Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite*** 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. ***- Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses*** *avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.* ***- Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.***

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

ANNEXE 2 : Les données saisies dans ACT-IP peuvent être extraites au moyen d'un fichier Excel. Les intitulés des champs composant ce fichier sont présentés ci-dessous.

Numéro de la Fiche de saisie par ordre d'entrée

Date

Centre : identité de l'hôpital

Nom du Pharmacien

Qualité : praticien hospitalier, assistant, interne

Sexe du patient

Age du patient

Nom du service

Type de séjour

Medicament1

Medicament2

Dénomination Commune Internationale DCI1

Dénomination Commune Internationale DCI2

Code1 de la classification internationale Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC)

Code2 de la classification internationale Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC)

Famille/Produit (ATC)1

Famille/Produit (ATC)2

Problème médicamenteux détecté

Type d'intervention réalisée

Devenir de l'intervention : acceptée ou refusée ou non renseignée

Détail du contexte de l'intervention en texte libre

Détail du problème en texte libre

Détail de l'intervention en texte libre

Première partie :

Quantification et modélisation des connaissances nécessaires pour prescrire, dispenser et administrer des médicaments.

I. Quantification et modélisation des connaissances nécessaires pour prescrire, dispenser et administrer des médicaments.

I.1. Quantification

Publication n°1
Quantifying the amount of information available in order to prescribe, dispense and administer drugs.
Charpiat B, Bedouch P, Dode X, Klegou S, Bosson JL, Allenet B.
British Journal of Clinical Pharmacology 2014;77(5):908-9.

Afin de rester schématique, nous admettrons que les connaissances de base requises pour prescrire, dispenser et administrer un médicament sont rassemblées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) ou ***mentions légales***. Il s'agit de la source d'information réglementaire sur le médicament, à laquelle il faut dans tous les cas se référer en premier lieu. En France, elles sont disponibles dans les bases de données THERIAQUE (http://www.theriaque.org), CLAUDE-BERNARD (http://www.resip.fr/) et le Dictionnaire VIDAL® (http://www.vidal.fr/) ou bien sur les sites internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM http://ansm.sante.fr/) et de l'agence européenne du médicament (European Medicines Agency EMA http://www.ema.europa.eu/ema/).

Une myriade de documents a été publiée sur les erreurs de prescription [10 Tully MP 2009] et une observation similaire peut être faite en ce qui concerne le rôle du pharmacien dans l'analyse des ordonnances [11 Ostini R 2009]. Cette quantité impressionnante de données offre un contraste frappant avec le fait que personne n'a jamais cherché à quantifier la quantité d'information actuellement disponible sur les médicaments. C'est cette information qui sert aux professionnels de santé lors de la prescription et de dispensation des médicaments. Nous avons cherché à quantifier la quantité d'information disponible recueillie dans l'ensemble des RCP en utilisant le contenu de la base de données Thériaque® (www.theriaque.org). Thériaque®, base de données sur tous les médicaments disponibles en France, a été créée, il y a 31 ans, par le centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM) pour répondre aux besoins d'information objective et indépendante des professionnels de santé sur le médicament. Thériaque® recoupe et regroupe toutes les informations réglementaires officielles concernant les autorisations de mise sur le marché (AMM), les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte et les ATU nominatives des médicaments disponibles en France [12 Husson MC 2008]. Cette base de données actuellement utilisée en France a été accréditée par la Haute Autorité de Santé en Février 2009. L'une des principales caractéristiques de cette base est que toutes les informations (indications, composition, excipients, voies d'administration, effets secondaires, interactions médicamenteuses, incompatibilités physico-chimiques, etc) ont été structurées sous forme de champs codés et sous forme de texte. Cette fonctionnalité permet les requêtes informatisées. Pour atteindre notre objectif, des requêtes ont été faites sur le nombre de champs d'informations relatifs aux indications thérapeutiques, posologies et modes d'administration, contre-indications, interactions médicamenteuses, mise en garde particulières et précautions particulières d'emploi (y compris grossesse, allaitement, aptitude à conduire des machines, utilisation dans des populations spécifiques), effets indésirables et les incompatibilités physico-chimiques. Compte tenu du fait que les interactions médicamenteuses et les incompatibilités physico-chimiques impliquent généralement deux médicaments, le résultat concernant le nombre de champs d'information pour ces deux rubriques a été divisé par deux.

A la date du 6 mai 2012, 12471 spécialités pharmaceutiques étaient commercialisées en France ainsi que 279 médicaments mis à disposition avec autorisation temporaire

d'utilisation (ATU). Le nombre de champs d'informations relatifs aux indications thérapeutiques, posologies et modes d'administration, contre-indications, interactions médicamenteuses, mise en garde et précautions d'emploi, effets indésirables et incompatibilités physico-chimiques est présenté dans le Tableau 1.
Tableau 1: nombre de champs d'informations relatifs aux indications thérapeutiques, posologies et modes d'administration, contre-indications, interactions médicamenteuses, mise en garde et précautions d'emploi, effets indésirables et incompatibilités physico-chimiques.

Catégories d'information	**Nombre de champs (pourcentage)**
indications thérapeutiques	53183 (**3.4%**)
posologies et modes d'administration	45319 (**2.9%**)
mise en garde particulières et précautions particulières d'emploi	173 483 (**11.1**%)
contre-indications	115 776 (**7.4**%)
effets indésirables	1 096 760 (**70.3**%)
interactions médicamenteuses	59591 (**3.8**%)
incompatibilités physico-chimiques	16623 (**1.1**%)
Total	**1 560 735**

En ce qui concerne le contenu des RCP, la base de données Thériaque® est constituée de plus de 1.500.000 champs d'information. Compte tenu de la méthode de calcul, on pourrait considérer ce chiffre comme une surestimation de la réalité. En effet, il y a une redondance de l'information avec les médicaments génériques. On pourrait également envisager une sous-estimation en raison du fait que les RCP ont un retard dans la mise à jour, en particulier en ce qui concerne les interactions médicamenteuses [13 Bergk V WE 2005]. Notre résultat a été obtenu pour les médicaments commercialisés en France. Le nombre actuel de présentations disponibles en France est un peu plus élevé qu'en Grande-Bretagne, et bien inférieur à celui de l'Allemagne, du Canada, du Japon ou des Etats-Unis [14 Health Canada non daté] [15 Drugs & Medications non daté] [16 LEM non daté]. Nous pouvons donc considérer ce résultat comme un ordre de grandeur qui s'applique aux pays de l'Union Européenne et d'Amérique du Nord.

Notre résultat est important pour plusieurs raisons. D'un point de vue académique, la somme des informations contenues dans le RCP est regardée comme la somme des connaissances de base sur les médicaments devant être assimilées par les professionnels avant qu'ils obtiennent leur diplôme. De fait, en cas de déficit de connaissances, chaque détail inassimilé peut être considéré comme une opportunité d'erreur de prescription ou de dispensation et/ou d'administration. Compte tenu du volume d'informations contenu dans les RCP, il semble évident qu'un déficit de connaissances doit donc être considéré comme une caractéristique intrinsèque de l'activité des professionnels de la santé. Prescrire le bon médicament pour la pathologie traitée est au cœur de la compétence d'un médecin et l'une des priorités des facultés de médecine envers leurs futurs médecins. Toutefois, la rubrique « *indications* » ne représente que 3,4 % de la quantité totale d'information. Ce pourcentage s'élève à 6,3 %, 13,7 % et 24,8 % si l'on ajoute Posologie et mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, respectivement.

Nos résultats viennent conforter l'affirmation suivante: «Imaginer qu'un médecin puisse maîtriser seul tout le processus permettant d'assurer des soins haute qualité est maintenant quasiment un mythe» [17 CHSRF non daté]. Cette déclaration établie à partir des résultats de recherches approfondies n'a pas encore imprégné les esprits de tous les professionnels

de la santé. Les problèmes de qualité restent omniprésents. En outre, il a été démontré que les erreurs de médication sont largement répandues chez les médecins et les autres professionnels [18 Nicholson D 2006] et leur prévention nécessite un travail collaboratif. Cependant le développement d'une collaboration interprofessionnelle en santé est difficile et prend du temps [19 Legault F 2009].

Les patients qui prennent plusieurs médicaments sont à risque accru de réactions indésirables aux médicaments. Ces risques peuvent être réduits, si les médecins et les pharmaciens vérifient régulièrement le profil d'effets indésirables des médicaments de leurs patients. Cependant, les praticiens signalent des difficultés à distinguer les affections ou les symptômes dus à des effets secondaires de médicaments [20 Anthierens S 2010]. Si le nombre de médicaments prescrits augmente, il en est de même du temps nécessaire pour passer en revue tous les effets secondaires potentiels. Ainsi, les patients sous traitements médicamenteux complexes sont doublement désavantagés. Ils sont à un risque accru d'un événement indésirable, et leur médecin ne dispose pas toujours du temps et des connaissances nécessaires pour effectuer une revue des effets indésirables potentiels de l'ensemble des médicaments prescrits [21 Duke JD 2010]. Le fait que les effets indésirables représentent 70% de la totalité des informations disponibles incite à la recherche et à la mise au point d'outils capables d'aider les professionnels dans l'analyse des dossiers des patients dont ils ont la charge.

Diffuser le message que 1,5 millions d'informations sont rassemblées dans les RCP pourrait être un argument utile pour convaincre les professionnels de la santé à collaborer et à soutenir le développement et l'investissement dans les systèmes d'aide à la décision clinique. Le contenu de la base ACT-IP© peut être regardé comme un des marqueurs de cette collaboration. Dans la seconde partie, nous allons examiner de quoi résulte ce contenu.

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

DOI:10.1111/bcp.12212

Letter to the Editors

Quantifying the amount of information available in order to prescribe, dispense and administer drugs

Bruno Charpiat,[1,2] Pierrick Bedouch,[1] Xavier Dode,[3] Stéphane Klegou,[3] Jean-Luc Bosson[1] & Benoît Allenet[1]

[1]Université Joseph Fourier-Grenoble 1/CNRS/TIMC-IMAG UMR 5525/Themas, Grenoble, [2]Pharmacy Department, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon and [3]Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), Paris, France

A myriad of papers have been published on prescribing errors [1] and a similar observation can be made regarding the role of the pharmacist in reviewing prescriptions [2]. This impressive amount of data contrasts strikingly with the fact that nobody has ever sought to quantify the amount of drug information that is currently available when prescribing and dispensing drugs. We aimed at quantifying the amount of available information gathered in the whole Summary of Product Characteristic (SPC) dataset by using the content of the fully structured drug database THERIAQUE (http://www.theriaque.org). This database currently used in France was accredited by the French agency for quality health care in February 2009.

One of the main characteristics of this database is that all the information has been structured in both coded form and in textual form. This feature allows computerized queries. For the purpose of our work, queries were made on the number of information fields related to therapeutic indications, posology and method of administration, contraindications, drug–drug interactions, special warnings and precautions for use (including pregnancy and lactation, effects on ability to drive and use machines, use in specific populations), undesirable effects and physicochemical incompatibilities. As drug–drug interaction and drug–drug physicochemical incompatibility generally involve two drugs, the result concerning the number of information fields was divided by two for these groups of information.

On May 6 2012, 12 471 brand names were marketed in France and 279 investigational drugs were available for compassionate use. The number of information fields is given in Table 1.

Regarding SPC contents, the drug database THERIAQUE is made up of more than 1.5 million fields. Given the method of calculation, one might consider this number to be an overestimation of the reality. Indeed, there is a redundancy of information with regard to generic drugs. One could also consider it to be underestimated due to the fact that SPCs have a delay in updating, especially regarding drug interactions [3]. Our result was obtained for medicines marketed in France. The current number of presentations available in France is a little higher than in Great-Britain, and is well below that of Germany, Canada, Japan or the United States [4–6]. We could consider this result as an order of magnitude that applies to countries of the European Union and North America.

Table 1

Number of information fields related to therapeutic indications, posology and method of administration, contraindications, drug–drug interactions, special warnings and precautions for use, undesirable effects and physicochemical incompatibilities

Information categories	Number of fields (%)
Therapeutic indications	53 183 (3.4%)
Posology and method of administration	45 319 (2.9%)
Special warnings and precautions for use	173 483 (11.1%)
Contraindications	115 776 (7.4%)
Undesirable effects	1 096 760 (70.3%)
Drug–drug interactions	59 591 (3.8%)
Drug–drug physicochemical incompatibilities	16 623 (1.1%)
Total	1 560 735

Our result is important for several reasons. From an academic point of view the sum of information contained in SPCs is regarded as the basic drug knowledge to be assimilated by the professional before registration. Given the sheer volume of information contained in the SPCs, it appears obvious that a knowledge deficit must therefore be considered as an intrinsic feature of the activity of health care professionals. Prescribing the right drug for the right disease is at the heart of a physician's competence and one of the priorities of schools of medicine towards their future doctors, and this represents 3.4% of the total amount of information. This percentage rises to 6.3% and

© 2013 The British Pharmacological Society

24.8% if we add *Posology and method of administration* and *Contraindications and Special warnings*, respectively.

Our result strengthens the following statement: 'The solo doctor who embodies every process needed to ensure highest quality care is now nearly a myth' [7]. This statement established from the results of extensive research has not yet permeated the minds of all health professionals. Quality problems remain pervasive and prevention of medication errors requires collaborative work. However developing collaborative care is difficult and takes time [8].

Patients taking multiple medications are at increased risk for adverse drug events. These risks can be reduced if physicians and pharmacists regularly review the adverse reaction profiles of their patients' medications. However, practitioners report difficulties in differentiating between medical conditions and symptoms due to side effects of medication [9]. Evaluating medications for potential adverse events is a time consuming process, typically involving manual searching for information. As the number of drugs increases, so too does the time required to review all of the potential side effects. This and the fact that 'undesirable effects' represent 70% of the whole amount of available information is the second key finding of our work. It is a pressing reason for active research into how the review of potential adverse drug events can be speeded up and the search for needed information facilitated [10].

Disseminating the message that 1.5 million pieces of information are gathered in the SPCs could be a helpful argument to convince medical and pharmacy schools to focus on teaching how to develop collaborative care and to insist on the need for professionals to have skills in managing information.

Competing Interests

XD is president of Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM http://www.cnhim.org/). SK is an employee of Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). All authors have completed the Unified Competing Interest form and declare no support from any organization for the submitted work. There are no other competing interests to declare.

We thank Dr Alison Foote of the Grenoble Clinical Research Centre for critically editing the manuscript including for English usage.

REFERENCES

1 Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. Drug Saf 2009; 32: 819–36.

2 Ostini R, Hegney D, Jackson C, Williamson M, Mackson JM, Gurman K, Hall W, Tett SE. Systematic review of interventions to improve prescribing. Ann Pharmacother 2009; 43: 502–13.

3 Bergk VWE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 327–35.

4 Health Canada. Drug Product Database. Available at http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php (last accessed 1 April 2013).

5 Drugs & Medications. Drug Index A to Z. Available at http://www.drugs.com/ (last accessed 1 April 2013).

6 Les Entreprises du Médicament. Le marché intérieur. Available at http://www.leem.org/article/marche-interieur (last accessed 1 April 2013).

7 Canadian Health Services Research Foundation. Mythbusters. Available at http://www.chsrf.ca/Migrated/PDF/myth25_e.pdf (last accessed 1 April 2013).

8 Legault F, Humbert J, Amos S, Hogg W, Ward N, Dahrouge S, Ziebell L. Difficulties encountered in collaborative care: logistics trumps desire. J Am Board Fam Med 2012; 25: 168–76.

9 Anthierens S, Tansens A, Petrovic M, Christiaens T. Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy. BMC Fam Pract 2010; 11: 65.

10 Duke JD, Li X, Grannis SJ. Data visualization speeds review of potential adverse drug events in patients on multiple medications. J Biomed Inform 2010; 43: 326–31.

RECEIVED
1 April 2013

ACCEPTED
11 July 2013

ACCEPTED ARTICLE PUBLISHED ONLINE
23 July 2013

CORRESPONDENCE
Dr Bruno Charpiat, Pharmacy Department, Croix-Rousse Hospital, 103 grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France.
Tel.: (33) 04 7207 1888
Fax: (33) 04 7207 1894
E-mail: bruno.charpiat@chu-lyon.fr

I.2. Proposition d'un modèle pour représenter ces connaissances.
Nous l'avons vu précédemment, l'une des principales caractéristiques de la base Thériaque® est que toutes les informations ont été structurées sous forme de champs codés et sous forme de texte.
Cela nous a suggéré l'idée d'une représentation du savoir requis pour la prescription, la dispensation et l'administration d'un médicament sous la forme d'une grille.

Nous avons indiqué dans le paragraphe qui précède que les informations contenues dans les RCP peuvent être réparties en autant de champs qu'il y a d'informations. En comptant le nombre de champs, nous avons été en mesure d'estimer la quantité totale d'information rassemblée au sein des RCP. Sur un plan informatique, chaque champ peut correspondre à une cellule d'un tableur. Procédons maintenant à la répartition de ces informations dans une succession de cellules. Notre propos sera illustré en nous appuyant sur quelques informations extraites du RCP de la spécialité CLAMOXYL® ainsi que sur quelques informations extraites du RCP de la spécialité OFLOCET® 200 mg comprimés.

CLAMOXYL® formes orales 500 mg amoxicilline
Cette spécialité présente deux CONTRE-INDICATIONS (CI) absolues :
1/ Allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'un des autres constituants.
Le savoir est donc de ne pas prescrire cette substance à une personne allergique à ce principe actif et dont l'allergie est connue.
2/ Phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (comprimé dispersible et poudre pour suspension buvable). Le défaut de connaissance serait donc de prescrire la forme dispersible du CLAMOXYL à une personne présentant une phénylcétonurie.

Le paragraphe « INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES » (IM) de cette même spécialité mentionne trois interactions.
(a) Interactions médicamenteuses déconseillées : Méthotrexate : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate.
Interactions médicamenteuses à prendre en compte :
(b) Allopurinol : risque accru de réactions cutanées.
(c) Problèmes particuliers du déséquilibre de l'*International Normalized Ratio* (INR) chez les patients traités par un anticoagulant oral antivitamine K.

La spécialité OFLOCET présente :
(a) une contre indication de même nature qu'avec le CLAMOXYL : il s'agit des antécédents d'allergie
(b) une interaction commune avec CLAMOXYL : il s'agit du problème particulier du déséquilibre de l'INR chez les patients traités par un anticoagulant oral. Concernant les contre-indications, celle-ci est contre-indiquée chez les patients atteints d'épilepsie.
On peut donc proposer la représentation de tout ceci dans la figure 1 sous forme de cellules.

Figure 1: Proposition d'un modèle pour représenter les connaissances de base requises pour prescrire, dispenser et administrer les médicaments.

Information RCP/ Médicament	CI allergie	CI épilepsie	CI phénylcé-tonurie	IM métho-trexate	IM AVK	IM allopurinol
CLAMOXYL						
OFLOCET						

Légendes : Fond de couleur noir: l'information est applicable à la spécialité.
Fond de couleur blanche: l'information n'est pas applicable à la spécialité.

A travers les exemples pris pour ces deux spécialités, on voit donc comment il est possible de dresser une cartographie du nombre Z d'informations (INF) contenues dans les RCP pour l'ensemble des n spécialités pharmaceutiques (SP) commercialisées en France. Cette cartographie est présentée figure 2.

Figure 2 : proposition d'une cartographie du nombre d'informations contenues dans les RCP pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques commercialisées en France.

Information RCP/ Médicament	INF_1	INF_2	INF_3	….	INF_{z-2}	INF_{z-1}	INF_z
SP_1							
SP_2							
….							
SP_{n-1}							
SP_n							

SP : spécialités pharmaceutiques.
INF : informations.

En guise de conclusion de cette première partie, nous proposons donc de retenir l'idée que le savoir nécessaire pour prescrire, dispenser et administrer les médicaments peut être représenté sous forme d'une grille. Si l'on prend de la hauteur pour visualiser l'ensemble de cette grille qui, *in fine,* comporte plus d'un million cinq cent mille informations, on obtient une cartographie des connaissances de base nécessaires pour prescrire, dispenser et administrer les médicaments.

Seconde partie :

Potentiel d’exploitation et déconstruction du contenu de la base ACT-IP©.

II. Potentiel d'exploitation et déconstruction du contenu de la base ACT-IP©.

II.1 Un vaste champ d'investigations.

Cette seconde partie vise à préciser le potentiel d'exploitation du contenu de la base ACT-IP©. Concernant le nombre et la nature des IP saisi dans ACT-IP©, le champ d'investigation est vaste. Cette recherche peut porter sur un médicament ou une classe de médicaments, un groupe de patients, une tranche d'âge, une spécialité médicale, une catégorie de médecins, un service hospitalier, un hôpital, plusieurs hôpitaux, plusieurs hôpitaux dans différents pays etc.… et la combinaison de tous ces sous-ensembles.

Cette seconde partie se propose aussi de définir sur un plan théorique de quoi résulte le contenu de la base ACT-IP©. Nous y proposons une modélisation de ce que pourraient être les erreurs de prescription mais aussi des interventions pharmaceutiques réalisées à partir d'un individu, d'un ensemble d'individus travaillant dans un même établissement, d'un ensemble d'établissements. L'assemblage de ces ensembles constitue le contenu.

Une veille documentaire portant sur les revues françaises complétée par une consultation de PUBMED (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) a permis d'identifier 32 publications s'appuyant sur l'outil de codification de la SFPC et sur ACT-IP©. Parmi celles-ci, 20 avaient pour objectif de déterminer notamment la fréquence et la nature des problèmes détectés et des interventions pharmaceutiques réalisées codées selon l'outil de la SFPC. Ces travaux ont été conduits dans différents types d'établissements de santé (CHU, CHG, EPSM, hôpitaux locaux, hôpital militaire, etc…) et/ou différents types de services (chirurgie, pédiatrie, hématologie, etc…). Le tableau 2 présente leurs caractéristiques. Il met en lumière la fréquence élevée des interventions, quel que soit le type d'établissement de santé ou la nature des médicaments concernés. Parmi les 12 autres publications, certaines traitaient notamment des pratiques professionnelles et de leur évaluation [22 Bedouch P 2009] [23 Rhalimi M 2011] [24 Morice E 2011] [25 Bourne C 2014], de l'impact économique des interventions pharmaceutiques [26 Coursier S 2008] [27 Rose FX 2008], et d'actions pédagogiques ayant comme support l'outil de codification de la SFPC [28 Planus C 2007] [29 Feldman D 2013].

Tableau 2 : caractéristiques et principaux résultats des études ayant pour objectif de déterminer notamment la fréquence et la nature des problèmes détectés et des interventions pharmaceutiques réalisées codées selon l'outil de codification de la SFPC.

[référence]	Type établissement de santé / service	Durée de l'étude	Nombre de prescriptions (P) ou de lignes de prescriptions (LP) ou de patients (Pa)	Nombre d'IP	Pourcentage d'acceptation	Problème le plus fréquemment détecté	Intervention la plus fréquemment réalisée	Médicament ou classe ATC objet du plus grand nombre d'IP
[30 Gaillard K 2006]	Armées	3 mois	2839 LP	182 (6,4 %)	83 %	Non conformité aux recommandations et contre-indication (56 %)	Substitution échange (50 %)	Système cardiovasculaire (27,5 %)
[31 Armoiry X 2006]	CHU avant / après informatisation	Avant : 5,6 ans Après : 1 an	Avant : 7036 Après : 2549	Avant : 784 (11%) Après : 849 (32%)	DA[(a)]	Avant : Voie et/ou administration inappropriée (24,9%) Après : Voie et/ou administration inappropriée (45,2 %)	Avant : Choix de la voie d'administration (22,7%) Après : Choix de la voie d'administration (37,8 %)	DA[(a)]
[32 Demange C 2007]	CHG chirurgie et médecine	4 mois	820 P	98 (12 %)	74,5 %	Médicament non indiqué (28,6 %)	Arrêt (45%)	Sang/organes hématopoïétiques (28,6 %)
[33 Cabelguenne D 2007]	Prisons	1 an	2799 P	DA	51,7 %	Non conformité aux recommandations et contre-indication (30 %)	Arrêt (37 %)	DA
[34 Benoit P 2007]	CHG	10 mois	DA	3186	76 %	Monitorage à suivre (19 %)	Adaptation de posologie (29 %)	Médicaments anti-infectieux (32,5 %)
[35 Bedouch P 2008b]	Multicentrique CHG + CHU	9 mois	38626 P	5455 (14,1%)	73,4%	Non conformité aux recommandations et contre-indication (21,3 %)	Adaptation de posologie (23,8 %)	Système Nerveux (25,9 %) Paracétamol (5 %)
[36	CHG	16	8623 P	1000	DA	Voies et/ou	Arrêt (24 %)	DA

Coursier S 2009]		mois		(12%)		administrations inappropriées (27 %)		
[37 Bedouch P 2009]	CHU	18 mois	29016 P	2669 (9%)	DA	Non conformité aux recommandations et contre-indication (29,5 %)	DA	Système cardiovasculaire (22,2 %) Paracétamol (3,2 %)
[38 Arques-Armoiry E 2010]	Multicentrique CHU	1 an	70849 P	7073 (10%)	53,6 %	Surdosage (23,2 %)	Adaptation de posologie (27,8 %)	Système Nerveux (22,9 %)
[39 Tanguy-Goarin C 2011]	Oncologie Hématologie CHU	6 mois	DA	188	93,6 %	Non conformité aux recommandations et contre-indication (37 %)	Substitution échange (41,5 %)	Paracétamol (9,6%)
[40 Belaiche S 2012a]	CHU néphrologie	15 mois	42 Pa vus dans le cadre de 350 consultations	263	DA	Indication non traitée (30%)	Adaptation de posologie (42%)	Système cardiovasculaire (33,1 %)
[41 Bedouch P 2012]	CHU	DA	2862 P	448 (15,7 %)	79,2 %	Non conformité aux recommandations et contre-indication (21,9%)	Substitution échange (36 %)	DA
[42 Belaiche S 2012b]	CHU néphrologie	6 mois	93 PA	142	82,6 %	Indication non traitée (31,7 %)	Ajout (33,8 %)	Système cardiovasculaire (33,3 %)
[43 Charpiat B 2012a]	Chirurgie CHU	4 ans	7005 P	1975 (28%)	47 %	Méthode d'administration non appropriée (26%)	Modification du mode d'administration (25 %)	Paracétamol (5,8 %)
[44 Charpiat B 2012b]	CHU	4,5 ans	44404 P	480 (1%)	56 %	Surdosage du à une seule spécialité prescrite (n=420)	Adaptation de posologie	Paracétamol
[45 Chabia Y 2012]	Militaire	2 mois	717 P	207 (29%)	86,8 %	Non-conformité au livret thérapeutique (60 %)	Substitution (60 %)	DA

[46 Al-Hajje AH 2012]	CHU Liban	6 mois	572 Pa	90 (15,7 %)	96 %	Interactions médicamenteuses (37 %)	Adaptation de posologie (38 %)	Système cardiovasculaire (44 %)
[47 Prot-Labarthe S 2013]	Multicentrique quatre CHU pédiatriques francophones	6 mois	270 Pa	996 (NA) [(b)]	98 %	Méthode d'administration non appropriée (29 %)	Optimisation des modalités d'administration (31 %)	Médicaments anti-infectieux (23 %)
[48 Raimbault-Chupin M 2013]	Gériatrie CHU	6 mois	311 Pa	241 (NA)	90 %	Indication non traitée (24,1%)	Ajout (25,3 %)	Système digestif et métabolisme (25,3 %)
[49 Parent G 2014]	Multicentrique CHU, CHG, EPSM Sur les médicaments psychotropes	30 mois	DA	4620	57 %	Surdosage (27 %)	Adaptation de posologie (29 %)	Hypnotiques (11,5%)

[(a)] DA : donnée absente
[(b)] NA : non applicable
CHU : centre hospitalo-universitaire
CHG : centre hospitalier général
EPSM : établissement public de santé mentale
HIA : hôpital inter-armées

Nous avons contribué à la production de trois de ces articles qui sont intégrés à notre travail de thèse.

II.1.1. Illustration avec un principe actif: le paracétamol

Publication n°2 :
Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital.
Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B.
Annales Pharmaceutiques Françaises 2012;70(4):213-8.

Le bon usage d'un médicament suppose qu'il soit prescrit de manière appropriée, dispensé après les vérifications d'usage accompagnées d'informations adaptées, et que les patients disposent de toutes les informations requises pour l'employer de manière efficace et sûre. En France, le paracétamol apparaît en 1957 au sein d'une spécialité à usage pédiatrique, l'Algotropyl®, commercialisé par les Laboratoires Théraplix. Puis le Doliprane® est mis sur le marché en 1961 par la même firme [50 Queneau P 2006]. Après presque 60 années d'existence, on aurait pu imaginer que cette ancienneté soit garante du bon usage. Nous avons déployé une partie de notre exercice professionnel personnel notamment dans les services d'urgences, de réanimation et de transplantation hépatique. Nous avons été amenés à nous intéresser de manière rapprochée au paracétamol quand au fil des années, nous avons collecté des observations de patients qui ont risqué leur vie ou bien qui sont décédés en raison d'un surdosage accidentel par défaut d'information sur le paracétamol [51 Charpiat B 2013a]. Ce constat a généré les questions suivantes : (a) est-ce que ce médicament est prescrit à une posologie quotidienne correcte en milieu hospitalier [43 Charpiat B 2012a] ?; (b) est-ce que les pharmaciens hospitaliers interviennent sur des posologies inappropriées, pour quelles raisons et avec quelle fréquence [52 Charpiat 2013b] ?; et (c) quelles sont les connaissances qu'ont les patients sur le paracétamol [53 Boudjemai Y 2013] ? Notre premier travail sur le paracétamol nous a permis d'objectiver que les prescriptions surdosées étaient fréquentes notamment pour les patients adultes pesant moins de 50 kg.

Annales Pharmaceutiques Françaises (2012) 70, 213—218

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

ORIGINAL ARTICLE

Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital

Prescriptions de posologies excessives de paracétamol dans un centre hospitalo-universitaire

B. Charpiat[a,b,*], A. Henry[b], G. Leboucher[b], M. Tod[b], B. Allenet[a]

[a] *Joseph-Fourier University—Grenoble 1, CNRS, TIMC-IMAG UMR 5525, Themas, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche cedex, France*
[b] *Department of Clinical Pharmacy, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, 103, Grande-rue-de-la-Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France*

Received 15 February 2012; accepted 14 May 2012
Available online 19 June 2012

KEYWORDS
Paracetamol;
Overdosed prescription;
Safety;
Hospital;
Pharmacist;
Computerized prescription order entry

Summary
Introduction. — Paracetamol is the most commonly used analgesic and antipyretic. Reviews of hospital use of paracetamol are scarce. Little is known about the appropriateness of the dose of paracetamol prescribed for hospitalized adults. The aim of this study was to report on the nature and the frequency of the overdosed prescription of paracetamol observed in adult patients over a 4.5-year period in a teaching hospital.
Methods. — Prescription analysis by pharmacists was performed once a week in six medical and three surgical departments and daily in a post-emergency unit. In cases of prescription error, the pharmacist notified the physician through an electronic alert when a computerized prescription order entry system was available or otherwise by face-to-face discussion. For each drug-related problem detected, the pharmacists recorded relevant details in a database.
Results. — From October 2006 to April 2011, 44,404 prescriptions were reviewed and 480 alerts related to the overdosed prescription of paracetamol were made (1% of analyzed prescriptions). The extent of errors of dosage was within the intervals [90—120 mg/kg/d] and greater than 120 mg/kg/d for 87 and 11 patients respectively, who were prescribed a single non-combination paracetamol containing product. Sixty alerts concerned co-prescription of at least two paracetamol containing products with similar frequency for computerized (1.4/1000) or handwritten (1.2/1000) prescriptions.

* Corresponding author.
E-mail address: bruno.charpiat@chu-lyon.fr (B. Charpiat).

0003-4509/$ — see front matter © 2012 Published by Elsevier Masson SAS.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2012.05.002

Discussion. — Prescriptions of paracetamol for hospitalized adults frequently exceed the recommended dosage.
Conclusion. — These results highlight the need for increased awareness of unintentional paracetamol overdose and support the initiation of an educational program aimed at physicians and nurses.
© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

MOTS CLÉS
Paracétamol ;
Posologie excessive ;
Sécurité ;
Pharmacien ;
Hôpital, Prescription informatisée

Résumé
Introduction. — Le paracétamol est l'antalgique et l'antipyrétique le plus couramment utilisé. Les revues d'utilisation du paracétamol chez le patient adulte hospitalisé sont rares. Le but de cette étude est de rapporter la nature et la fréquence des prescriptions de paracétamol à posologie excessive chez les patients adultes hospitalisés dans un centre hospitalo-universitaire.
Méthodes. — L'analyse des prescriptions par les pharmaciens a été réalisée une fois par semaine dans six services médicaux et trois services chirurgicaux et quotidiennement dans une unité de courte durée post-urgences. En cas d'erreur de prescription, le pharmacien en informait le médecin au moyen d'une alerte électronique en cas prescription informatisée ou par communication directe en cas de prescription papier.
Résultats. — D'octobre 2006 à avril 2011, 44 404 ordonnances ont été examinées et 480 alertes liées à une posologie excessive de paracétamol ont été faites correspondant à 1% des prescriptions analysées. L'étendue des posologies excessives calculée par rapport à la dose maximale recommandée (60 mg/kg par jour) était dans les intervalles [90—120 mg/kg par jour] et supérieure à 120 mg/kg par jour pour 87 et 11 patients respectivement, à qui a été prescrite une seule spécialité contenant du paracétamol. Soixante alertes ont concerné la prescription simultanée d'au moins deux spécialités contenant du paracétamol avec une fréquence similaire que la prescription soit informatisée (1,4/1000) ou manuscrite (1,2/1000).
Discussion. — Les prescriptions de paracétamol à posologie excessive chez les patients adultes hospitalisés sont fréquentes.
Conclusion. — Ces résultats attirent l'attention sur les risques de toxicité involontaire du paracétamol et justifient le développement d'un programme éducatif visant médecins et infirmières.
© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

Introduction

Paracetamol is the most commonly used analgesic and antipyretic, both in hospital and in ambulatory care. It is safe and well tolerated when used at the recommended dosage. However, multiple case reports and reports of patient series have suggested that supratherapeutic (> 4 g/d) and even repeated high therapeutic doses of paracetamol may induce hepatotoxicity in both healthy and at risk populations, such as alcoholic patients [1—7]. Published studies into patients' knowledge about this drug showed that knowledge about the maximum dosage, adverse events and toxicity was poor [8—13]. A survey of physicians' knowledge and counseling practices regarding paracetamol demonstrated that many physicians are unaware of paracetamol dosing and toxicity issues and have some difficulty in identifying paracetamol containing products. Moreover, the information they provide to patients when prescribing paracetamol products is insufficient [14].

Little research has been done on the frequency of supratherapeutic doses of paracetamol. To our knowledge, only two studies have been performed on this subject and these concerned ambulatory care patients [15,16]. Using California's Medicaid (Medi-Cal) fee-for-service population, Albertson et al. examined pharmacy claims including over-the-counter (OTC) medications for prescriptions that could result in paracetamol doses of 4 g/d or more. They showed that 192,716 patients (5.9%) were potentially exposed to at least 1 day of 4 g/d or more of paracetamol. Of these, 769 patients may have been exposed to 16 g/d or more on at least 1 day. A total of 2664 recipients were dispensed prescriptions and OTC products that, if taken as directed, would have resulted in more than 100 days of paracetamol at 4 g/d or more during the study year [15]. Gokhale and Martin found similar results by using the 2001—2008 pharmacy claims from IMS LifeLink Health Plans [16]. However, in a hospital setting paracetamol use has been little studied. Although, there are some studies of neonates and infants under 1 year of age [17], and others which focused on intravenous stepdown therapy [18]. In a paper whose aim was to describe drug-related problems identified by pharmacists among 70,849 adult patient orders in a large teaching hospital, Arques-Armoiry et al. showed that excessive paracetamol represented 4.8% of the 1641 pharmacist interventions (PIs) for overdosed prescription [19]. In a report of two cases of acute liver failure after administration of paracetamol at 4 g daily, the authors indicated that over an 8-week period, 82% of patients weighing less than 50 kg, were prescribed oral paracetamol at the maximum recommended daily dose in their hospital [20]. However, neither paper provided any details as to the nature and extent of these excessive dosages. Thus, little is known about the

Table 1 Frequency of pharmacist interventions (PIs) and acceptance rate by physicians classified according to whether the prescription was computerized or handwritten.
Fréquence des interventions pharmaceutiques et taux d'acceptation par les prescripteurs en fonction du support de prescription (informatique ou papier).

Type of prescription support	Number of analyzed prescriptions (NP)	Number of PIs[a]	% PIs/NP[b]	Accepted (%)	Refused (%)	Not assessed (%)
Computerized	29,428	304	1.03	57	19	24
Handwritten	14,976	176	1.18	56	9	36
Total	44,404	480	1.08	56	15	29

[a] PIs: pharmacist's intervention.
[b] $Chi^2 = 0.17$; $P > 0.5$ (not significant).

appropriateness of the dosage in paracetamol prescriptions for hospitalized adults. This situation is highlighted by a case report from 2007 describing the death of a patient after receiving 4 g paracetamol for eight consecutive days that led to acute liver failure. The main contributing factor was a significant loss in weight attributed to poor food intake as a result of recurrent abdominal pain and intermittent vomiting [21]. This patient's profile was similar to that frequently encountered in medical and surgical wards. Furthermore, this paper reminds us that even in adult patients, the dosage of paracetamol depends on bodyweight, especially when this is below 50 kg [22].

In our hospital, we started prescription analysis in 1998. Computerized prescription order entry (CPOE) was introduced in 2004 and is actually implemented in seven departments. When performing prescription reviews, our team of pharmacists decided to systematically intervene in cases of overdosed paracetamol prescription. The aim of this paper was to report on the nature and frequency of overdosed paracetamol prescription observed in adult inpatients over a 4.5-year study period in a teaching hospital. Additionally, we analyzed whether the nature and frequency were similar in wards with and without CPOE.

Methods

Currently, three surgical and six medical departments are covered by pharmacist prescription analysis performed once a week during week days and the post-emergency unit is checked daily. In case of prescription error, the pharmacist notifies the physician through an electronic alert when a CPOE — Cristalnet® — is available (seven departments) or if not by face-to-face discussion (three departments). For each drug-related problem detected, the pharmacist records relevant drug details, summarizes and categorizes the problem according to the French Society of Clinical Pharmacy classification [23]. Since October 2006, every time a drug-related problem is detected, it is entered in an online database designed to record clinical pharmacists' interventions in French speaking hospitals, which is updated daily [24]. We systematically intervene in cases of overdosed paracetamol prescription, especially when the daily prescribed dose exceeds 60 mg/kg in patients weighting 55 kg or less. When bodyweight is not available, a prescription is considered as overdosed when the dose is greater than 4 g/d [22]. We extracted from this database all PIs categorized as overdosed paracetamol prescription detected in our hospital. As bodyweight was sometimes absent from the patient's medical files or the pharmacist occasionally omitted to record the weight, we analyzed these data according to the availability or not of bodyweight. The PI was considered as accepted when the physician modified his prescription within 48 hours; it was considered to have been refused when the prescription remained unchanged, including expressed refusal by the prescriber. Non-assessable interventions concerned patients discharged or transferred to another ward within the 48-hour delay. A Chi^2 test was used to compare the frequency of PIs in wards with and without CPOE.

Results

From October 2006 to April 2011, we reviewed 44,404 prescriptions. Among them, 14,976 were paper-based and 29,428 were CPOE-based. We made 480 alerts related to overdosed paracetamol prescriptions. This represents approximately one PI for 100 analyzed prescriptions. The frequency of PIs and acceptance rate by physicians classified according to the prescription support (CPOE or handwritten) are given Table 1. Four hundred and twenty PIs were due to the prescription of one brand name containing paracetamol only. Among these PIs, bodyweight was recorded for 353 patients. The extent of errors of dosage was within the intervals [61—90 mg/kg/d], [90—120 mg/kg/d] and [120—133 mg/kg/d] for 255, 87 and 11 patients respectively who were prescribed a single non-combination paracetamol containing product. For the 67 remaining patients, pharmacists registered overdosage with one brand name but omitted to record the patient's bodyweight or bodyweight was lacking in the patient's medical file.

Fifty-nine PIs concerned co-prescription of two paracetamol containing products (either paracetamol alone or a paracetamol-narcotic combination). Details of the nature of co-prescriptions that led to overdosage are given in Table 2. One intervention involved the co-prescription of three products: one intravenous, one oral and a dextropropoxyphen-paracetamol combination that led to a

Table 2 Details of the nature of co-prescriptions of paracetamol containing products that led to overdosed prescription.
Détails concernant la nature des co-prescriptions de spécialités contenant du paracétamol conduisant à une posologie excessive.

Type of co-prescription	Number
Oral paracetamol alone[a] + combination[b]	24
IV[c] paracetamol + oral paracetamol alone	20
IV paracetamol + combination	6
Two different brands of oral paracetamol alone	5
Combination + combination	2
IV paracetamol + oral paracetamol alone + combination	1
Two identical lines for prescription of IV paracetamol on CPOE[d]	1
Two identical lines for prescription of oral paracetamol alone on CPOE	1
Total	60

[a] Oral paracetamol alone: medicine that contains paracetamol only.
[b] Combination: medicine that contains paracetamol and one (or more) other drugs (dextropropoxyphen, codeine...).
[c] IV: intravenous.
[d] CPOE: computerized prescription order entry.

total daily dose of 10.4 g of paracetamol. Among these 60 interventions, the patient's bodyweight was not systematically noted and the total prescribed daily dose of paracetamol was recorded for only 24 patients. This was in the range [4—6 g] for 16 patients and [7—10.4 g] for eight patients. This type of overdosage due to co-prescription was observed both in departments with CPOE (1.4 PIs/1000 analyzed orders) and in departments with paper based prescriptions (1.2 PIs/1000 analyzed orders), [Chi^2 0.54; $P > 0.30$ not significant]. The frequency of PIs performed in medical wards (1.04%) was similar to that performed in surgical wards (1.16%) [Chi^2 0.27; $P > 0.50$ not significant]. The acceptance rate by physicians was also similar (57% versus 55%).

Discussion

Our study shows that the dosage of paracetamol prescribed in our hospital exceeds the recommended dosage in 1% of prescriptions. We identified at least two reasons for this. Firstly, physicians prescribed 4 g daily irrespective of the patient's weight. Concerning CPOE, one factor that may lead to overdosage is the possibility of using an order set. An order set is a predefined template of medications belonging to a pharmacotherapeutic protocol, with a default value for each medication's dosage, frequency and route of administration [25]. The surgery and liver transplantation department with CPOE used several order sets for pain relief. All of those that included paracetamol were parameterized as 1 g every 6 hours. None of these sets linked paracetamol dosage to the patient's weight.

The second reason is the co-prescription of at least two paracetamol containing products. Some of them were combinations with opioid derivatives (codeine, dextropropoxyphen, tramadol). This can be attributed either to attention deficit, lack of knowledge or both. Ergonomic flaws or the design of user interfaces in our CPOE system could also be implicated in cases of polymedication particularly those that required scrolling in order to check the whole order [26]. In some cases the prescriber, and the pharmacist too, has to view several screens, sometimes six to eight. Obtaining details on this point in order to distinguish between attention deficits, lack of knowledge or CPOE ergonomic factors would have required the pharmacist to be present as an observer at the time of prescription entry and to interrogate the physician on these points. These results also suggest that our CPOE system does not prevent the co-prescription of at least two paracetamol containing products.

There are several limitations to our study. Our survey was limited to one hospital, a tertiary care facility. So it is unclear as to whether our results can be extrapolated to other geographic areas or to other types of care facility. Secondly, we did not collect information related to co-prescription of inducers of cytochrome P2E1 which could increase the risk of paracetamol toxicity. Thirdly, we did not register the effective doses actually administered by nurses. We can simply speculate that it is likely that single prescriptions were fully administered and that the co-administration of oral paracetamol and intravenous paracetamol is somewhat less likely. Again, we can only speculate that the nurses' attitude toward co-prescription of a paracetamol only product with a paracetamol-narcotic combination will depend on their knowledge of the compounds packaged under each brand name. To our knowledge no study has addressed this particular point.

Most of our interventions seemed reasonable because 56% were accepted and prescriptions were modified. However, it would have been interesting to question physicians on the reason why they did not modify their prescriptions in the remaining 21% of cases that were assessed.

Despite its limitations, this descriptive study highlights that a large number of patients in the ten departments studied (at least 100 per year) are potentially being exposed to supratherapeutic doses of paracetamol. This could lead both to dramatic consequences during their hospital stay [21] and also after discharge if paracetamol is continued. It has been shown that unintentional paracetamol overdose is associated with increased mortality compared with intentional paracetamol overdose, despite lower admission paracetamol concentrations [27]. The fact that we did not observe any difference in either the frequency of interventions and in the rate of acceptance whatever the prescription support (CPOE or handwritten) or the nature of the wards (medical or surgical) suggests the following: 4 g/d of paracetamol is the standard schedule embedded in the established practice of physicians. So we must now work to change this pattern.

Various initiatives could be undertaken to decrease the frequency of overdosed prescriptions of paracetamol. The

first consists of increasing awareness by presenting these results to all the physicians and nurses of our hospital and then to develop an educational program centered on the composition and amount of paracetamol in narcotic combination products. The second action could be the implementation of a customized electronic alert. This supposes the CPOE system can be programmed to calculate the total amount of paracetamol in all the combinations described in Table 2. This is a difficult task dependent on the information structure pattern of the drug database integrated in the CPOE system [28]. It also assumes that this amount can be adjusted according to the patient's actual weight. As it has been demonstrated that CPOE alerts are frequently overridden [29] and that renewed CPOE alerts do not always provide the attempted results [30], the performances and consequences of such functionality should be closely evaluated in an observational study performed in on-ward care settings.

Conclusion

A large number of adult patients in our hospital are being prescribed excessive doses of paracetamol. Our work has identified at least two reasons for this. The first is that physicians prescribe 4 g daily whatever the patient's weight. The second reason is the co-prescription of at least two paracetamol-containing products. The results of our study stress the need for the increased awareness of unintentional paracetamol toxicity and the necessity to develop an educational program aimed at physicians and nurses. A multicenter study is warranted to determine whether our observations are isolated or not.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Acknowledgements

This study was supported in part by a grant from Société française de pharmacie clinique, a non-profit foundation for clinical pharmacy research and development and by departmental funding.

We thank Dr Alison Foote of the Grenoble Clinical Research Centre for critically editing the manuscript including for English usage.

References

[1] Bolesta S, Haber SL. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. Ann Pharmacother 2002;36:331—3.

[2] Sztajnkrycer MJ, Bond GR. Chronic acetaminophen overdosing in children: risk assessment and management. Curr Opin Pediatr 2001;13:177—82.

[3] Daly FF, O'Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. Ann Emerg Med 2004;44:393—8.

[4] Liu YP, Fang CC, Chen WJ, Ni YH. Fulminant hepatic failure due to chronic acetaminophen intoxication in an infant. Am J Emerg Med 2005;23:94—5.

[5] Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristerá R, Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. Clin Ther 2006;28:755—60.

[6] Kozer E, Greenberg R, Zimmerman DR, Berkovitch M. Repeated supratherapeutic doses of paracetamol in children-a literature review and suggested clinical approach. Acta Paediatr 2006;95:1165—71.

[7] Grieco A, Miele L, Forgione A, Ragazzoni E, Vecchio FM, Gasbarrini G. Mild hepatitis at recommended doses of acetaminophen in patients with evidence of constitutionally enhanced cytochrome P450 system activity. J Clin Pharm Ther 2008;33:315—20.

[8] Gilbertson RJ, Harris E, Pandey SK, Kelly P, Myers W. Paracetamol use, availability, and knowledge of toxicity among British and American adolescents. Arch Dis Child 1996;75: 194—8.

[9] Hornsby LB, Whitley HP, Hester EK, Thompson M, Donaldson A. Survey of patient knowledge related to acetaminophen recognition, dosing, and toxicity. J Am Pharm Assoc (2003) 2010;50:485—9.

[10] Chen L, Schneider S, Wax P. Knowledge about acetaminophen toxicity among emergency department visitors. Vet Hum Toxicol 2002;44:370—3.

[11] Goldman RD, Scolnik D. Short report: parental knowledge of rectal acetaminophen. Can Fam Physician 2002;48: 1505—6.

[12] Stumpf JL, Skyles AJ, Alaniz C, Erickson SR. Knowledge of appropriate acetaminophen doses and potential toxicities in an adult clinic population. J Am Pharm Assoc (2003) 2007;47:35—41.

[13] Helgadóttir HL, Wilson ME. Parents' knowledge and choice of paracetamol dosing forms in 3- to 6-year-old children. Scand J Caring Sci 2008;22:93—7.

[14] Hornsby LB, Przybylowicz J, Andrus M, Starr J. Survey of physician knowledge and counseling practices regarding acetaminophen. J Patient Saf 2010;6:216—20.

[15] Albertson TE, Walker Jr VM, Stebbins MR, Ashton EW, Owen KP, Sutter ME. A population study of the frequency of high-dose acetaminophen prescribing and dispensing. Ann Pharmacother 2010;44:1191—5.

[16] Gokhale M, Martin BC. Prescription-acquired acetaminophen use and potential overuse patterns: 2001—2008. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:226—30.

[17] Wilson-Smith EM, Morton NS. Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. Paediatr Anaesth 2009;19:329—37.

[18] Ripouteau C, Conort O, Lamas JP, Auleley GR, Hazebroucq G, Durieux P. Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: controlled, prospective, before and after study. BMJ 2000;321:1460—3.

[19] Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, et al. Most frequent drug-related events detected by pharmacists during prescription analysis in a university hospital. Rev Med Interne 2010;31: 804—11.

[20] Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. BMJ 2010;341:c6764, http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c6764.

[21] Lubel JS, Angus PW, Gow PJ. Accidental paracetamol poisoning. Med J Aust 2007;186:371—2.

[22] MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Online version. http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian. Last consultation: February 13th, 2012.

[23] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006;28:181—8.

[24] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escofier L, et al. The French Society of Clinical Pharmacy website for the documentation and analysis of pharmacist's interventions: purpose, instructions and perspectives. J Pharma Clin 2007;26:40—4.

[25] Khajouei R, Peek N, Wierenga PC, Kersten MJ, Jaspers MW. Effect of predefined order sets and usability problems on efficiency of computerized medication ordering. Int J Med Inform 2010;79:690—8.

[26] Khajouei R, Jaspers MW. The impact of CPOE medication systems' design aspects on usability, workflow and medication orders: a systematic review. Methods Inf Med 2010;49:3—19.

[27] Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. Br J Clin Pharmacol 2011;71:273—82.

[28] Kim SA, Kim JH, Jang YJ, Jeon MH, Hwang JU, Jeong YM, et al. The development of a Korean drug dosing database. Health Inform Res 2011;17:267—75.

[29] van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc 2006;13:138—47.

[30] Strom BL, Schinnar R, Bilker W, Hennessy S, Leonard CE, Pifer E. Randomized clinical trial of a customized electronic alert requiring an affirmative response compared to a control group receiving a commercial passive CPOE alert: NSAID-warfarin co-prescribing as a test case. J Am Med Inform Assoc 2010;17:411—5.

II.1.2. Illustration avec une unité de soins : un service de chirurgie

Publication n°3:

Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study.

Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale JP, Ducerf C, Leboucher G, Allenet B. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2012;56:1047-51.

Dans l'hôpital où nous exerçons, en 1998, le premier service dans lequel l'analyse des prescriptions a été mise en place est le service de chirurgie et de transplantation. Dès le départ, les interventions pharmaceutiques réalisées ont été systématiquement notées sur des cahiers puis saisies sur tableur. Cette activité a donné lieu à plusieurs rapports à usage interne et deux publications [54 Vernardet S 2005][55 Berthet S 2010]. Ces rapports ont été suivis d'échanges avec les cliniciens sur des problèmes récurrents. A titre d'exemple, c'est le cas de la prescription d'érythromycine comme agent prokinétique avec les risques associés à l'allongement de l'intervalle QT et les risques liés aux interactions médicamenteuses notamment celles dues à l'inhibition du CYP3A4 [55 Berthet 2010]. Différentes décisions partagées entre anesthésistes, chirurgiens et pharmaciens ont été prises. C'est au cours d'une réunion du service de chirurgie en décembre 2008 et lors d'une réunion avec les anesthésistes en janvier 2009 qu'a été décidé: de ne plus jamais associer érythromycine intraveineux et amiodarone intraveineux ; de ne plus jamais associer érythromycine et dompéridone ; de veiller à prévenir les associations de médicaments pouvant potentiellement entraîner des troubles du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT; de veiller à prévenir les conséquences des interactions médicamenteuses par inhibition enzymatiques notamment celles dues à l'érythromycine. En 2014, ces mesures sont toujours en vigueur et leur application ne pose pas de problèmes particuliers. Il suffit juste de prendre le temps de rappeler aux nouveaux internes et nouveaux praticiens l'historique et les raisons de ces décisions.

Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 1047–1051
Printed in Singapore. All rights reserved

© 2012 *The Authors*
Acta Anaesthesiologica Scandinavica
© 2012 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation

ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA
doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02644.x

Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study

B. Charpiat[1,2], S. Goutelle[1], M. Schoeffler[3], F. Aubrun[3], J.-P. Viale[3], C. Ducerf[4], G. Leboucher[1] and B. Allenet[1]
[1]*Laboratory ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Joseph Fourier University Grenoble, Grenoble, France,* [2]*Department of Clinical Pharmacy, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France,* [3]*Department of Anesthesiology, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France and* [4]*Department of Surgery and Liver Transplantation, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France*

Background: Clinical pharmacists can help prevent medication errors. However, data are scarce on their role in preventing medication prescription errors in the post-operative period, a high-risk period, as at least two prescribers can intervene, the surgeon and the anesthetist. We aimed to describe and quantify clinical pharmacist' intervention (PIs) during validation of drug prescriptions on a computerized physician order entry system in a post-surgical and post-transplantation ward. We illustrate these interventions, focusing on one clearly identified recurrent problem.
Methods: In a prospective study lasting 4 years, we recorded drug-related problems (DRPs) detected by pharmacists and whether the physician accepted the PI when prescription modification was suggested.
Results: Among 7005 orders, 1975 DRPs were detected. The frequency of PIs remained constant throughout the study period, with 921 PIs (47%) accepted, 383 (19%) refused and 671 (34%) not assessable. The most frequent DRP concerned improper administration mode (26%), drug interactions (21%) and overdosage (20%). These resulted in a change in the method of administration (25%), dose adjustment (24%) and drug discontinuation (23%) with 307 drugs being concerned by at least one PI. Paracetamol was involved in 26% of overdosage PIs. Erythromycin as prokinetic agent, presented a recurrent risk of potentially severe drug–drug interactions especially with other QT interval-prolonging drugs. Following an educational seminar targeting this problem, the rate of acceptation of PI concerning this DRP increased.
Conclusion: Pharmacists detected many prescription errors that may have clinical implications and could be the basis for educational measures.

Accepted for publication 21 December 2011

© *2012 The Authors*
Acta Anaesthesiologica Scandinavica
© *2012 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation*

Adverse events in hospitals constitute a serious problem affecting nearly one in 10 patients.[1] In France in 2004, a national survey of inpatient adverse events demonstrated an average of 6.6 adverse events per 1000 hospitalization days. Adverse events occurred more frequently in surgical units (7.0%) compared with medical units (6.2%). Respectively, 20% and 42% of these adverse events were drug related and considered as preventable.[2] In surgical wards, the post-operative period is a particularly high-risk period, as at least two prescribers can intervene, the surgeon and the anesthetist.

Clinical pharmacists are members of the healthcare team who can help build a safe medication environment, but their intervention in most European hospital wards is only just beginning.

We aimed to describe the nature and frequency of drug-related problems (DRPs) detected by the clinical pharmacist when performing prescription analysis in a surgical ward and to illustrate how improvements can be achieved after the identification of a recurrent problem. Additionally, we provided details of clinical pharmacy interventions, as recommended in a recently published review.[3]

Methods

Setting

In France, the physician is solely responsible for writing prescriptions. Thus, the pharmacist must alert the prescriber in cases of unavailability or nonconformity with recommendations. Prescription analysis by pharmacists has been performed weekly since 1998 in the adult surgery and liver transplantation ward, to which patients return when they leave the post-operative intensive care unit.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica An International Journal of Anaesthesiology and Intensive Care, Pain and Emergency Medicine

Table 1

Number, percentage and acceptance rate of drug-related problems detected by pharmacists.

Type, number and percentage (%) of drug-related problems		Accepted (%)	Overridden (%)	Not assessed (%)
Nonconformity to guidelines/contraindication	145 (7)	44	23	33
Untreated indication	102 (5)	53	16	31
Subtherapeutic dosage	60 (3)	55	27	18
Overdosage	401 (20)	46	20	34
Drug used without indication	215 (11)	45	27	28
Drug interaction	422 (21)	44	18	38
Adverse drug reaction	70 (4)	57	16	27
Improper administration	509 (26)	53	17	30
Failure to receive drug	37 (2)	24	19	57
Drug monitoring	14 (1)	29	7	64

A computerized prescription order entry system (CPOE) was implemented in 2004. When an error is detected, the pharmacist notifies the physician through an electronic alert, called a pharmacist's intervention (PI). Physicians can then modify the prescription or ignore the alert, and the alert is considered as overridden. We classified the types of DRPs and interventions according to the 'Société Française de Pharmacie Clinique' (SFPC) classification.[4]

Analysis

Data were recorded on ACT-IP, a website version of the SFPC tool (freely accessible at http://sfpc.adiph.asso.fr/admin), and analyzed with Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Results are presented as frequency and percentage. One qualitative example is given to illustrate the impact of pharmacy alerts and where possible future improvement could be made.

Results

Characteristics of study sample

Between October 2006 and September 2010, 7005 prescriptions were analyzed. A total of 1562 prescriptions (22.3%) contained at least one error, leading to a PI.

Among the 1975 alerts, 921 (47%) were accepted by the prescriber, 383 (19%) were refused (overridden) and 671 (34%) were not assessed. The ratio 'number of PIs' to 'number of prescriptions analyzed' per year has remained nearly constant, varying between 0.27 and 0.30. The type, number and the acceptance rate of pharmacist's recommendations for DRPs are presented in Table 1.

Five hundred and thirty-nine brands representing 307 different drugs were concerned by at least one alert. The most frequent interventions involved optimization of the method of administration (25%), dose adjustment (24%), drug discontinuation (23%) and drug switch (10%).

Nonconformity to guidelines and contraindications

This group included prescription of drugs contraindicated for epileptic patients (nefopam, fluoroquinolones, $n = 9$); benign prostatic hyperplasia (nefopam, hydroxyzine, $n = 25$); creatinine clearance under 30 ml/min (low molecular-weight heparin, alfuzosine $n = 14$); and co-prescription of drugs with mild opioid potency with one with strong opioid potency (codeine/tramadol/dextropropoxyphen + morphine/oxycodone/fentanyl, $n = 18$).

Untreated indications

The two main types of problems detected were lack of one or several compounds (electrolytes, vitamins and trace elements $n = 37$) for patients who required total parenteral nutrition and the omission of cotrimoxazole to prevent pneumocystic infections in liver transplant recipients ($n = 41$).

Subtherapeutic dosage

Sixty interventions involved 37 different drugs of which 30 cases concerned anti-infective drugs. For 10 PIs, doses had not been increased when renal function had improved.

Overdosage

Paracetamol ($n = 115$) was involved in over 25% of overdose alerts. In six cases, overdosage was induced by co-prescription of intravenous and oral paracetamol, leading to prescribed doses of between 6 g and

8 g daily. In 90 cases, the recorded bodyweight was in the range 29 kg–50 kg, and patients had been prescribed 4 g daily instead of 1.8 g–3 g daily. Other analgesics with PIs were tramadol ($n = 10$), which is unsuitable for patients with reduced renal function or very low bodyweight (e.g. up to 600 mg/day for 50 kg bodyweight), and nefopam ($n = 9$), prescribed at 120 mg/day in patients with severe renal or liver disease and/or very low bodyweight (< 50 kg). Hypnotics (zopiclone, zolpidem $n = 68$) were often prescribed at full dose in patients over 65 years. Overdosage was observed for 37 other patients with low creatinine clearance.

Drugs used without indication

Therapeutic redundancy, defined as the simultaneous prescription of two different molecules from the same therapeutic class, such as two proton-pump inhibitors or two osmotic laxatives, was found 47 times. This group also included irrelevant antibiotic combinations such as ceftriaxione + noroxine, tazocilline + noroxine, fluconazole + itraconazole ($n = 9$) and the systematic prescription of proton-pump inhibitors in patients without any risk factors ($n = 15$).

Drug interactions

At least one drug–drug interaction concerned 265 pharmaceutical specialties and 173 drugs. According to the four levels of gravity defined by the French agency for drug safety, the 422 drug interactions were classified as follows: 37 'contraindication' (absolute), 59 'to be avoided' (relative contraindication), 195 'precaution for use' (combination possible if recommendations are followed) and 27 'to take into account' (no specific recommendation). The remaining 104 not registered in the French database were identified through original publications after a PUBMED search. The most frequent mechanism was decreased absorption along the gastrointestinal tract by complexation ($n = 69$) and particularly concerned anti-infective drugs including fluoroquinolones ($n = 35$) and levothyroxine ($n = 10$) when coadministered with calcium or iron salts. The overall acceptation rate by the physician was 42%, although 'contraindication' PIs were better accepted by 57%.

Improper route of administration

These PI included patients receiving intravenous drugs when they had no contraindication to oral administration ($n = 70$). In addition, patients fed by nasogastric tube were subject to two types of problems. One was the prescription of tablets that had to be crushed instead of prescribing a solution for oral administration, available in the hospital formulary ($n = 35$). The other ($n = 35$) was concerned prescription of controlled-release medications (nicardipine, alfuzosin, verapamil and acebutolol) that had to be crushed by nurses before being administered via nasogastric tube. Pharmacists performed 300 interventions related to CPOE misuse or 'bugs' (details not shown, presented in part and discussed elsewhere[5]).

Qualitative example to illustrate the impact of PIs

During the first 2 years of the study, prescriptions of erythromycin as a prokinetic agent emerged as a recurrent source of potentially severe DRP. One of the most frequent overridden alerts was the intravenous administration of erythromycin with one or several other contraindicated QT interval-prolonging drugs. Reactions to this type of alert were quite different among physicians; some immediately stopped the co-prescription, whereas others did not. This prompted us to review the risks associated with erythromycin prescription,[6] and we presented these data in a seminar for the surgical and anesthetist staff. The discussion concluded that physicians must avoid such drug associations, and pharmacists should check and alert systematically. Before this intervention, one alert related to QT interval-prolonging drugs was made every 27 days on average, decreasing to one alert every 47 days after the discussions. Seven alerts were overridden before the discussion session vs. only one afterwards.

Discussion

Our work highlights that pharmacists intervene for more than 20% of prescriptions. This high frequency of PIs corroborates the findings of Olsen et al., who found that pharmacy surveillance detected a high number of drug events, all of which were classified as potential adverse events.[7] To the best of our knowledge, our study is the first to assess pharmacist interventions in a surgical ward over such a long period, confirming the large number (> 500) of drug brands involved at least once in a DRP. This raises the important question of knowledge deficit, frequently raised in medication error studies.[8]

Limitations

One of the limitations of this work is that we did not evaluate the clinical significance of the pharmacist-initiated change to patient management or therapy.

However, for a majority of PIs, the usefulness of the intervention appears evident, for example, when we drew the attention of the physician to the omission of cotrimoxazole for prevention of pneumocystis infections in liver transplant recipients. We should bear in mind that before instituting pneumocystis pneumonia prophylaxis, the incidence of this infection in this population was reported to be as high as 10%.[9]

Another limitation to this study is that pharmacists analyzed prescriptions only once a week, running the risk that in between two sessions, some prescription errors remain ignored. However, we believe once a week is sufficient to identify the type of problems and provide valuable information to the clinicians but cannot prevent erroneous prescriptions being implemented.

Recording the details of the different types of pharmacist interventions constitutes the main strength of this work. Recurrent DRP could be targeted by educational seminars similar to the one performed with erythromycin.

Optimization of route of administration

The prescription and administration of tablets to patients with a nasogastric tube is a frequent problem, suggesting that physicians do not consider alternative oral solutions. They also do not seem to be aware of the potentially serious risks associated with crushing controlled-release medications.[10]

Overdosage

Numerous studies have identified overdosage as the most frequent DRP for which pharmacists intervene, whatever the type of ward.[11,12] Surprisingly, the drugs most frequently concerned were paracetamol, zopiclone and zolpidem, three drugs that are familiar to all health-care professionals and widely prescribed in daily practice. Regarding paracetamol, our results illustrate the fact that most prescribers think that the adult dosage is 4 g daily and fail to apply the guideline of 15 mg/kg four times daily for patients under 50 kg. For hypnotics, it is likely that few physicians are aware of a meta-analysis that included 24 studies performed in elderly patients, which showed that mean total sleep time increased by 25 min, but the frequency of adverse cognitive events and adverse psychomotor events increased by 4.7 and 2.6 times, respectively.[13]

Drug–drug interactions

Drug–drug interactions are the second most frequent subject of PI. This may be surprising as with the CPOE system prescribers have at their disposition a tool that automatically detects drug–drug interactions if they select the dedicated button. However, as suggested by other studies, it is likely that many physicians avoid using this tool because it gives a deluge of warnings, a consequence of lack of specificity.[14]

Time-dependent drug–drug interactions, which typically decrease a drug's effect due to the coadministration of a second drug that decreases absorption, were the most frequently observed mechanism. The acceptation rate by physicians was somewhat low (42%). It is likely that few prescribers are aware of the consequences of such interactions for treatment failure and the emergence of resistance where antimicrobials are involved.[15,16]

Acceptation rate by physicians

Our acceptation rate of PIs by physicians was in the range of values found in previously published studies. However, rates vary widely from one study to another. In a study performed by Leape et al., acceptation was 99%,[17] whereas it was only 26% in the study by Estellat et al.[18] The higher rate can be attributed in part to the integration of the pharmacist as a full member of the care team, whereas in the latter study, the pharmacist did not take part in medical rounds and gave advice only via the CPOE system.

Conclusion

In a surgical ward, DRPs involving a large number of different drugs are common. Given the large number of drugs involved and the total number of pharmacist interventions, our work confirms that the pharmacist can detect potentially harmful prescribing errors. These results should be used to reexamine surgical ward prescription policy and to introduce educational programs.

Acknowledgements

This study was supported in part by a grant from Société Française de Pharmacie Clinique, a nonprofit foundation for clinical pharmacy research and development, and by departmental funding. We thank Dr Alison Foote of the Grenoble Clinical Research Centre for critically editing the manuscript including for English usage.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. Qual Saf Health Care 2008; 17: 216–23.

2. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. Qual Saf Health Care 2007; 16: 369–77.
3. De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 1161–72.
4. Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, Juste M, Conort O. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006; 28: 181–8.
5. Charpiat B, Leboucher G. Computerized prescription order entry system and medication errors opportunities: a one year observation survey in two units care. Risques et Qualité 2011; 8: 122–9.
6. Berthet S, Charpiat B, Mabrut JY. Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. J Visc Surg 2010; 147: e13–8.
7. Olsen S, Neale G, Schwab K, Psaila B, Patel T, Chapman EJ, Vincent C. Hospital staff should use more than one method to detect adverse events and potential adverse events: incident reporting, pharmacist surveillance and local real-time record review may all have a place. Qual Saf Health Care 2007; 16: 40–4.
8. Bruce DG. Medication errors: another important surgical problem. ANZ J Surg 2009; 79: 583–4.
9. Barkholt L, Ericzon BG, Tollemar J, Malmborg AS, Ehrnst A, Wilczek H, Andersson J. Infections in human liver recipients: different patterns early and late after transplantation. Transpl Int 1993; 6: 77–84.
10. Cornish P. 'Avoid the crush': hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. CMAJ 2005; 172: 871–2.
11. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. Qual Saf Health Care 2002; 11: 340–4.
12. Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson JL, Calop J. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. J Clin Pharm Ther 2009; 34: 187–95.
13. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005; 331: 1169.
14. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc 2006; 13: 138–47.
15. Suda KJ, Garey KW, Danziger LH. Treatment failures secondary to drug interactions with divalent cations and fluoroquinolone. Pharm World Sci 2005; 27: 81–2.
16. Quain RD, Barton TD, Fishman NO, Weiner MG, Lautenbach E. Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair its absorption: potential impact on emergence of resistance. Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 327–30.
17. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999; 282: 267–70.
18. Estellat C, Colombet I, Vautier S, Huault-Quentel J, Durieux P, Sabatier B. Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context. Int J Qual Health Care 2007; 19: 317–25.

Address:
Bruno Charpiat
Department of Clinical Pharmacy
Croix-Rousse Hospital
103 grande rue de la Croix-Rousse
69317 Lyon Cedex 04
France
e-mail: bruno.charpiat@chu-lyon.fr

II.1.3. Illustration avec plusieurs établissements d'un même centre hospitalo-universitaire.

Publication n°4:

Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un CHU.

Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, Maire P, Charpiat B.

Revue de Médecine Interne 2010;31:804-11.

Aux hospices civils de Lyon, des pharmaciens ont débuté l'analyse et la validation des prescriptions au cours des années 90. Depuis plus de 20 ans, ce travail n'est toujours pas reconnu par les décideurs hospitaliers. Ainsi au printemps 2014, il n'existe toujours pas de document émis soit par la direction générale soit par la commission médicale d'établissement définissant une politique institutionnelle quand à cette activité. Face à cette situation, en 2008 plusieurs équipes de pharmaciens ont décidé de s'associer en vue de collaborer sur cette thématique. Un premier travail –objet de cette quatrième publication- a permis de mettre en évidence les phénomènes majeurs [38 Arques-Armoiry E 2010]. Différents sous groupes se sont ensuite constitués en fonction de thématiques considérées comme prioritaires. A titre d'exemple, l'une d'entre elle concerne le mésusage des inhibiteurs de la pompe à proton [56 Bourne C 2013][57 Skalli S 2014].

En somme, si l'on prend en compte les travaux publiés résumés dans le tableau 2, on pourrait être tenté d'écrire que le contenu de la base ACT-IP© reflète ce que les pharmaciens hospitaliers font en matière d'IP. Une telle affirmation présente cependant des limites. De cette position, on perd de vue la dimension des connaissances. Or cette dimension est une des composantes essentielle du soin médicamenteux en milieu hospitalier, soin dont l'intervention pharmaceutique est un des éléments. Pour cela, il nous est apparu nécessaire de déconstruire le processus qui conduit à une intervention pharmaceutique. Nous verrons dans les lignes qui suivent que la composante ***connaissances / déficit de connaissances*** prend place à différents niveaux.

Nous avons choisi d'opérer cette déconstruction à partir des deux questions qui suivent.

La Revue de médecine interne 31 (2010) 804–811

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Article original

Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire

Most frequent drug-related events detected by pharmacists during prescription analysis in a University Hospital

E. Arques-Armoiry[a], D. Cabelguenne[b], C. Stamm[b], A. Janoly-Dumenil[c], I. Grosset-Grange[d], N. Vantard[e], P. Maire[f], B. Charpiat[g,*]

[a] *Service de pharmacie, groupement hospitalier de gériatrie, hôpital A.-Charial, hospices civils de Lyon, 40, avenue de la Table-de-Pierre, 69340 Francheville, France*
[b] *Service de pharmacie, centre hospitalier Lyon Sud, hospices civils de Lyon, groupement hospitalier Sud, 69495 Pierre-Bénite, France*
[c] *Service de pharmacie, hôpital H.-Gabrielle, hospices civils de Lyon, 69230 St.-Genis-Laval, France*
[d] *Service de pharmacie centrale, hospices civils de Lyon, 69230 St.-Genis-Laval, France*
[e] *Unité de pharmacie clinique oncologique, centre hospitalier Lyon Sud, hospices civils de Lyon, groupement hospitalier Sud, 69495 Pierre-Bénite, France*
[f] *Pôle d'activités médicales de pharmacie, groupement hospitalier de gériatrie, hôpital A.-Charial, hospices civils de Lyon, 40, avenue de la Table-de-Pierre, 69340 Francheville, France*
[g] *Service de pharmacie, hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, groupement hospitalier Nord, 103, Grande-Rue-de-la-Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 16 septembre 2010

Mots clés :
Prescription médicamenteuse
Pharmacien
Hôpital
Événement iatrogène médicamenteux
Prévention

RÉSUMÉ

Propos. – L'analyse des prescriptions par un pharmacien à l'hôpital est définie réglementairement en France depuis 1991. Pour diverses raisons, elle reste peu développée et a fait l'objet de peu de travaux. Elle souffre d'un manque de visibilité auprès des autres professionnels de santé et des décideurs hospitaliers. L'objectif de cet article est de présenter les résultats d'un travail portant sur l'analyse d'un grand nombre de prescriptions faites dans un centre hospitalo-universitaire afin d'identifier les problèmes médicamenteux les plus fréquemment rencontrés.

Méthodes. – Pendant un an, les problèmes liés aux médicaments détectés au cours de l'analyse des prescriptions ont été enregistrés de manière systématique et prospective.

Résultats. – Les 70 849 prescriptions analysées ont donné lieu à 7073 interventions pharmaceutiques avec notamment : surdosages avec trois principes actifs (zopiclone, zolpidem et paracétamol) ont représenté plus de 10 % de l'ensemble des interventions réalisées ; optimisation des modalités d'administration avec alertes sur les comprimés à ne pas écraser et promotion de l'usage de la voie orale (7,5 %) ; non-conformité aux référentiels et contre-indications (12,8 %) ; interactions médicamenteuses (11,6 %) avec une forte proportion d'inhibition de l'absorption digestive d'un médicament par un autre. Les problèmes médicamenteux potentiellement liés à l'informatisation de la prescription (5,1 %) sont apparus comme un phénomène émergent.

Conclusion. – Ces résultats doivent servir à l'évolution des politiques de prescription à l'hôpital. Ils incitent à être attentif lors du déploiement de l'informatisation de la prescription. Ils peuvent aussi inviter à revoir le contenu des programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
Drug prescriptions
Pharmacist
Hospital
Adverse drug events
Prevention

ABSTRACT

Purpose. – In France, the analysis of the prescriptions by a pharmacist in hospital is mandatory since 1991. However, for various reasons, this activity remained poorly developed and little research has been performed. Consequently, this activity suffers of a lack of visibility to hospital decision-makers and others health care professionals. The aim of this paper is to describe drugs related problems identified by pharmacist prescriptions analysis on a large number of orders in a large teaching hospital. This was done in order to highlight recurrent and preventable problems.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : bruno.charpiat@chu-lyon.fr (B. Charpiat).

Methods. – During 1 year period, drug related problems detected by pharmacists when performing prescription analysis were registered prospectively.
Results. – Among 70,849 orders, 7073 drug related problems were registered. Most frequently detected drug related problems were: over dosages, especially with three drugs (zopiclone, zolpidem and acetaminophen) representing more than 10% of the pharmacist's interventions; optimization of drug administration especially with tablets that should not be crushed and intravenous to oral step-down therapy (7.5%); lack of conformity with consensus recommendations and contra-indications (12.8%); drug–drug interactions (11.6%) with a high proportion of absorption inhibition of one drug by another along the digestive tract; problems related to computerized physicians order entry (5.1%) appeared as an emerging phenomenon.
Conclusion. – These results should be used to reexamine hospital drug prescription policy. They prompt health care professionals to be aware about new medications errors potentially related to computerized prescription order entry. Finally, they invite to modify initial and continuous education programs of health care professionals.
© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'analyse et la validation des prescriptions constituent une des étapes du circuit du médicament à l'hôpital, définie réglementairement dès 1991 [1]. Elle donne lieu à des interventions pharmaceutiques (IP), chacune de celle-ci pouvant être définie par toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient [2]. Pour des raisons culturelles, politiques et économiques cette activité reste encore peu développée en France [3]. Elle souffre donc d'un manque de lisibilité pour les médecins et les décideurs hospitaliers. Néanmoins, en s'appuyant sur des travaux conduits à l'étranger [4,5], des équipes de pharmaciens ont décidé d'y investir une partie de leur temps de travail. Ces expériences ont donné lieu à publications. Celles-ci se caractérisent par le fait qu'elles portent sur un nombre limité de prescriptions analysées (inférieures à 10 000 le plus souvent) ou bien encore qu'elles ont été conduites de manière monocentrique avec un petit effectif de pharmaciens (inférieur ou égal à 7) concernant au plus six spécialités médicales [6–9] ou en milieu spécialisé (psychiatrique [10], ou de médecine pénitentiaire [11]). De plus, compte tenu de l'hétérogénéité de la codification des problèmes médicamenteux détectés et des interventions réalisées, l'assemblage des données pour une analyse groupée est inenvisageable. Aussi, même si certaines catégories de problèmes médicamenteux identifiés se retrouvent d'un article à l'autre, il reste malaisé de dresser une cartographie des problèmes les plus fréquemment détectés. Cela constitue un obstacle à des propositions d'amélioration visant à sécuriser la prescription médicamenteuse applicables à l'ensemble des établissements hospitaliers.

En 2004, sous l'égide de la Société française de pharmacie clinique (SFPC), un groupe de travail a développé un outil permettant de standardiser la codification des interventions relatives aux problèmes médicamenteux détectés au cours de l'analyse de prescription ainsi que les propositions destinées à régler ces problèmes. Les problèmes médicamenteux y sont classés en dix items et les interventions pharmaceutiques proposées selon sept items (Tableaux 1 et 2) [12]. La mise en place de cette standardisation, ainsi que la saisie sur un serveur unique, la base ACT-IP©, permettent la réalisation d'études multicentriques à grande échelle [13]. Son emploi offre la possibilité de mettre en lumière les problèmes médicamenteux récurrents. Cela constitue une étape indispensable à l'information et à la formation des prescripteurs pour ensuite entamer une démarche commune visant à définir des politiques de prévention et de correction des problèmes médicamenteux mis en évidence et ainsi contribuer à l'amélioration des pratiques professionnelles.

Les hospices civils de Lyon (HCL) sont constitués de 14 établissements rassemblés au sein de six groupements hospitaliers (5313 lits d'hospitalisation). Chaque groupement comporte une pharmacie à usage intérieur. En 2007, le pôle d'activité pharmaceutique des HCL a constitué le groupe « pharmacie clinique ». L'objectif assigné à ce groupe était de développer les activités pharmaceutiques au sein des unités de soins en collaboration étroite avec médecins et infirmières avec notamment comme priorité l'analyse pharmacothérapeutique et la validation des prescriptions médicamenteuses. Quels que soient les services médicaux concernés, la mise en place de cette activité a fait l'objet d'une concertation préalable pour préciser le champ d'intervention du pharmacien et convenir d'un mode de communication connu par l'ensemble des acteurs. Ce champ d'intervention incluait le signalement d'un sous- ou d'un surdosage, d'une interaction médicamenteuse, d'une incompatibilité physicochimique en cas de perfusion simultanée dans la même ligne de perfusion mais aussi un effet indésirable non suspecté par le médecin et de manière plus large toute intervention pouvant contribuer à un usage sûr du médicament ou conforme à diverses recommandations. Néanmoins, le travail pharmaceutique réalisé s'écartait nettement du champ de l'analyse de médication (*medication review*) qui consiste à réévaluer la thérapie chronique [14].

Ce groupe s'est donc donné pour but de réaliser une étude à large échelle afin d'identifier les problèmes médicamenteux récurrents sur l'ensemble des établissements. Une fois identifiés, ces derniers pourraient faire l'objet d'une analyse conjointe avec les médecins, suivie de la définition d'une politique institutionnelle de prévention. L'objectif de cet article est de présenter les problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés pendant une année au cours de l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions.

2. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective conduite du 1er octobre 2007 au 30 septembre 2008. L'analyse de prescription est réalisée avec un rythme qui varie d'un service à l'autre à savoir mensuel pour les unités de rétrocession et les unités de long séjour, hebdomadaire pour les services de médecine et de chirurgie, quotidienne en unité d'hospitalisation de courte durée post-urgences. Les pharmaciens ont accès aux résultats biologiques et peuvent également consulter les dossiers médicaux des patients. Lors de la détection d'un problème lié aux médicaments, l'intervention se fait soit directement auprès du clinicien, soit par un message écrit laissé dans le dossier de soins ou via l'environnement

Tableau 1
Classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse selon le groupe standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique de la Société française de pharmacie clinique (SFPC) [12].

Types de problèmes	Description et exemple
Non-conformité aux référentiels ou contre-indication	Non-conformité du choix du médicament au livret thérapeutique : il existe un équivalent au livret thérapeutique. Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus : un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus, recommandations ou référentiels. Il existe une contre-indication physiopathologique à l'usage de ce médicament.
Indication non traitée	Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide : un médicament n'a pas été prescrit après un transfert. Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication. Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.
Sous-dosage	Posologie infrathérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop faible. La durée de traitement est anormalement raccourcie.
Surdosage	Posologie supra-thérapeutique : le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient ; il existe une accumulation ou un risque d'accumulation du médicament. Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance.
Médicament non indiqué	Un médicament est prescrit sans indication justifiée. Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage. Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique.
Interaction médicamenteuse	D'après le RCP publié dans le Vidal® : association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), précaution d'emploi, association déconseillée, association contre-indiquée. Interaction publiée mais non signalée dans le RCP (avec précision des références bibliographiques).
Effet indésirable	Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la posologie adéquate.
Voie et/ou administration inappropriée	Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente. La méthode d'administration n'est pas adéquate : reconstitution, dilution, manipulation, durée. Choix de forme galénique inadapté : forme non sécable ou non broyable. Libellé incomplet : absence de dosage. Plan de prise non optimal (répartition horaire et moment).
Traitement non reçu	Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. Problème d'observance.
Monitorage à suivre	Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)

RCP : résumé caractéristique produit.

Tableau 2
Classification des interventions pharmaceutiques selon le groupe standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique de la Société française de pharmacie clinique (SFPC) [12].

Intervention	Description et exemple
Ajout (prescription nouvelle)	Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.
Arrêt	Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient sans substitution.
Substitution/échange	Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient : il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local) dans le cadre d'un protocole approuvé ; l'alternative est mieux adaptée au patient.
Choix de la voie d'administration	Relais possible voie injectable/voie orale. Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.
Suivi thérapeutique	Suivi clinique Demande/arrêt du dosage d'un médicament. Demande/arrêt d'un examen biologique.
Optimisation des modalités d'administration	Plan de prise : conseils de prise et de répartition optimales des prises (repas, interactions médicamenteuses) sans modification de posologie. Précisions des modalités d'administration ou du libellé : modalités de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).
Adaptation posologique	Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite 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. Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, la situation clinique du patient... Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.

Cristalnet®[1] au moyen des modules Opium® de prescription informatisée et Odin® d'analyse de prescription, pour les services qui en sont équipés, plus rarement par téléphone. La nature des problèmes médicamenteux détectés ainsi que les solutions proposées ont été enregistrées par les équipes de chaque groupement hospitalier sur le site Internet ACT-IP© ainsi que leur acceptation ou refus par les prescripteurs. Les avis pharmaceutiques émis ont été considérés comme acceptés s'ils ont été suivis d'une modification de la prescription dans les 48 heures qui ont suivi son émission. Les données saisies sur le serveur national ont été extraites puis traitées au moyen du logiciel Excel®. La classification ATC a été employée pour présenter les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées lors des problèmes détectés.

3. Résultats

Neuf établissements de soins répartis au sein de trois groupements hospitaliers ont participé à cette étude, ainsi que deux unités de rétrocession aux patients ambulatoires. Selon les sites

[1] Cristal-Net : gestion des rendez-vous et optimisation des ressources http://www.fr.atosorigin.com/.

Tableau 3
Nature et fréquence des problèmes médicamenteux détectés illustrés par des exemples.

Problème	Nombre d'IP $n = 7073$	%	Exemple de problème	Intervention réalisée
Surdosage	1641	23,2	Zopiclone (Imovane©) 7,5 mg prescrit chez un sujet âgé de plus de 65 ans Ofloxacine 200 mg : 1 comprimé matin et soir chez un patient ayant une clairance de la créatinine à 20 ml/min	Proposition d'adaptation posologique : Imovane© 3,75 mg ofloxacine : selon la clairance, 1 cp/24 h
Voie administration	1629	23	Ofloxacine i.v. chez un patient pouvant avaler	Proposition de voie orale d'autant qu'une amélioration clinique est observée après 3 jours de traitement i.v.
Non-conformité aux référentiels et contre-indication	908	12,8	Non-conformité au livret thérapeutique de l'établissement Non-conformité aux consensus : association d'antalgiques de palier 2 et palier 3	Proposition d'une substitution par un produit au livret Proposition d'arrêt de l'un des 2 antalgiques en fonction de l'historique et de la clinique
Interactions médicamenteuses	820	11,6	Association fer + fluoroquinolone : diminution de l'absorption digestive de l'antibiotique	Mettre la prise du fer à midi
Médicament non indiqué	704	10	Prescription de benzodiazépine au long cours Prescription de Glucidion© chez un patient en hyperkaliémie	Proposition de revoir le traitement et la possibilité d'un arrêt progressif Proposition de glucose 5 % à la place du glucidion
Sous-dosage	398	5,6	Prescription de paroxétine (Deroxat©) 20 mg/10 ml suspension buvable : 20 gouttes/j (soit 2 mg)	Proposition de modifier la dose à 10 ml (soit 20 mg)
Effet indésirable	337	4,8	Patient présentant des hallucinations sous néfopam (Acupan©)	Signalement au prescripteur pour modification de la thérapeutique
Indication non traitée	283	4	Absence de laxatif sous traitement morphinique Pas de vitamines ni d'oligo-éléments dans lors d'une nutrition parentérale	Proposition d'ajout d'un laxatif de type macrogol Ajout de Cernevit© et de Tracitrans©
Monitorage à suivre	252	3,6	Prescription de gentamicine sans contrôle de la concentration au pic et résiduelle	Proposition de mesures de concentrations
Traitement non reçu	101	1,4	Administration simultanée dans la même voie veineuse d'héparine et de ciprofloxacine	Interrompre la perfusion d'héparine pendant la perfusion de ciprofloxacine

IP : interventions pharmaceutiques

Tableau 4
Nature et fréquence des interventions pharmaceutiques réalisées.

Nature des interventions	Nombre $n = 7073$	%
Adaptation de posologie	1967	27,8
Arrêt	1395	19,7
Optimisation des modalités d'administration	1242	17,6
Substitution/échange	1187	16,8
Suivi thérapeutique	697	9,9
Ajout (prescription nouvelle)	427	6
Choix de la voie d'administration	158	2,2

et les moyens humains disponibles pour cette étude, la durée du recueil des données a été de neuf à 12 mois. L'analyse des prescriptions a porté sur 2166 lits d'hospitalisation répartis en 167 unités de soins correspondant à 19 spécialités médicales (gériatrie, rétrocession, pneumologie, hématologie, médecine pénitentiaire, chirurgie, soins de suite et réadaptation, gastro-entérologie, oncologie médicale, rhumatologie, médecine interne, UHCD, ORL, cardiologie, soins palliatifs, maladies infectieuses, réanimation chirurgicale, curiethérapie, oncologie chirurgicale) parmi lesquelles 48 lits d'hôpitaux de jour et sur 700 patients détenus pour un service de médecine en milieu pénitentiaire. Vingt-huit pharmaciens, praticiens hospitaliers ou assistants spécialistes, ainsi que 22 internes en pharmacie ont analysé 70 849 prescriptions, dont 49 986 issues de la prescription informatisée (soit 71 %), sur lesquelles ils ont réalisé 7073 interventions. Pour 38 % des interventions réalisées, les patients concernés étaient âgés d'au moins 65 ans. La part des prescriptions analysées par un pharmacien praticien ou assistant spécialiste a été de 73,6 %.

Le Tableau 3 présente la nature et la fréquence des problèmes médicamenteux détectés avec des illustrations pour chaque catégorie. Le Tableau 4 présente la nature et la fréquence des interventions réalisées. Il existe une correspondance étroite entre le problème détecté et l'intervention réalisée. Ainsi, sur- ou sous-dosage sont accompagnés d'une proposition d'adaptation de posologie, une incompatibilité physicochimique d'une optimisation des modalités d'administration, etc. Cinq cent quatre-vingt-dix-neuf médicaments différents ont fait l'objet d'au moins une intervention. Le Tableau 5 présente le nombre de médicaments impliqués dans les interventions pharmaceutiques réalisées en fonction de la classe ATC. Il apparaît que cinq groupes de médicaments sont concernés dans plus de 80 % des problèmes signalés : les médicaments du système nerveux (29 %), les anti-infectieux généraux à usage systémique (16 %), les médicaments du système cardiovasculaire (14 %), ceux du groupe voie digestive et métabolisme (13 %) et sang et organes hématopoïétiques (10 %). Les équipes médicales ont accepté les propositions du pharmacien dans 53,6 % des cas. Dans 19,9 % des cas, l'IP n'est pas acceptée, et dans 26,5 % des cas, son devenir n'est pas renseigné du fait d'un transfert

Tableau 5
Nombre de médicaments impliqués dans les interventions pharmaceutiques réalisées en fonction de la classe ATC.

	Classe médicamenteuse	n	%
N	Système nerveux	2432	29,2
J	Anti-infectieux généraux à usage systémique	1324	15,9
C	Système cardiovasculaire	1177	14,1
A	Voies digestive et métabolisme	1089	13,1
B	Sang et organes hématopoïétiques	819	9,8
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	404	4,8
M	Muscle et squelette	357	4,3
R	Système respiratoire	211	2,5
H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	179	2,1
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	158	1,9
S	Organes sensoriels	103	1,2
D	Médicaments dermatologiques	39	0,5
P	Antiparasitaires, insecticides	30	0,4
V	Divers	17	0,2
	Total	8339	100

Tableau 6
Pourcentage d'interventions pharmaceutiques acceptées, refusées, non renseignées en fonction des catégories de problèmes signalés.

Type de problème signalé	Acceptées (%)	Non acceptées (%)	Non renseignées (%)
Non-conformité aux référentiels et contre-indication	54,4	21,9	23,7
Indication non traitée	52,3	20,1	27,6
Sous-dosage	62,6	22,6	14,8
Surdosage	51,1	21,6	27,4
Médicament non indiqué	47,6	21	31,4
Interaction médicamenteuse	52,3	14,5	33,2
Effet indésirable	38	9,2	52,8
Voie et/ou administration inappropriée	59,7	21,9	18,4
Traitement non reçu	74,3	5	20,8
Monitorage à suivre	49,2	19,4	31,3
Total	53,6	19,9	26,5

du patient ou de sa sortie. Le Tableau 6 présente le nombre et le pourcentage d'IP refusées en fonction des catégories de problème détecté. La Fig. 1 décrit l'évolution au cours du temps du nombre cumulé total d'IP, d'IP acceptées et des IP liées à un problème informatique respectivement. Les problèmes récurrents détectés ont été décrits ci-après.

3.1. Surdosage

Trois principes actifs représentent à eux seuls 10,1 % de l'ensemble des interventions pharmaceutiques réalisées pour un problème de surdosage. Il s'agit du paracétamol (4,8 %), de la zopiclone (2,9 %) et du zolpidem (2,4 %). Le paracétamol a fait l'objet d'interventions en cas de co-prescriptions de spécialités différentes contenant ce principe actif (par exemple Efferalgan® et Di-antalvic® ou Zaldiar® ou Ixprim®) ainsi que chez les patients d'un poids inférieur ou égal à 50 kg pour lesquels la prescription indiquait 4 g de paracétamol par jour.

Pour la zopiclone et le zolpidem, toutes les interventions sont liées à la prescription de ces molécules à la posologie de 7,5 mg et 10 mg, respectivement chez des sujets de plus de 65 ans alors que le résumé caractéristique produit (RCP) précise respectivement : « sujet âgé de plus de 65 ans : la posologie recommandée est de 3,75 mg/j et ne peut être qu'exceptionnellement portée à 7,5 mg » ou encore « sujet âgé, insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie de moitié, soit 5 mg ».

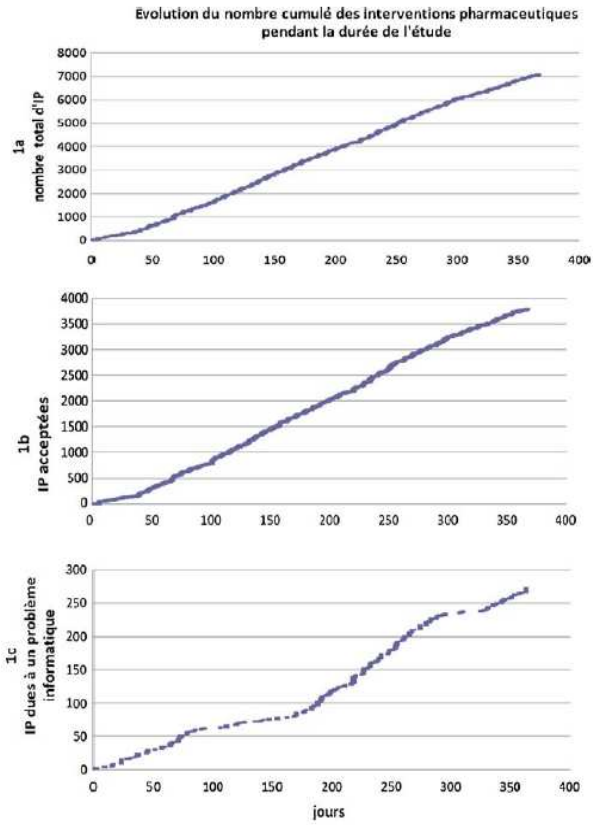


Fig. 1. Évolution au cours du temps du nombre cumulé d'interventions pharmaceutiques (IP) total (a), acceptées (b) et liées à un problème informatique (c), respectivement.

3.2. Comprimés écrasés ou voie d'administration inappropriée

Pour cette catégorie de problèmes nous avons recensé 1629 interventions. Les interventions faisant suite à une administration incorrecte d'un médicament comme par exemple écraser un comprimé à libération prolongée ou bien écraser un comprimé alors qu'il existe un équivalent en solution buvable se sont élevées au nombre de 303 interventions soit 18,6 % des interventions concernant la voie d'administration (4,3 % du total des interventions). Les propositions de relais de la voie injectable par la voie orale chez les patients présentant un tube digestif fonctionnel et capables d'avaler ont représenté 228 interventions soit 14 % des interventions concernant la voie d'administration (3,2 % du total des interventions).

3.3. Non-conformité aux référentiels et contre-indications

Avec 908 interventions, la catégorie d'intervention non-conformité aux référentiels est la troisième en termes de fréquence. Les prescriptions en dehors du livret thérapeutique ont nécessité 395 interventions, les contre-indications 274, les non-conformités aux consensus 201 et 38 interventions diverses. Les contre-indications les plus fréquentes sont celles liées à la prescription d'enoxaparine, de metformine, d'alfuzosine forme à libération prolongée, de rosuvastatine et de l'association paracétamol–dextropropoxyphène en cas d'insuffisance rénale sévère ($n = 81$). Les autres (14,2 %) concernent la prescription d'hydroxyzine et/ou de néfopam en cas d'adénome prostatique ($n = 48$). Pour ce qui est de la non-conformité aux consensus, c'est l'association d'un antalgique de palier 2 avec un antalgique de palier 3 qui vient en première ligne ($n = 21$, soit 10,4 %).

3.4. Interactions

Concernant les interactions médicamenteuses, le mécanisme le plus souvent mis en cause concerne l'inhibition de l'absorption digestive d'un principe actif par un autre. Sur les 158 interactions médicamenteuses impliquant deux médicaments, on retrouve essentiellement des interactions concernant le fer (69 cas), les fluoroquinolones (66 cas) et les pansements digestifs (diosmectite, alginate et bicarbonate de sodium et autres anti-acides impliqués dans 60 cas). L'interaction fer-fluoroquinolones est la plus fréquente avec 40 cas sur 158.

3.5. Problèmes rattachés à l'outil informatique de prescription

Le dernier résultat qu'il nous semble important de rapporter concerne le nombre d'interventions pharmaceutiques réalisées suite à des erreurs liées à une mauvaise utilisation du logiciel de prescription ou bien à un détournement de certaines fonctionnalités, l'ensemble constituant ce que nous avons choisi de

qualifier comme des opportunités d'erreurs : 219 interventions ont été effectuées représentant 5,1 % des 4323 interventions faites sur les prescriptions informatisées. À titre d'illustration nous présentons quelques exemples :

- erreur de sélection du dosage : prescription d'acide salicylique Aspégic® 1000 mg au lieu d'Aspégic® 100 mg ;
- erreur de posologie avec zopiclone 3,75 mg : prescription de 1 mg au lieu d'un comprimé ;
- erreur de voie d'administration : pour un comprimé, c'est la « voie intraveineuse » qui a été sélectionnée et qui apparaît dans le plan de soin infirmier ;
- date d'arrêt de traitement indiquée en texte libre sans utilisation de la fonction « arrêt », le médicament apparaît donc comme poursuivi dans le plan de soin infirmier ;
- emploi du texte libre, source d'ambiguïté pour l'exécution de la prescription.

4. Discussion

L'objectif de ce travail est de présenter les problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés au court de l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions par des pharmaciens en milieu hospitalier. À notre connaissance, avec plus de 70 000 prescriptions analysées ayant donné lieu à 7073 IP, il s'agit de la plus importante étude française réalisée à ce jour. La Fig. 1 met en lumière le fait que quelle que soit leur nature les problèmes rencontrés l'ont été de manière constante tout au long de l'étude y compris les problèmes rattachés à l'informatique. Cette observation se démarque de celle faite par Krähenbühl et al. [15] qui ont observé une diminution des problèmes médicamenteux enregistrés au cours d'une période de quatre semaines. Ils attribuent cette diminution au temps requis pour la saisie des données. Le fait que la fréquence de relevé et d'enregistrement des IP ait été constante au cours du temps témoigne de la facilité d'emploi de l'outil de la SFPC.

4.1. Surdosage

Paracétamol, zolpidem et zopiclone ont été les trois principes actifs ayant fait l'objet du plus grand nombre d'interventions pour surdosage. Cela est très certainement expliqué par les quantités consommées car ces trois substances sont classées dans les dix les plus prescrites dans notre établissement. Cela montre aussi que l'alerte de l'Afssaps au sujet du risque de surdosage au paracétamol [16] ou bien les recommandations de la Haute Autorité de santé pour la pratique clinique sur l'usage des hypnotiques [17] sont soit mal connues, soit connues mais non prises en compte par les prescripteurs. On peut aussi s'interroger sur la proportion des médecins qui connaissaient les résultats d'une méta-analyse relative à l'emploi des hypnotiques chez les sujets âgés qui montre que ces traitements apportent un gain d'une demi-heure de sommeil en plus par rapport au placebo au prix d'un surcroît de fatigue résiduelle, quatre fois plus fréquente avec l'hypnotique qu'avec le placebo, et de troubles cognitifs [18]. Pour ce qui est du zolpidem par exemple, il serait peut être utile que le pharmacien précise lors de ses interventions que le démarrage d'un traitement par ce dernier en milieu hospitalier chez le sujet âgé de plus de 65 ans est accompagné d'une augmentation du risque de chute d'un facteur 2,6 et que 16 % de ces chutes ont des conséquences sévères [19].

4.2. Comprimés écrasés ou voie d'administration inappropriée

La promotion du relais de la voie injectable par la voie orale a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont régulièrement rappelés dans les revues médicales [20]. Parmi les principes actifs concernés, on retrouve le paracétamol qui avait déjà fait l'objet de travaux spécifiques [21]. Le fait que les pharmaciens soient amenés à intervenir très fréquemment pour des patients capables d'avaler et ayant un tube digestif fonctionnel est certainement en partie le reflet des croyances, notamment des internes qui sont souvent en première ligne pour les prescriptions quotidiennes, de la « toute puissance » de la voie intraveineuse. Quant aux nombreuses interventions réalisées sur les formes orales à ne pas écraser, elles mettent en lumière le fait que prescripteurs et infirmières ignorent bien souvent les dangers attachés à cette pratique [22] avec son corollaire, un réel besoin d'information [23].

4.3. Contre-indications

Ces résultats viennent rappeler toute l'importance qu'il faut accorder à la prise en compte de l'état de la fonction rénale pour ne pas prescrire un médicament donné et envisager une alternative quand cela est possible [24].

4.4. Interactions et inhibition de l'absorption digestive

Nous avons mis en évidence que les interactions médicamenteuses relatives à l'inhibition de l'absorption d'un médicament par un autre au niveau du tube digestif sont très fréquentes. Elles perturbent principalement l'efficacité des hormones thyroïdiennes en cas d'association avec les sels de fer et de calcium et l'efficacité des fluoroquinolones en cas d'associations avec les ions divalents, le sucralfate, les antiacides, les sels de fer. Ces interactions peuvent être considérées comme silencieuses au sens où il faut plusieurs jours, voire semaines, pour en suspecter l'origine ou en percevoir les conséquences cliniques. Elles sont le plus souvent classées dans la rubrique « précautions d'emploi » dans le RCP. Cette terminologie employée dans ce thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Afssaps n'attire pas l'attention sur les risques encourus et la mention « si possible » qui vient compléter le « prendre à distance plus de deux heures » de certains RCP tend encore plus à limiter la portée du message et donc à minimiser la perception des risques encourus [25]. Cette interaction n'entraîne pas l'apparition de signes cliniques immédiats. Cependant, pour les fluoroquinolones, les conséquences de l'interaction sont bien identifiées. Il s'agit du risque d'échec thérapeutique [26] et de l'augmentation du risque de sélection de souches résistantes par l'obtention de concentrations insuffisamment actives [27].

4.5. Problèmes liés à l'outil informatique de prescription

Pour ce qui est de l'informatisation de la prescription, s'il semble bien établi que l'informatisation de la prescription diminue les erreurs de prescription, la preuve n'est pas encore faite qu'elle permette d'améliorer le devenir des patients [28,29]. Il faut aussi garder à l'esprit qu'elle génère l'apparition de nouveaux types d'erreurs [30]. La possibilité laissée par le programme informatique d'employer le texte libre apparaît être un facteur contributif [31–33]. Les données de la base Medmarx® de la pharmacopée étatsunienne pour l'année 2004 indiquent que les erreurs ayant une origine attribuée au système informatique constituent un phénomène émergent dans le registre des erreurs médicamenteuses. Ainsi, parmi les erreurs médicamenteuses déclarées, aucune erreur liée à l'informatique n'avait été rapportée avant 2002. Ce type d'erreurs a concerné moins de 0,1 % des déclarations en 2002 pour atteindre 1 % des 248 733 déclarations faites en 2004 par 616 établissements [34].

4.6. Acceptation refus

Le taux d'acceptation de 53,6 % est inférieur à celui rapporté par d'autres travaux qui présentent des taux d'acceptation supérieurs, voisins de 90% [4,5,35]. Diverses raisons peuvent expliquer une telle différence. La première est due au fait que, selon les catégories, d'une manière générale, le devenir de 20 à 30% des IP est non renseigné. Ce pourcentage est néanmoins plus élevé pour les catégories « effet indésirable » et « interactions médicamenteuses », avec 53% et 33% des cas, respectivement. Bien souvent, pour ce type d'intervention, les pharmaciens informent le médecin sur la survenue possible d'un effet indésirable ou d'une interaction médicamenteuse et de ses conséquences potentielles. La surveillance clinique et biologique peut être une alternative à une proposition d'arrêt ou bien à un changement de traitement faite par le pharmacien. La part importante de « non renseignés » est aussi attribuable en partie au fait que dans certains services l'analyse des prescriptions n'était effectuée qu'une fois par semaine avec pour corollaire la clôture des dossiers ou transfert du patient dans un autre service d'une semaine à l'autre. Une autre variable explicative de cette différence de taux d'acceptation pourrait être le temps passé par le pharmacien dans l'unité de soin et sa collaboration quotidienne avec l'équipe médicale qui sont corrélés avec un taux d'acceptation plus élevé [36].

4.7. Limites de ce travail

Une des limites liée à ce travail est que le choix de la présentation des problèmes médicamenteux les plus fréquemment signalés laisse dans l'ombre les autres interventions dont bon nombre ont été faites moins de dix fois par exemple. Certaines d'entre elles ont peut-être eu comme conséquences d'éviter un effet grave. C'est le cas par exemple de la co-prescription de l'érythromycine et de l'amiodarone, toutes deux administrées par voie intraveineuse, contre-indiquée par l'Afssaps [25]. D'autres pourraient être qualifiées de très spécialisées car effectuées après lecture de données primaires de la littérature. Elles sont donc conditionnées au travail de lecture de chaque praticien et à même d'expliquer la variabilité interindividuelle des interventions pharmaceutiques réalisées. Il est probable qu'il faille attendre leur intégration dans les bases d'information des agences de santé et leur diffusion à plus grande échelle pour que leur fréquence augmente.

Une autre limite de ce travail est que nous n'avons pas envisagé de faire coter par un panel d'experts indépendants l'impact clinique potentiel des IP réalisées [4,5] ni à en estimer les conséquences économiques comme cela a pu être fait par d'autres équipes [37]. Ce type de recherche mérite probablement d'être engagé en France même si l'intérêt pour les patients de certaines interventions comme celles relatives à un surdosage ou bien à une contre-indication absolue est évident. En effet, il reste à démontrer que les résultats de travaux conduits dans les pays anglo-saxons sont transposables alors qu'il existe des différences culturelles liées à la qualité des relations entre professionnels de santé par exemple.

Par ailleurs, il existe très certainement une variabilité interindividuelle au sujet de la capacité des 28 pharmaciens, praticiens hospitaliers ou assistants spécialistes, ainsi que des 22 internes en pharmacie à détecter des problèmes médicamenteux. La détection d'un problème de surdosage d'hypnotique chez un sujet âgé ou bien un surdosage en paracétamol chez un patient amaigri et dénutri ne pose guère de problème en pratique. En revanche, il est plus difficile par exemple d'estimer les risques associés à la prescription de plusieurs médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT et décider d'attirer ou non l'attention du prescripteur dépend alors des connaissances et de l'expérience des pharmaciens sur le sujet [38–40]. On voit donc bien que la notion de performance dépend des référentiels (terme à prendre ici dans un sens très large) mais également des outils documentaires qui sont à la disposition du pharmacien et de la manière avec laquelle il les utilise.

4.8. Perspectives

De nombreuses stratégies et activités peuvent être mises en œuvre pour améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse [41]. Les résultats de notre travail suggèrent la place que pourrait prendre le pharmacien dans cet objectif d'amélioration notamment en ce qui concerne le respect des conditions d'administration des médicaments imposées par la forme galénique. Ils confirment, par l'intermédiaire des interventions réalisées, qu'il peut être un relais efficace à la diffusion et au rappel du contenu des lettres d'alerte et des recommandations pour la pratique clinique. Pour ce qui est du signalement des interactions médicamenteuses, les données de la littérature montrent que trop d'alertes tuent les alertes [42]. Il convient donc de mettre en œuvre des mesures qui permettent d'en réduire le nombre pour retenir l'attention des prescripteurs sur celles qui sont signalées. Ainsi, pour ce qui est des interactions médicamenteuses dues à l'inhibition de l'absorption au niveau du tube digestif d'un médicament par un autre, différentes solutions pourraient être envisagées pour en réduire la fréquence et ainsi les conséquences cliniques : la première pourrait consister à prescrire autant que faire se peut les sels de fer ou les ions divalents (Ca++, Mg++) à midi. Cela pourrait faire l'objet d'un paramétrage de l'outil de prescription informatisée. Il pourrait aussi être convenu que cette question soit réglée par la définition d'une intervention directe des pharmaciens auprès du personnel infirmier pour définir avec ces derniers le schéma optimal de prise des médicaments, tout en veillant à ce que le prescripteur en soit informé. Il en est de même pour les formes orales à ne pas écraser. À l'avenir, les développements des programmes d'informatisation de la prescription devraient aussi contribuer à diminuer la fréquence des surdosages ou des contre-indications [43]. Pour ce qui est des opportunités qui sont apparues générées par le système informatique, les données de la littérature indiquent qu'il convient de les enregistrer systématiquement puis d'en faire l'analyse en ce qui concerne les effets adverses potentiels [34]. C'est le moyen pour l'institution qui finance cet outil d'inciter son éditeur à modifier les fonctionnalités du programme informatique identifiées comme source potentielle d'erreurs de prescription.

5. Conclusion

À l'hôpital, l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions par un pharmacien conduit au signalement de nombreux problèmes liés au médicament. La mise en évidence des plus fréquents doit être portée à la connaissance des prescripteurs afin d'en discuter la pertinence et d'éviter les événements indésirables qui y sont rattachés. Cela doit conduire selon la nature du problème, soit à une révision concertée d'une politique de prescription, soit à faire évoluer la communication entre médecins, infirmiers et pharmacien, ou bien encore à modifier le système informatisé des prescriptions médicamenteuses. L'enregistrement systématique et l'analyse en continu des problèmes liés au médicament détectés par les pharmaciens apparaissent indispensables dans le cadre d'une politique institutionnelle de sécurisation de la thérapeutique médicamenteuse. Ces résultats peuvent aussi inviter à revoir le contenu des programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Mesdames et Messieurs B. Allard-Latour, P. Bouniot, C. Bouret, S. Chantel, D. Carli, J Feuillet-Burdin, A. Grass, A. Henry, H. Labrosse, D. Matanza, S. Parat, D. Peynaud, C. Planus, F. Ranchon, V. Schwiertz pour leur contribution à ce travail ; Mme B. Badoil pour l'aide qu'elle a apportée à la mise en forme de ce manuscrit.

Références

[1] Arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R5203 du Code de la santé publique dans les établissements mentionnés à l'article L577. JO du 11 octobre 1991.
[2] Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, 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;57:513–21.
[3] Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial. Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Paris: Masson; 1999.
[4] Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A, Daneshmend TK, Garner ST. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. BMJ 1990;300:986–90.
[5] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999;282:267–70.
[6] Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Bilan de cinq années d'analyses et de validations pharmaceutiques des prescriptions. Presse Med 2005;34:990–6.
[7] Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother 2008;42:1095–103.
[8] Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson JL, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. J Clin Pharm Ther 2009;34:187–95.
[9] Estellat C, Colombet I, Vautier S, Huault-Quentel J, Durieux P, Sabatier B. Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context. Int J Qual Health Care 2007;19:317–25.
[10] Dumortier G, Van Nieuwenhuyse V, Zerrouk A, Chebili S, Glikman J, Degrassat K. Démarche qualité dans le circuit du médicament grâce à l'analyse pharmaceutique des ordonnances dans un établissement de soins psychiatriques. Encephale 1999;25:323–8.
[11] Cabelguenne D, Sourty A, Meunier F, Beaupere P, Bert A, Pittel-Buttez MA. Comment concilier pharmacie clinique et évaluation des pratiques professionnelles : exemple de la démarche des équipes médicales et pharmaceutiques des prisons de Lyon. J Pharm Clin 2007;26:158–65.
[12] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006;28:181–8.
[13] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escofier L, et al. Documentation des interventions pharmaceutiques sur le site Internet de la Société française de pharmacie clinique : finalité, mode d'emploi et perspectives. J Pharm Clin 2007;26:40–4.
[14] Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2008;65:303–16.
[15] Krähenbühl JM, Kremer B, Guignard B, Bugnon O. Practical evaluation of the drug-related problem management process in Swiss community pharmacies. Pharm World Sci 2008;30:777–86.
[16] Risque d'hépatotoxicité inhérent au paracétamol et en particulier aux solutions pour perfusion Perfalgan® (paracétamol) 07/07/2008. Information destinée aux pharmaciens hospitaliers et COMEDIMS. Consultable sur : http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-hepatotoxicite-inherent-au-paracetamol-et-en-particulier-aux-solutions-pour-perfusion-PERFALGAN-R-paracetamol (accès le 29/10/2009).
[17] Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé – synthèse des recommandations, Recommandations, argumentaire – recommandations pour la pratique clinique – HAS – octobre 2007, mises en ligne en novembre. Consultable sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf.
[18] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005;331:1169.
[19] Rhalimi M, Helou R, Jaecker P. Medication use and increased risk of falls in hospitalized elderly patients: a retrospective, case-control study. Drugs Aging 2009;26:847–52.
[20] Champion K, Delcey V, Bergmann JF. Attention : perfusion ! Rev Med Interne 2007;28:729–30.
[21] Ripouteau C, Conort O, Lamas JP, Auleley GR, Hazebroucq G, Durieux P. Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: controlled, prospective, before and after study. BMJ 2000;321:1460–3.
[22] Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. Ann Pharmacother 2003;37:1420–3.
[23] Ech-Chaouya A, Giesenfelda A, Zieglerb O, Quilliot D. Médicaments et nutrition entérale : audit sur la galénique, le pilage et le mode d'administration. Nutr Clin Metab 2007;21:115–9.
[24] Philipneri MD, Rocca Rey LA, Schnitzler MA, Abbott KC, Brennan DC, Takemoto SK, et al. Delivery patterns of recommended chronic kidney disease care in clinical practice: administrative claims-based analysis and systematic literature review. Clin Exp Nephrol 2008;12:41–52.
[25] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses, (juin 2009). Consultable sur : http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm (accès le 06/12/2009).
[26] Suda KJ, Garey KW, Danziger LH. Treatment failures secondary to drug interactions with divalent cations and fluoroquinolone. Pharm World Sci 2005;27:81–2.
[27] Quain RD, Barton TD, Fishman NO, Weiner MG, Lautenbach E. Coadministration of oral levofloxacin with agents that impair its absorption: potential impact on emergence of resistance. Int J Antimicrob Agents 2005;26:327–30.
[28] Ammenwerth E, Talmon J, Ash JS, Bates DW, Beuscart-Zéphir MC, Duhamel A, et al. Impact of CPOE on mortality rates — contradictory findings, important messages. Methods Inf Med 2006;45:586–93.
[29] van Rosse F, Maat B, Rademaker CM, van Vught AJ, Egberts AC, Bollen CW. The effect of computerized physician order entry on medication prescription errors and clinical outcome in pediatric and intensive care: a systematic review. Pediatrics 2009;123:1184–90.
[30] Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. JAMA 2005;293:1197–203.
[31] Reynolds K, Peres A, Tatham JM. The impact on patient safety of free-text entry of nursing orders into an electronic medical record in an integrated delivery system. AMIA Annu Symp Proc 2005:1095.
[32] Chused AE, Kuperman GJ, Stetson PD. Alert override reasons: a failure to communicate. AMIA Annu Symp Proc 2008:111–5.
[33] Singh H, Mani S, Espadas D, Petersen N, Franklin V, Petersen LA. Prescription errors and outcomes related to inconsistent information transmitted through computerized order entry: a prospective study. Arch Intern Med 2009;169:982–9.
[34] Cousins DD, Kagemann L. Medication errors: National findings from the USP MEDMARK medication error reporting program. Hospital Pharmacy 2006;41(Suppl. 1):S3–10.
[35] Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. Arch Intern Med 2003;163:2014–8.
[36] Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. Am J Health Syst Pharm 1997;54:397–405.
[37] Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med 2006;166:955–64.
[38] De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol 2007;63:216–23.
[39] Van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk AP, Nelwan SP, Vulto AG, van Gelder T. Clinically relevant QTc-prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2009;67:347–54.
[40] Van der Sijs H, Kowlesar R, Aarts J, Berg M, Vulto A, van Gelder T. Unintended consequences of reducing QT-alert overload in a computerized physician order entry system. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:919–25.
[41] Semple SJ, Roughead EE. Medication safety in acute care in Australia: where are we now? Part 2: a review of strategies and activities for improving medication safety 2002-2008. Aust New Zealand Health Policy 2009;6:24.
[42] Li Wan Po A. Drug-drug interactions and adverse drug reactions: the bollards and flashing lights syndrome. J Clin Pharm Ther 2005;30:97–9.
[43] Jenders RA, Osheroff JA, Sittig DF, Pifer EA, Teich JM. Recommendations for clinical decision support deployment: synthesis of a roundtable of medical directors of information systems. AMIA Annu Symp Proc 2007:359–63.

II.2. Déconstruction : mais au fait qu'est-ce qu'une intervention pharmaceutique ? De quoi est-elle la conséquence ?

L'intervention pharmaceutique est définie comme « toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient » [4 Dooley MJ 2008]. Elle découle de l'analyse pharmaceutique de la prescription médicamenteuse au regard de la situation clinique du patient. Pour cela, idéalement, le pharmacien doit recueillir les antécédents médicaux et l'historique des médicaments prescrits et de l'automédication, puis analyser les données collectées et identifier et prioriser les problèmes [58 Rovers J 2011].

II.2.1. Déconstruction

Les facteurs qui peuvent conduire à une IP sont multiples. Ils ont partie liée avec les connaissances / déficit de connaissances des professionnels, les facteurs environnementaux, les conditions matérielles de la prescription et de son analyse (manuelle ou informatisée, accès ou non aux données cliniques et biologiques du patient), de la mise à disposition de systèmes d'aide à la décision, de la pertinence de leur contenu, des outils documentaires consultés et de l'habileté des opérateurs à les employer. Par exemple, des chercheurs ont montré que le nombre et la pertinence des IP sont augmentés si le pharmacien a accès au dossier médical et aux résultats des examens biologiques [59 Armstrong EP 2003].

La première idée qui vient à l'esprit est qu'une IP est la conséquence d'une erreur de prescription. Cette erreur peut avoir des origines diverses telles que déficit de connaissance, trou de mémoire [60 Aronson JK 2009], distraction [61 Adelman JS 2012], mésusage du logiciel de prescription et méconnaissance de son fonctionnement [62 Horsky J 2005], absence de prise en compte d'une alerte émise par un système d'aide à la décision ou interprétation erronée de cette dernière [63 van der Sijs H 2010]. Pour ce qui est des conditions matérielles, le taux d'IP peut varier d'un logiciel à l'autre. Par exemple après le changement de logiciel dans un hôpital parisien, le taux d'interventions pharmaceutiques pour des erreurs de prescription attribuées à l'outil informatique est passé de 24 % à 13 % [64 Bouchand F 2007]. À l'hôpital en France, selon une revue systématique relative à l'analyse des prescriptions informatisées, le taux d'interventions pharmaceutiques dues à l'informatique a varié de 5,9 % à 35 % selon les études, portant sur dix logiciels différents [65 Charpiat B 2012c].
Les types d'erreurs de prescription et leur fréquence peuvent aussi varier d'un logiciel à l'autre. Dans deux hôpitaux équipés de deux logiciels de prescription différents, le taux d'erreurs rattachées au dosage était de 0,23 par admission pour l'un et de 0,03 par admission pour l'autre. Quant aux erreurs de prescriptions relatives à la voie d'administration, elles étaient respectivement de 0,16 et de zéro par admission. Les auteurs ont attribué ces différences aux fonctionnalités spécifiques de chaque logiciel [66 Westbrook JI 2012]. La comparaison des performances de deux logiciels hospitaliers (CSC MedChart° et Cerner Millennium°) a montré que le taux d'erreurs de prescription attribuées à l'informatique relevé avec les deux systèmes a été similaire (environ 78/100 admissions). CSC MedChart° a généré plus d'erreurs de sélection (OR=4.17; p=0.00002), mais il a généré moins d'erreurs dues aux valeurs par défaut ou au texte libre (OR=0.37; p=0.003) comparativement à Cerner Millennium° [67 Westbrook JI 2013].

Pour qu'un pharmacien réalise une IP, encore faut il qu'il soit en mesure de détecter un problème médicamenteux. Il sera en mesure de le faire si ses connaissances le lui permettent et s'il emploie des outils documentaires tels qu'un programme de détection des interactions médicamenteuses [68 Weideman RA 1999]. Encore faut-il qu'il en dispose, qu'il les utilise [69 Charpiat B 2003][28 Planus C 2007] ou bien que ces derniers soient adaptés à la routine clinique [70 Charpiat B 2011] [71 Jean-Bart E 2012] [72 Charpiat B 2013c] [73 Bernard E 2014]. Il peut aussi décider de s'adjoindre les services d'outils d'aide à la décision informatisé ou non [74 Lee SS 2009][75 Robertson J 2010]. Que ces outils soient

consultables à partir de journaux, de pages Internet ou via un programme informatique, il faut les employer correctement et en connaître les limites [76 Peterson-Clark G 2010]. L'emploi de deux outils documentaires différents ne conduira pas forcément à la détection des mêmes problèmes [13 Bergk V 2005][77 Shah VS 2011]. Un pharmacien peut aussi générer une IP non justifiée qui résulte d'une erreur d'analyse [78 Krska J 2007][79 LaFleur J 2009] [80 Celino G 2007] et commettre ainsi une erreur qui, si elle est prise en compte par le médecin, peut potentiellement entraîner un évènement indésirable médicamenteux.

Quel que soit le logiciel d'aide à la décision employé, les alertes et recommandations qu'ils émettent doivent être analysées par un professionnel même si ces programmes sont présentés comme « *très performants* » [81 Bindoff IK 2012][82 Bindoff IK 2014]. Certains logiciels d'aide à la décision couplés à l'analyse de prescription émettent un déluge d'alertes. Le pharmacien devra alors opérer un tri parmi ces alertes afin de transmettre les plus pertinentes aux cliniciens. Avec certains dispositifs, le pharmacien doit écarter jusqu'à 94% des alertes émises [83 Roberts LL 2010].
Dans un hôpital, le type et la nature des IP sont aussi conditionnés par le contenu du livret thérapeutique : une intervention donnée peut très bien ne jamais être réalisée tout simplement parce que le médicament n'est jamais prescrit car non mis à disposition par la pharmacie.

II.2.2. Une intervention pharmaceutique peut être un vrai positif, un faux positif, un vrai négatif ou un faux négatif.

La présence ou l'absence d'une IP peut être catégorisée en vrai positif, en faux positif, en vrai négatif ou en faux négatif.
Ainsi, si une IP résulte

(a) -d'une erreur de prescription du médecin suivie d'une capacité du pharmacien à détecter. Dans ce cas, on peut classer l'IP comme un **vrai positif**.
(b) -d'une absence d'erreur de prescription suivie d'une erreur d'analyse du pharmacien aboutissant à une IP erronée [80 Celino G 2007]. On peut qualifier cette IP comme un **faux positif**.

A contrario, une IP qui n'est jamais faite et donc qui n'apparaîtrait jamais dans le contenu de la base ACT-IP© peut-être la conséquence des deux éléments qui suivent :

(a) -premièrement le médecin ne commet jamais l'erreur de prescription en question et donc le pharmacien n'est pas confronté à sa détection, qu'il soit en capacité de le faire ou non. En poursuivant le raisonnement appliqué dans les lignes qui précèdent, cette IP absente peut être qualifiée de **vrai négatif**.
(b) -deuxièmement, le médecin commet l'erreur de prescription systématiquement et systématiquement le pharmacien ne la détecte pas. Dans ce cas de figure, cette IP absente peut être qualifiée de **faux négatif**.

La figure 3 présentée ci-dessous propose une première structure qui résume de manière très simple, la nature de l'ensemble du contenu d'ACT-IP©.

Figure 3: proposition d'une première structure résumant le contenu d'ACT-IP© à quatre catégories d'IP.

IP vrai positif	**IP faux positif**
IP vrai négatif	**IP faux négatif**

Sur un plan quantitatif, on peut s'intéresser aux valeurs extrêmes de fréquence :
Les IP fréquentes émises par tous les centres participants mettent en évidence un phénomène majeur. A un échelon national, ce point est important car il peut aboutir à la production de recommandations.

Les IP rares
Pour un type d'IP donné, le nombre enregistré dans la base peut être faible voire proche de zéro. Deux explications sont possibles. Soit tous les centres l'enregistrent mais rarement. Soit un pharmacien, ou bien l'ensemble des pharmaciens d'un hôpital, le repère et l'enregistre mais pas les autres. Dans ce cas, le problème sous jacent doit être regardé comme un signal. Ce signal peut ensuite être analysé pour en déterminer la portée potentielle.

Les IP absentes
Il faut les lister. Pour ce faire, il suffit de poser et de résoudre l'équation suivante : [Ensemble des interventions pharmaceutiques absentes] = [ensemble des problèmes pharmacothérapeutiques potentiels] – [ensemble des problèmes pharmacothérapeutiques détectés].

II.2.3. Revenir à notre idée de modélisation et regarder la structure du contenu d'ACT-IP© comme s'apparentant à celle d'un millefeuille.
La base ACT-IP© est constituée de la somme des interventions pharmaceutiques effectuées par l'ensemble des centres ayant saisi au moins une IP. Un ou plusieurs pharmaciens exercent dans ces centres.

En supposant :
1/ qu'un médicament M puisse être l'objet de 1 à n problèmes (P) MP1 à MPn
2/ qu'un nombre Z de médicaments (M1 à Mz) aient fait l'objet d'au moins une IP
3/ que X hôpitaux (H1 à Hx) ont enregistré au moins une IP
Pour un pharmacien P_1 d'un établissement donné H_1, nous proposons de représenter l'ensemble de ses interventions sous la forme d'une grille dont le modèle est ci-dessous.

Figure 4: représentation de l'ensemble des interventions d'un pharmacien P_1 exerçant dans un établissement donné H_1.

H_1P_1	MP_1	MP_2	MP_3	$MPn-_1$	MP_n
M_1	0	0	0	0	0
M_2	2	3	1	0	0
M_3	3	0	0	1	2
M_{z-1}	0	0	0	0	0
M_z	5	5	5	5	5

Pour deux pharmaciens P_1 et P_2 d'un établissement donné H_2, nous proposons de représenter l'ensemble de ses interventions sous la forme d'une grille dont le modèle est ci-dessous.

Figure 5: représentation de l'ensemble des interventions de deux pharmaciens P_1 et P_2 d'un établissement donné H_2.

H_2P_1	MP_1	MP_2	MP_3	MPn_{-1}	MPn
M_1	0	0	0	0	0
M_2	2	3	1	0	0
M_3	3	0	0	1	2
M_{z-1}	0	0	0	0	0
M_z	5	5	5	5	5
H_2P_2	MP_1	MP_2	MP_3	MP_{n-1}	MP_n
M_1	0	0	0	0	0
M_2	2	3	1	0	0
M_3	3	0	0	1	2
M_{z-1}	0	0	0	0	0
M_z	5	5	5	5	5

Sur un plan quantitatif, le contenu de la base ACT-IP© peut donc être modélisé comme la somme de ces sous-ensembles 1 à x.

Figure 6: modélisation du contenu de la base ACT-IP© comme la somme des sous ensembles qui la composent.

Hôpital 1

H_1	MP_1	MP_2	MP_3	MP_{n-1}	MP_n
M_1	0	0	0	0	0
M_2	2	3	1	0	0
M_3	3	0	0	1	2
M_{z-1}	0	0	0	0	0
M_z	5	5	5	5	5

Hôpital 2

H_2	MP_1	MP_2	MP_3	MP_{n-1}	MP_n
M_1	4	3	2	3	4
M_2	3	2	4	0	0
M_3	2	5	0	0	0
M_{z-1}	5	5	5	5	5
M_z	0	0	0	0	0

……/……..

Hôpital **x**

H_x	MP_1	MP_2	MP_3	MP_{n-1}	MP_n
M_1	1	1	1	1	1
M_2	1	1	1	1	0
M_3	0	0	1	1	0
M_{z-1}	3	1	1	1	1
M_z	0	0	0	0	0

La structure du contenu d'ACT-IP s'apparente donc aussi à celle d'un millefeuille dont les différentes strates sont d'épaisseur variable. Sur un plan théorique, chacune de ces strates

(pharmacien, pharmacie, médicament) est composée d'IP vrai positif, d'IP faux positif, d'IP vrai négatif et d'IP faux négatif. L'ensemble des facteurs répertoriés dans le paragraphe *II.1.4. Déconstruction : mais au faite qu'est-ce qu'une intervention pharmaceutique ? De quoi est-elle la conséquence ?* sont à même de faire fluctuer la nature et la fréquence des positifs et des négatifs. Ces facteurs doivent donc être regardés comme autant de variables explicatives. Nous devons aussi garder à l'esprit que, sur un plan qualitatif, un type d'IP peut être classé dans deux catégories différentes en fonction des unités de soin ou de l'établissement. Une IP vrai négatif dans un centre hospitalier ou dans un service (par exemple les médecins ne prescrivent plus jamais l'association érythromycine par voie intraveineuse avec l'amiodarone par voie intraveineuse) se transforme en IP vrai positif quand, dans un autre service ou une autre hôpital, les médecins prescrivent cette association contre-indiquée et que le pharmacien l'intercepte.

Nous achevons ce paragraphe en invitant le lecteur à constater la similarité structurale du modèle représentant le savoir (l'information) de base requise pour prescrire, dispenser et administrer un médicament décrit dans la première partie et du modèle du contenu de ACT-IP© présenté ci-dessus.

En résumé, on voit donc bien à travers les quelques lignes qui ont précédé que le contenu de la base ACT-IP© est le résultat de la combinaison de multiples processus. Cela nous conduit à proposer que le contenu d'ACT-IP© ne peut pas se résumer à la seule épidémiologie des erreurs de prescription. Le potentiel offert par l'analyse de son contenu s'élargit bien au-delà. Pour cela il faut intégrer à cette analyse chacun des éléments évoqués plus haut à même de constituer des variables explicatives.
L'analyse du contenu de la base ACT-IP ne peut pas se résumer au seul versant épidémiologique, nature et nombre des IP. Cette approche s'avère trop restrictive. Elle pourrait se révéler biaisé par des facteurs de fluctuations non identifiés.

Troisième partie :

Proposition d’un second mode de lecture du contenu de la base ACT-IP©: y rechercher ce qui normalement devrait être présent et qui ne s’y trouve pas.

III. Proposition d'un second mode de lecture du contenu de la base ACT-IP©: y rechercher ce qui normalement devrait être présent et qui ne s'y trouve pas.

Dans la seconde partie nous avons notamment montré qu'une intervention pharmaceutique pouvait être qualifiée de vrai positif, faux positif, vrai négatif ou faux négatif. Dans cette troisième partie nous allons nous centrer sur les faux négatifs.

III.1. Les évidences pour repérer les absences.

Cette troisième partie propose une seconde lecture du contenu de la base ACT-IP©. Il s'agit d'y rechercher les faux négatifs. Pour cela, en préambule, prenons quelques instants pour nous rappeler la définition des mots *évidence* et *évident* telle qu'elle nous est donnée par le dictionnaire LAROUSSE [84 Larousse 1986].

Evidence : *En évidence*, d'une façon apparente, bien en vue.
Evident : qui s'impose à l'esprit par un caractère de certitude facile à saisir (synonymes : manifeste, visible).

Pour illustrer notre propos, nous avons choisi de nous intéresser à trois médicaments : le paracétamol, le potassium, plus particulièrement sa forme injectable et le Médiator®. Il s'agit de médicaments dont la durée de commercialisation a dépassé les trente années. Deux sont toujours sur le marché. On peut donc les qualifier d'anciens médicaments. Les trois étaient – et deux le sont encore - prescrits **massivement**. Le paracétamol par l'intermédiaire des marques princeps (non génériques) et Médiator® faisaient l'objet de campagnes marketing soutenues et continues. La prescription du chlorure de potassium dans les hôpitaux était et reste incroyablement banalisé comme en atteste les 12 millions d'ampoules consommées en France annuellement [85 ANSM 2012] alors qu'il s'agit d'un produit redoutablement dangereux lors d'une erreur de prescription, de préparation ou d'administration. Contrairement aux deux autres, le chlorure de potassium injectable n'a probablement jamais été et ne fait pas toujours pas l'objet de campagne de promotion[3] [4].

Les raisons de ce choix sont explicitées pour chacun d'entre eux dans le paragraphe qui leur est consacré.

III.1.1. Le paracétamol.

Publication n°5:
Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals.
Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, Allenet B.
Annales Pharmaceutiques Françaises 2013:71(6):410-7.

---

[3] De notre point de vue, la raison pour laquelle le chlorure de potassium injectable ne fait pas l'objet de campagne de promotion, c'est que son marché n'est pas extensible. Il est aisé de déterminer quand un patient en a besoin. S'il n'est pas prescrit et donc non administré, le patient peut mourir. Une posologie excessive ou une durée de traitement trop longue peut aussi entraîner le décès du patient. D'une certaine manière, le marché du potassium est contraint et son extension est impossible.

[4] Il est peu probable que cela change dans les mois à venir. Cette situation pourrait évoluer si une firme réussissait à mettre au point une forme galénique et/ou un conditionnement qui sécuriserait considérablement son emploi. Dans un tel cas de figure, ce serait le nouveau conditionnement qui serait objet d'un plan marketing et non le principe actif.

Concernant le paracétamol, certaines raisons ont été évoquées dans la seconde partie. Pour ce qui est **des évidences**, l'adaptation de posologie chez le sujet adulte pesant moins de 50 kg est mentionnée dans tous les ouvrages de thérapeutique et dans toutes les bases de données. Elle est enseignée à tous les étudiants en médecine et en pharmacie. Elle a fait l'objet d'alertes répétées de la part de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [86 ANSM 2008a] [87 ANSM 2008b] qui rappellent que tout dépassement de posologie chez le sujet de moins de 50 kg, et chez ceux présentant des comorbidités comme dénutrition, insuffisance hépatique, insuffisance rénale très sévère, peut avoir des conséquences tragiques. Et pourtant, si l'on s'intéresse au contenu des données de la littérature, on se trouve amené à penser que ces données ont été mise de coté en routine clinique et que le schéma « 4 grammes par jour chez l'adulte » est celui qui est activé majoritairement au quotidien. Divers travaux réalisés des deux cotés de la Manche, mais aussi au Etats-Unis, ont montré que les prescriptions surdosées sont fréquentes aussi bien en soins ambulatoires [88 Albertson TE 2010][89 Gokhale M 2012][90 Clark R 2012] qu'en milieu hospitalier [91 Claridge LC 2010] [38 Arques-Armoiry E 2010] [43 Charpiat B 2012a] [92 Zhou L 2012]. Dans ces conditions, il nous est apparu légitime de penser que si ces surdosages étaient fréquents, les interventions des pharmaciens devaient l'être tout autant. Nous avons donc voulu le vérifier par l'étude du contenu d'ACT-IP©. Cela constitue l'objet de la publication n°5.

Annales Pharmaceutiques Françaises (2013) 71, 410—417

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

ORIGINAL ARTICLE

Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals☆

Prescriptions surdosées en paracétamol (acétaminophène) et interventions subséquentes du pharmacien dans les hôpitaux français

B. Charpiat[a,b,*], P. Bedouch[a], F.X. Rose[c], M. Juste[d], R. Roubille[e], O. Conort[f], B. Allenet[a]

[a] *CNRS, TIMC-IMAG UMR 5525, Themas, Joseph-Fourier University, Grenoble 1, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche cedex, France*
[b] *Department of Clinical Pharmacy, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, 103, Grande-rue-de-la-Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France*
[c] *Pharmacy department, EPSM-Morbihan, 56896 Saint-Avé, France*
[d] *Pharmacy department, Auban-Moët hospital, 51205 Épernay, France*
[e] *Pharmacy department, Lucien-Hussel hospital, 38209 Vienne, France*
[f] *Pharmacy department, Cochin hospital, AP—HP, 75879 Paris, France*

Received 7 April 2013; accepted 6 August 2013

KEYWORDS
Paracetamol;
Overdosed prescription;
Safety;
Hospital;
Hospital pharmacist;
Pharmacist's intervention

Summary
Introduction. — Little is known about the manner in which hospital pharmacists intervene for overdosed paracetamol prescriptions. The aim of this retrospective study was to describe the number and nature of pharmacists' interventions (PIs) for overdosed paracetamol adult prescriptions in hospitals.
Methods. — We studied PIs that had been documented by pharmacists on the French Society of Clinical Pharmacy website tool between 2007 and 2010. We identified PIs that were related to paracetamol-containing prescriptions of one brand name only (type 1) particularly for patients with body weight ≤ 50 kg who were prescribed 4 g/day, and PIs that concerned the co-prescription of two paracetamol-containing products (type 2).

☆ The authors represent the working group on Standardizing and Demonstrating the Value of Clinical Pharmacy Activities of the French Society of Clinical Pharmacy.

* Corresponding author.
E-mail addresses: bruno.charpiat@chu-lyon.fr, bruno.charpiat@orange.fr (B. Charpiat).

0003-4509/$ — see front matter © 2013 Published by Elsevier Masson SAS.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2013.08.010

Results. — Among 60 hospitals, seven did not report any paracetamol overdose-related PIs. Of the 53 hospitals that had at least one PI, 16 did not report any type 1 PIs. Bodyweight, liver disease, cirrhosis and chronic alcoholism were absent recorded criterions by most of the hospitals included in this study.
Discussion. — Previously published studies have highlighted that the most frequent PIs are type 1, especially for patients whose body weight is ≤ 50 kg. We observed a broad variability in the number or type of PI that were related to overdosed paracetamol prescriptions compared with the total of all recorded types of PI. These data suggest that a significant number of hospital pharmacists are unaware of the risks that adult patients with low body weight are exposed to when receiving four grams paracetamol/day over several days.
Conclusion. — Pharmacist educational programs are needed.
© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

MOTS CLÉS
Paracétamol ;
Posologie excessive ;
Sécurité ;
Pharmacien hospitalier ;
Hôpital ;
Intervention pharmaceutique

Résumé
Introduction. — Les interventions pharmaceutiques (IP) faites dans les hôpitaux relatives aux posologies excessives de paracétamol sont peu étudiées. L'objectif a été d'en décrire rétrospectivement le nombre et la nature dans un groupe de 60 établissements.
Méthodes. — Les données enregistrées sur le site de la Société française de pharmacie clinique pour une période de trois ans ont été étudiées. Nous avons distingué celles liées à la prescription d'une spécialité contenant du paracétamol seul (type 1) en particulier pour les patients ≤ 50 kg à qui ont été prescrits 4 g/j et celles liées à des coprescriptions de deux spécialités contenant du paracétamol (type 2).
Résultats. — Sept centres n'ont pas effectué d'IP de cette nature. Sur les 53 établissements qui ont effectué au moins une IP, 16 n'ont pas enregistré de type 1. La plupart des centres inclus dans cette étude n'ont pas pris en considération le poids, l'insuffisance hépatique et l'alcoolisme chronique comme critère d'intervention pharmaceutique.
Discussion. — Des études récemment publiées montrent que les posologies excessives de paracétamol les plus fréquemment rencontrées sont dues à la prescription d'une spécialité. Nous avons observé une grande variabilité quel que soit le pourcentage ou le type d'IP liés à une posologie excessive de paracétamol. Cela suggère qu'une partie des pharmaciens hospitaliers ne sont pas conscients des risques auxquels sont exposés les patients adultes de poids ≤ 50 kg recevant quatre grammes de paracétamol pendant plusieurs jours.
Conclusion. — Les programmes d'information envers les pharmaciens hospitaliers sont nécessaires.
© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Introduction

Paracetamol was first marketed for therapeutic use in 1953. Worldwide it is the most commonly used analgesic and antipyretic, both in hospital and in ambulatory care. It is safe and well-tolerated when used at the recommended dosage, which is 4 grams/day (g/d) in adult patients whose body weight is greater than 50 kg. For adult patients whose body weight is below 50 kg, a single 15 mg/kg dose up to a total daily maximum of 60 mg/kg should be prescribed. Similarly, dosage should be limited to 3 g/d in patients who are 65 years or older, have chronic liver disease, chronic alcoholism, chronic malnutrition, or dehydration [1]. On two occasions in 2008, the French agency for drug safety (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, http://ansm.sante.fr/) reminded healthcare professionals of this information [2,3].

Paracetamol is a subject of much research, and a myriad of papers have been published on this drug. A significant component of these articles is related to the therapeutic use of paracetamol both in ambulatory care and in hospital settings. Several publications have demonstrated that paracetamol overprescription is frequent in ambulatory care settings [4—6]. Surprisingly, until 2010, no papers had been published regarding prescribed paracetamol dosage appropriateness in hospitalized adult patients, at which time two papers mentioned overdosed paracetamol prescription in hospital settings. In the first study by Arques-Armoiry et al., the aim was to describe pharmacist-identified drug-related problems (DRPs) among 70,849 adult patient orders in a large teaching hospital, and they demonstrated that overdosed paracetamol prescriptions represented 4.8% of the 1641 total pharmacist interventions (PIs) for prescribed overdoses [7]. In a report describing two cases of acute liver failure after 4 g/d paracetamol administration, Claridge et al. indicated that over an eight week period, 82% of patients weighing < 50 kg were prescribed oral paracetamol doses of 4 g/d in their hospital [8]. However, neither paper provided any details as to the nature and extent of these excessive dosages. In 2012, two studies showed that overdosed paracetamol prescriptions are frequent in hospitals. The first study was performed in a tertiary care French teaching hospital, and excessive prescribed amounts were detected by pharmacists. From October 2006 to April 2011,

44,404 prescriptions were reviewed and 480 alerts related to the overdosed prescription of paracetamol were made (1% of analyzed prescriptions) [9].

The second study was performed by retrospective review of the electronic health records of 23750 adult patients who were admitted into two academic tertiary care United States (US) hospitals from June 1 to August 31, 2010. A total of 14,411 patients (60.7%) were exposed to acetaminophen, of whom 955 (6.6%) exceeded the 4 g per day maximum recommended dose [10]. Although the methods were different, both studies demonstrated that overdosed paracetamol prescriptions were more frequent with single drug prescriptions than when patients were prescribed at least two paracetamol-containing products (420/480 = 87% in the first case, 749/955 = 78% in the second). Overall, both studies highlighted that prescription overdoses are frequent and are consequently identified as a major flaw in the manner in which a common drug is used in the hospital. It is unclear whether these results can be extrapolated to other geographic areas or to other types of care facilities. However, because these four papers come from three different countries and both sides of the Atlantic, we suggest that similar patterns may occur worldwide. This plausibility is reinforced by observations made in ambulatory care settings via several million patient files [4—6]. These observations highlight the importance of considering dose reduction in patients with low body weight and/or other hepatotoxicity risk factors. These data also suggest that the pharmacist should be vigilant when analyzing prescriptions that contain 4 g/d paracetamol and systematically intervene when patients weigh less than 50 kg or present other risk factors.

Clinical pharmacy services provided by hospital pharmacists on medical wards contribute to drug therapy rationalization and are therefore likely to increase medication safety [11]. Many studies have been published on this subject [12] after pharmacist teams created appropriate tools for documenting interventions [13—15]. In 2003, the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) developed and validated an instrument for clinical pharmacist intervention (PI) documentation [16]. This tool allows for the easy classification of DRPs and PIs during daily routine prescription analysis. To extend the documentation of these interventions to every pharmacist, a web site was created with the following objectives:

- to make computerized documentation systems freely accessible to any pharmacist via the SFPC web site (http://sfpc.adiph.asso.fr/admin/);
- to pool the data recorded by all pharmacists enabling epidemiological studies of pharmacist-detected DRPs and to describe routine pharmacist interventions [17,18].

From January 2007 to December 2010, 87 hospitals recorded 77,219 detected DRPs. This amount of data made it possible to analyze the type of PIs that were transmitted to physicians.

Similarly to the little that was known about overdosed prescriptions until 2012, little is known about pharmacist interventions for this type of DRP. Therefore, we assessed the French hospital pharmacists' role in cases of overdosed paracetamol prescription. Do the pharmacists intervene frequently and in the same manner? The aim of this work was to describe the number and nature of overdosed paracetamol prescription related PIs in adult patients that were performed by hospital pharmacists throughout France.

Methods

We studied PIs that had been recorded on the SFPC website tool from January 2007 to December 2010, and we compared this data with that from one hospital in which the pharmacists had defined a policy of systematic intervention that included checking doses for all patients with body weight < 50 kg. The reference center (RefC) was chosen because it fulfilled three criteria:

- systematic and daily registration of all PIs;
- this center had recorded the most PIs since the creation of the website tool;
- and in 2006 they had defined a policy of systematic pharmacist intervention when physicians prescribed excessive paracetamol dosage regimens.

This policy included a recommendation for dose adjustment in particular for patients who weighed less than 50 kg. All of the pharmacy residents and hospital pharmacists enforced this policy. The results of this policy have been previously published [9].

Data coming from centers that registered less than 100 PIs of all types were excluded because a study performed with different hospitals that belonged to the same network demonstrated that paracetamol overdose represented 1.1% of the 7073 recorded PIs [7]. If this percentage was applied across all centers, then the probability of finding one or more paracetamol overdose PIs would be very low for hospitals that registered less than 100 PIs. For each hospital, from the registered paracetamol overdose PIs we distinguished those that were related to a prescription of one brand name product containing paracetamol only (type 1 PI), from those that involved the co-prescription of two paracetamol-containing products (type 2 PI), either paracetamol alone or a paracetamol-narcotic combination. We calculated the ratio (R) [number type 1 PIs]/[number type 2 PIs] for the RefC data set and for the other hospitals data set.

The website tool allows pharmacists to enter open additional text describing the context, problem and intervention for each PI. Thus, we searched and extracted detailed information regarding body weight, hepatocellular insufficiency, chronic alcoholism, chronic malnutrition, or dehydration from these fields. Additionally we captured data involving paracetamol overdose that was linked to electronic prescribing by searching ''double lines'' and ''informatics error'' or ''electronic prescribing error''.

Results

We analysed 63,673 DRPs, recorded between January 2007 and December 2010, from the 60 hospitals, which had reported at least 100 PIs. Over the same period, 11,854 (18.6%) came from the RefC.

Table 1 provides all of the details pertaining to overdosed paracetamol prescriptions including total PI number,

Table 1 For each hospital, details of the total number of pharmacist interventions (PIs), the total number of PIs concerning overdosed paracetamol prescription, the number of PIs of overdosed paracetamol prescription of one brand name (type 1), its corresponding percentage, and the number of PIs for prescriptions with two or more paracetamol-containing products (type 2) and the number of recorded bodyweight.
Présente les résultats détaillés pour chaque hôpital à savoir le nombre total d'interventions pharmaceutiques saisies sur la base de données SFPC du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010, le nombre total de surdosage en paracétamol quel que soit le type, le nombre de surdosages en paracétamol dus à la prescription d'un seul produit et le pourcentage correspondant, le nombre de surdosages dus à la prescription de au moins deux produits, ainsi que le nombre de fois où le poids a été enregistré.

Hospital	Number of PIs	Number of paracetamol overdoses (all types)	Number of type 1 PIs	Percentage of type 1 PIs	Number of type 2 PIs	Number of recorded bodyweight
RefC	11,854	511	447	87.5	64	321
H1	9487	167	119	71.3	48	0
H2	6658	62	9	14.5	53	0
H3	6402	135	30	22.2	105	0
H4	3293	108	14	13.0	94	0
H5	2212	49	6	12.2	43	0
H6	2205	1	1	100.0	0	0
H7	2157	42	12	28.6	30	0
H8	2043	63	17	27.0	46	0
H9	1921	11	1	9.1	10	0
H10	1596	11	2	18.2	9	0
H11	1462	12	0	0.0	12	0
H12	1442	41	13	31.7	28	0
H13	1232	31	18	58.1	13	13
H14	1223	1	0	0.0	1	0
H15	1104	22	5	22.7	17	0
H16	1100	11	6	54.5	5	0
H17	1084	23	4	17.4	19	0
H18	1031	16	1	6.3	15	0
H19	982	3	0	0.0	3	0
H20	977	31	3	9.7	28	0
H21	901	41	6	14.6	35	0
H22	880	16	2	12.5	14	0
H23	762	17	3	17.6	14	0
H24	670	19	10	52.6	9	0
H25	605	27	14	51.9	13	1
H26	560	17	1	5.9	16	0
H27	544	0	0	0.0	0	0
H28	533	6	0	0.0	6	0
H29	489	19	1	5.3	18	0
H30	488	13	2	15.4	11	0
H31	464	9	5	55.6	4	0
H32	455	0	0	0.0	0	0
H33	428	0	0	0.0	0	0
H34	397	12	1	8.3	11	0
H35	391	5	0	0.0	5	0
H36	380	18	0	0.0	18	0
H37	374	5	0	0.0	5	0
H38	331	16	4	25.0	12	0
H39	325	8	0	0.0	8	0
H40	296	2	0	0.0	2	0
H41	275	7	0	0.0	7	0
H42	273	7	2	28.6	5	0
H43	270	2	0	0.0	2	0
H44	255	7	7	100.0	0	2
H45	254	0	0	0.0	0	0
H46	237	1	0	0.0	1	0
H47	209	6	0	0.0	6	0
H48	198	0	0	0.0	0	0

Table 1 (*Continued*)

Hospital	Number of PIs	Number of paracetamol overdoses (all types)	Number of type 1 PIs	Percentage of type 1 PIs	Number of type 2 PIs	Number of recorded bodyweight
H49	189	2	2	100.0	0	1
H50	188	1	1	100.0	0	0
H51	169	3	2	66.7	1	0
H52	161	0	0	0.0	0	0
H53	149	5	4	80.0	1	0
H54	145	5	1	20.0	4	0
H55	143	4	2	50.0	2	0
H56	141	5	0	0.0	5	0
H57	140	2	0	0.0	2	0
H58	133	0	0	0.0	0	0
H59	131	1	1	100.0	0	0
H60	129	3	0	0.0	3	0

RefC: Reference centre; H1—H18: hospitals that recorded at least 1000 PIs of all types; H19—H28: hospitals that recorded $500 < n < 1000$ PIs of all types; H29—H60: hospitals that recorded $100 < n < 500$ PIs of all types.

as well as the number of type 1 PIs, type 2 PIs and number of recorded bodyweight for each center.

Fig. 1 shows the percentage of all of the paracetamol overdose PI types among the total PI number that was recorded by each hospital ($n = 61$).

In total, seven hospitals did not have any paracetamol overdose-related PIs (in Table 1: H27, H32, H33, H45, H48, H52, H58).

Of the 53 hospitals that had at least one paracetamol overdose PI, 16 did not have any type 1 PIs (in Table 1: H11, H14, H19, H28, H35, H36, H37, H39, H40, H41, H43, H46, H47, H56, H57, H60).

In total, the distribution of the number all types PIs was: first quartile = 3, median = 11, third quartile = 22. Twenty-five centers had from one to nine paracetamol overdose-related interventions of either type. Twenty-eight hospitals recorded at least 10 paracetamol overdose-related PIs of all types. For each of these 28 centers, the percentage of type 1 PIs is shown in Fig. 2.

In total, nine hospitals recorded 10 or more type 1 PIs. Among these nine hospitals, the percentage of this PI type was higher than 50% for H1, H13, H24, and H25 in Table 1 (71%, 58%, 53%, and 52%, respectively).

For the RefC dataset and for the 60 other hospitals dataset, Table 2 gives the number and percentage of type 1 and type 2 PIs, and the ratio (R) [number type 1 PIs]/[number type 2 PIs].

For both datasets, we did not observe any change in recorded PI frequency after the two safety releases that were issued by the French agency for drug safety (data not shown). Table 3 summarizes open text information that was recorded by the RefC and the other 60 hospitals.

In the 60 hospital dataset, the patient's body weight was recorded 17 times by four hospitals [H13 ($n = 13$), H25 ($n = 1$), H44 ($n = 2$), H49 ($n = 1$)].

Discussion

The aim of our work was to determine how pharmacist teams from different French hospitals documented overdosed paracetamol prescriptions, the overdose frequency,

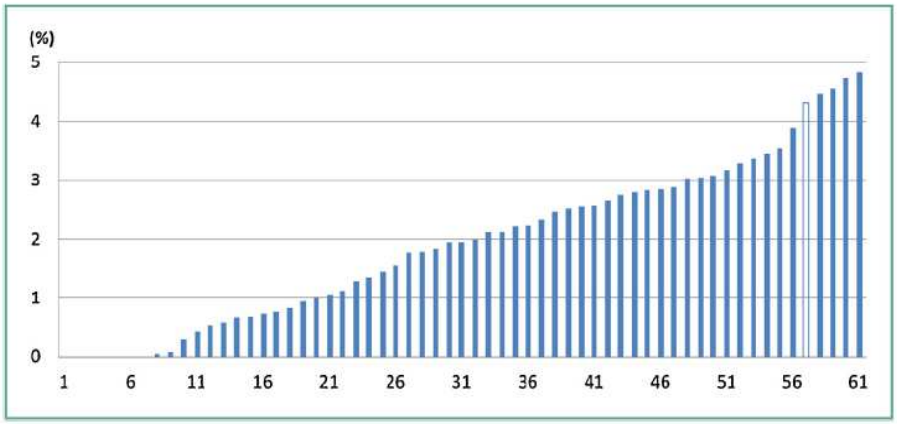


Figure 1. The percentage of all paracetamol overdose pharmacist intervention (PI) types among the total number of PIs that were recorded by each hospital ($n = 61$) ranked in ascending order. Empty bar indicates the reference center (RefC).
Pourcentage des interventions pharmaceutiques relatives au surdosage en paracétamol parmi toutes les interventions réalisées ceci pour les 61 hôpitaux étudiés classés par ordre croissant.

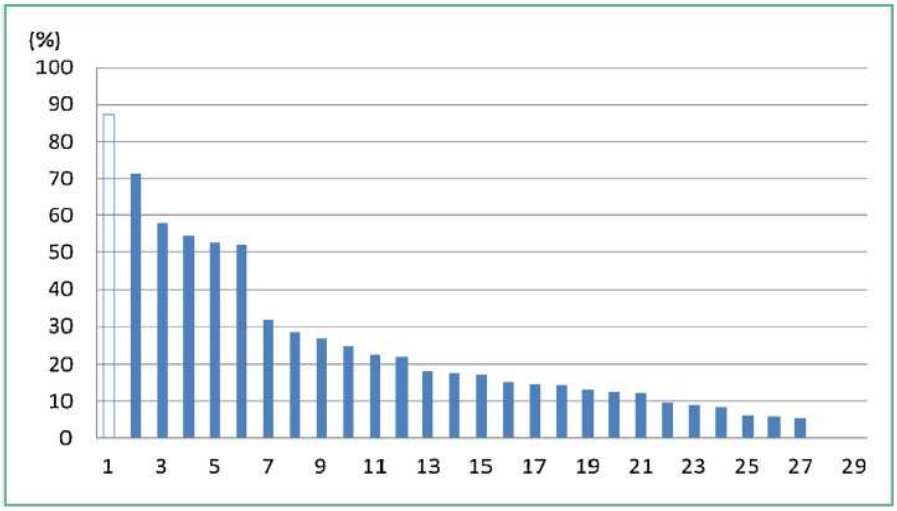


Figure 2. Distribution of pharmacist interventions (PIs) related to prescriptions for one paracetamol-containing product brand name (type 1 PI) among the 28 centers that recorded at least 10 paracetamol overdose PIs (ranked in descending order [a]) and for the reference center (RefC).
Répartition du pourcentage de surdosages liés à la prescription d'une spécialité (IP de type1), ceci pour les 28 centres qui ont enregistré au moins dix cas de prescription de paracétamol à posologie excessive et pour le centre de référence (RefC) (classés par ordre décroissant).

and what type of overdose was recorded. The results of the 60 hospital dataset described in Table 1 highlight a great variability in the percentage of paracetamol overdose PIs or type compared with the total number of all recorded PI types. The percentage varied from 0–4.8% and was 4.3% for the RefC. For 30 hospitals, this value was ≥ 2%. These data suggest that hospital pharmacists should intervene more frequently.

We also discovered a large disparity when analyzing type 1 and type 2 PI distributions as illustrated by the ratio (R) [number type 1 PIs]/[number type 2 PIs] values that are given Table 2. In the 60 hospitals' data set, type 1 PIs accounted for more than 50% for only four hospitals. Compared with the R found in previously published studies (R = 6.98 for study [9] and R = 3.63 for study [10]), the R for the 60 hospitals' dataset (R = 0.40) reveals a disparity.

Sixteen centers never performed type 1 PIs. Two hypotheses can be proposed. First, physicians in these centers always adapted the dosage to the patient's body weight and/or second, there was no patient whose body weight was below 50 kg. According to previously analyzed bibliographic data, these hypotheses seem unlikely. Our results also suggest that for pharmacists in these centers, 4 grams paracetamol per day is the standard dose schedule for adults instead of 60 mg/kg. We excluded the hypothesis of body weight unavailability in the patients' medical files. Indeed, repeated surveys performed by the French agency for quality healthcare (Haute Autorité de santé) have demonstrated

Table 2 Number and percentage of type 1 and type 2 PIs and the ratio (R) [number type 1 PIs]/[number type 2 PIs].
Nombre et pourcentage des interventions pharmaceutiques de type 1 et de type 2 et ratio (R) [nombre d'IP type 1/nombre d'IP type 2].

	Reference center (RefC)	Other hospitals (n = 60)
Total number of paracetamol overdose PIs	511	1151
Number of type 1 PIs (%)	447 (87)	332 (29)
Number of type 2 PIs (%)	64 (13)	819 (71)
Ratio (R) [number type 1 PIs]/[number type 2 PIs]	R = 6.98	R = 0.40

Table 3 Open text information recorded by the reference center (RefC) and the other 60 hospitals.
Informations relatives au texte libre enregistrées par le centre de référence et par les 60 hôpitaux étudiés.

	RefC dataset 511 PIs	60 hospital dataset 1511 PIs
Body weight ≤ 50 kg	321 (63%)	17 (1%)
Severe chronic renal insufficiency	8 (1.6%)	19 (1.2%)
Liver disease, cirrhosis	5 (1%)	1 (< 1%)
Chronic alcoholism	12 (2.3%)	0 (0%)
Chronic malnutrition	0 (0%)	0 (0%)
Medication error opportunity related to electronic prescriptions	21 (4.1%)	83 (5.4%)

that patient body weight recording rates in French hospitals increased continuously from 2007 until 2010 from 56% to 89% [19,20].

The R value of type 1 PIs/type 2 PIs strongly suggests that most of the pharmacists contributing to in the 60 hospital dataset were unaware of the French agency for drug safety alerts and of the potential risks for adult patients with low body weight receiving 4 g/d of paracetamol several days running. This raises questions about the guidelines and tools that are used in daily routine practice, whether pharmacists are on the alert mailing lists that are released by the French agency for drug safety, whether they regularly consult its website, and whether they read the 'Dear Doctor' letters they receive by post [21,22]. All the more because detecting this type of DRP does not require any particular competency and/or skill.

During the bibliographic searches that we performed for the present work, we found no study aimed at determining hospital pharmacists' knowledge about paracetamol. We only found a US survey assessing physicians' knowledge about paracetamol and counseling practices. This survey demonstrated that many physicians are unaware of paracetamol dosing and toxicity issues and have some difficulty identifying paracetamol-containing products [23]. We failed to find similar studies performed with pharmacists; thus, we can only speculate that similar results would be observed.

Only one hospital (H13), which performed 18 type 1 PIs, recorded bodyweight on most occasions ($n = 13$) for this type of PIs. This contrasts with another hospital (H1 in Table 1). For H1, pharmacists recorded a large number of type 1 PIs ($n = 119$, 71.3%) without adding any text regarding body weight or other disease state information. This suggests that while pharmacists from this hospital made PIs for low body weight patients, they did not take the time to record any additional information. Indeed, writing comments in open text fields is time consuming, but has indisputably added value when presenting results through internal reports to physicians. Information on the frequency with which pharmacists intervene and suggest a reduction in the paracetamol doses prescribed to adults as lean as 40 kg or leaner is likely to make an impact on prescribers.

The lack of open text information concerning hepatocellular insufficiency and chronic alcoholism suggests that these comorbidities are absent from the reference criteria and the decision making processes used by hospital pharmacists involved in prescription analysis and/or recording data on the website tool. Conversely, recording medication error opportunities as double line prescriptions is a preoccupation related to electronic prescribing. This finding is in line with the observations made by Leung et al. after the implementation of a vendor computerized physician order entry system in five community hospitals. Potential adverse drug events (ADEs) increased following computerized prescription order entry (CPOE) implementation; the risk increased for life-threatening ($P = 0.002$) and serious potential ADEs ($P < 0.001$). Nearly all the serious and life-threatening potential ADEs were due to a therapeutic duplication following CPOE adoption. Of these, most involved overdosing of paracetamol or paracetamol-containing products [24].

There are several limitations to our study. The first is related to the real life study design. The study was not prospectively planned and announced to colleagues. We simply accessed the database, extracted and analyzed the available data. The second is that we did not question the pharmacists who performed prescription analysis during the studied period (2007–2010) about their knowledge regarding paracetamol dosage according to body weight in adults and on how they perceived the risk in patients weighing < 50 kg. Such a survey would have been exposed to memory bias and social desirability concerns [25,26]. Additionally, it is possible that the analyzed set of hospitals is not entirely representative of hospital pharmacist activities in French health care facilities.

Despite its limitations, this work offers an opportunity for the French Society of Clinical Pharmacy to provide recommendations to its members to look out for and intervene systematically in cases of overdosed paracetamol prescription, particularly for low body weight adult patients. These recommendations could be reinforced by regularly reminding pharmacists of paracetamol dosage guidelines by presenting the repeated safety alerts from drug safety agencies in different countries [2,3,27–29], and by providing case reports that demonstrate that repeated 4 g/d paracetamol doses may induce hepatotoxicity in both healthy and at-risk populations [8,30,31].

Conclusion

Interventions related to overdosed paracetamol prescription represent a significant portion of the work performed by pharmacists in some hospitals when analyzing prescriptions. However, our work highlights a wide diversity on the type and the nature of the pharmacists' interventions. We confirm that a large number of adult patients in French hospitals are potentially being exposed to supratherapeutic paracetamol doses. We have identified at least three reasons for this: first, physicians frequently prescribe 4 g/d regardless of the patient's weight; second, co-prescription of at least two paracetamol-containing products; third, some pharmacists do not intervene to adapt paracetamol dosing regimens in low body weight adult patients. The results of our study stress the need for increased awareness of unintentional paracetamol poisoning and the necessity to develop an educational program aimed at both physicians and hospital pharmacists.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Acknowledgements

This study was supported in part by a grant from Société française de pharmacie clinique, a nonprofit foundation for clinical pharmacy research and development and by departmental funding.

We thank Dr Alison Foote of the Grenoble Clinical Research Centre for critically editing the manuscript including for English usage.

References

[1] MARTINDALE – The Complete Drug Reference. Online version. http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian. Last consultation: December 8th, 2012.

[2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Fiche d'aide à la dispensation du paracétamol (01/07/2008) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b160fb16140cb64440f685bd82ceb6ad.pdf. 2 pages, last consultation January 10, 2013.

[3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Informations importantes de pharmacovigilance concernant le PARACETAMOL PANPHARMA® 10 mg/mL, solution pour perfusion 30/10/2008 : http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-de-pharmacovigilance-concernant-le-PARACETAMOL-PANPHARMA-R-10-mg-ml-solution-pour-perfusion/(language)/fre-FR. 3 pages, last consultation January 10, 2013.

[4] Albertson TE, Walker Jr VM, Stebbins MR, Ashton EW, Owen KP, Sutter ME. A population study of the frequency of high-dose acetaminophen prescribing and dispensing. Ann Pharmacother 2010;44:1191–5.

[5] Gokhale M, Martin BC. Prescription-acquired acetaminophen use and potential overuse patterns: 2001–2008. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:226–30.

[6] Mort JR, Shiyanbola OO, Ndehi LN, Xu Y, Stacy JN. Opioid-paracetamol prescription patterns and liver dysfunction: a retrospective cohort study in a population served by a US health benefits organization. Drug Saf 2011;34:1079–88.

[7] Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, et al. [Most frequent drug-related events detected by pharmacists during prescription analysis in a university hospital]. Rev Med Interne 2010;31:804–11.

[8] Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. BMJ 2010;341:c6764, http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c6764.

[9] Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. Ann Pharm Fr 2012;70:213–8.

[10] Zhou L, Maviglia SM, Mahoney LM, Chang F, Orav EJ, Plasek J, et al. Supratherapeutic dosing of acetaminophen among hospitalized patients. Arch Intern Med 2012;172:1721–8.

[11] Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A, Daneshmend TK, Garner ST. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. BMJ 1990;300(6730):986–90.

[12] Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med 2006;166:955–64.

[13] Simonian AI. Documenting pharmacist interventions on an intranet. Am J Health Syst Pharm 2003;60:151–5.

[14] Kim Y, Schepers G. Pharmacist intervention documentation in US health care systems. Hosp Pharm 2003;38:1141–7.

[15] McLennan DN, Galbraith KJ, Burgess NG, Dooley MJ. Multicentre pilot study of a standard approach to document clinical pharmacy activity. Aust J Hosp Pharm 2000;30:150–6.

[16] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006;28:181–8.

[17] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose F, Escofier L, et al. [The French Society of Clinical Pharmacy website for the documentation and analysis of pharmacist's interventions: purpose, instructions and perspectives]. J Pharm Clin 2007;26:40–4.

[18] Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother 2008;42:1095–103.

[19] Haute Autorité de santé. Indicateurs de qualité généralisés en MCO Campagne 2011 Analyse descriptive des résultats agrégés et analyse des facteurs associés à la variabilité des résultats. Juin 2012. [Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/ipaqss_rapport_mco_v4.pdf. Last consultation February 3, 2013].

[20] Haute Autorité de santé. Indicateurs de qualité généralisés en SSR. Campagne 2011. Analyse descriptive des résultats agrégés et analyse des facteurs associés à la variabilité des résultats. Septembre 2012. [Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/ipaqss-rapport-ssr-v4.pdf. Last consultation February 3, 2013].

[21] van Grootheest AC, Edwards IR. Labelling and 'Dear Doctor' letters: are they noncommittal? Drug Saf 2002;25:1051–5.

[22] Théophile H, Miremont-Salamé G, Robinson P, Moore N, Bégaud B, Haramburu F. Relevance of a ''Dear Doctor letter'' to alert healthcare providers to new recommendations for vitamin D administration. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:681–6.

[23] Hornsby LB, Przybylowicz J, Andrus M, Starr J. Survey of physician knowledge and counseling practices regarding acetaminophen. J Patient Saf 2010;6:216–20.

[24] Leung AA, Keohane C, Amato M, Simon SR, Coffey M, Kaufman N, et al. Impact of vendor computerized physician order entry in community hospitals. J Gen Intern Med 2012;27:801–7.

[25] Johnson T, Fendrich M. Modeling sources of self-report bias in a survey of drug use epidemiology. Ann Epidemiol 2005;15:381–9.

[26] Thompson ER, Phua FTT. Reliability among senior managers of the Marlowe-Crowne short-form social desirability scale. J Business Psychol 2005;19:541–54.

[27] Food and Drug Administration. Acetaminophen and Liver Injury: Q & A for Consumers. Available at: http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm168830.htm. (Last consultation September 9th, 2012).

[28] Australian Government. Department of Health an Ageing. Guidelines released for safe use of paracetamol, 2 June 2003. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2003-tw-tw03025.htm. (Last consultation September 9th, 2012).

[29] Safekids Campaign 06/07. Paracetamol Poisoning Prevention Project Plan. June 2006. http://www.safekids.org.nz/Downloads/Safekids%20Resources/Poisoning/Safekids%20Paracetamol%20Poison%20Prevention%20Project%20Plan%202006.pdf. (Last consultation September 9th, 2012).

[30] Lubel JS, Angus PW, Gow PJ. Accidental paracetamol poisoning. Med J Aust 2007;186:371–2.

[31] Forget P, Wittebole X, Laterre PF. Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. Br J Anaesth 2009;103:899–900.

III.1.2. Le potassium injectable.

Publication n°6:

Pharmacists' interventions on intravenous to oral conversion for potassium.
Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Allenet B.
International Journal of Clinical Pharmacy 2014;36(3):513-8.

S'agissant du potassium, la survenue en janvier 2006, dans notre l'hôpital, d'une erreur médicamenteuse, dont les conséquences auraient pu être catastrophiques, a engagé toute l'équipe de la pharmacie dans un travail de longue haleine toujours d'actualité huit ans après. A la fin de la perfusion d'un antibiotique, la voie veineuse, d'une patiente enceinte venant pour accoucher, a été rincée avec une seringue préparée accidentellement à partir de chlorure de potassium (KCl) concentré. La patiente, consciente, a hurlé de douleur dès le début de l'injection. Cela a alerté le soignant qui a donc arrêté son injection, évitant ainsi l'arrêt cardiaque qui se serait produit si tout le contenu de la seringue avait été administré [93 Hill G 1990]. Dans les mois qui avaient précédé, des incidents répétés sur les ions concentrés nous avaient mis en alerte. Cela nous avait conduits à renforcer la sécurité de la distribution par la pharmacie vers les unités de soins. En 2006, il faut avoir à l'esprit que les décideurs, tant locaux que nationaux, ignoraient tout de ce risque particulier et des risques liés au circuit hospitalier du médicament en général [94 Faraggi L 2007]. Ceci explique une absence de politique institutionnelle locale et nationale sur ce risque et sur le circuit du médicament au sein des établissements de santé. Cette ignorance et cette absence de politique ont constitué un obstacle à la mise en œuvre de mesures préventives telles que le retrait des ampoules d'ions concentrés des stocks de pharmacie des unités de soins, comme cela a été fait outre-Manche et outre-Atlantique dans un certain nombre d'hôpitaux [95 Tubman M 2005] [96 Lankshear AJ 2005]. Cet accident a conduit l'équipe de pharmaciens à s'engager pour faire prendre conscience aux différents acteurs hospitaliers de la gravité du sujet [97 Bonvin A 2008] [98 Bonvin A 2010] [99 Charpiat B 2010].
En France, en 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS remplacée par l'ANSM en 2012) avait revu les conditions d'étiquetage pour ajouter et/ou mettre en exergue les mentions relatives à la dilution et l'administration par perfusion intraveineuse lente, et ainsi « renforcer la sécurité d'emploi de ce médicament ». Les mentions des étiquetages des spécialités à base de chlorure de potassium seraient dorénavant de couleur rouge, et ce, notamment, pour limiter les confusions entre le chlorure de sodium et chlorure de potassium [100 AFSSAPS 2006].

En octobre 2011, l'ANSM a été contrainte de se saisir à nouveau de ce problème faisant suite à un nouvel accident mortel survenu dans un hôpital de la région Ile de France. La Commission d'AMM a ainsi revu les Résumés Caractéristiques Produit du chlorure de potassium [101 ANSM AMM 2011]. Les informations concernant le mode d'administration, la concentration et la vitesse de perfusion ont été renforcées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les notices et les étiquetages des spécialités concernées. Elle a ensuite attiré l'attention sur le fait qu'en France, 12 millions d'ampoules de potassium concentré sont vendues chaque année. Le site Web de ANSM publiait un communiqué avec le titre suivant « 12 millions d'ampoules vendues chaque année en France = 12 millions de risques d'erreur médicamenteuse» [85 ANSM 2012].

Cependant, on peut écrire plus de 8 années plus tard, que le problème n'est toujours pas réglé tant au niveau local qu'au niveau national. Ainsi en avril 2014, une nouvelle injection intraveineuse directe accidentelle de KCl 10 % 10 ml est survenue dans notre hôpital. Ce type d'accident survient aussi dans d'autres hôpitaux : une injection mortelle s'est produite en Bretagne en juillet 2012 [102 Le Télégramme de Brest 2012] [103 ARS Bretagne 2012]. Quelques semaines avant notre second accident, une consœur de la région Rhône-Alpes nous a signalé une injection intraveineuse directe dans son établissement au sein du service

des urgences[5]. Notre accident et le sien ont tous deux été déclarés à l'ANSM. Les actions conduites par l'Agence du Médicament en 2006, 2011 et 2012 ne semblent donc pas être suffisantes pour faire disparaître le risque d'injection intraveineuse directe accidentelle. La couleur de l'étiquetage n'est qu'une mesure parmi d'autres [95 Tubman M 2005]. Elle est sans doute nécessaire, mais certainement pas suffisante. Elle ne met pas à l'abri d'une erreur dont le facteur déclenchant est la distraction ou l'interruption de tâche.

L'emploi du chlorure de potassium est donc source de préoccupation en milieu hospitalier. Vu le nombre d'ampoules qui circulent annuellement dans les hôpitaux, 12 millions, on est donc amené à penser que les pharmaciens doivent intervenir pour en sécuriser l'usage et prévenir les accidents. En suivant le postulat de l'ANSM « 12 millions d'ampoules vendues chaque année en France = 12 millions de risques d'erreur médicamenteuses», on peut en déduire qu'une des manières de réduire le risque est de diminuer le nombre d'ampoules circulantes. Un des moyens que les pharmaciens peuvent mettre en œuvre pour y arriver est de promouvoir l'administration de potassium par voie entérale à chaque fois que cela est possible, à la place de la voie intraveineuse. Cela est possible avec les formes galéniques adaptées à cette voie actuellement commercialisées à savoir les comprimés (Kaleorid®, Diffu-K®), le sirop et la solution buvable présentée en sachet-dose unitaire (Sirop de potassium Richard®).
En France, dans les autres pays européens et en Amérique du Nord, plusieurs centaines d'études ont objectivé un usage excessif de la voie intraveineuse. Cet usage excessif concerne tous les principes actifs pour lesquels il existe des formes administrables à la fois par la voie orale et par voie injectable. Les pharmaciens de nombreux pays ont fait la promotion de la voie orale à chaque fois que cela est possible. On trouve de très nombreuses études pour les principes actifs concernés à savoir antibiotiques, antifongiques, anti-ulcéreux, analgésiques et médicaments de la sphère cardio-vasculaire. Pour le potassium, il existe des recommandations invitant à employer la voie orale à chaque fois qu'elle est possible [104 World Health Organization 2007] [105 Kim GH 2002] [106Swanson D 2003] [107 Alfonzo AV 2006] [108 Rhoda KM 2011].
Les évidences concernant la possibilité de promouvoir l'administration de potassium par voie orale ont été publiées au cours des années 70 et des années 80. Une biodisponibilité élevée des formes liquides (supérieure à 85 %) permet d'obtenir des pics de concentration qui surviennent dans les deux premières heures après l'administration par voie orale [109 Levene DL 1973] [110 Lowance DC 1982] [111 Toner JM 1985] [112 Melikian AP 1988]. Cela permet une correction rapide des hypokaliémies. Le potassium présente donc toutes les caractéristiques idéales d'un médicament qui peut être inclus dans un programme de relai de la voie intraveineuse par la voie orale ou dans l'usage de la voie orale d'emblée, quand les conditions cliniques et biologiques le permettent [113 Kuper KM 2008]. D'une manière générale, les comprimés et les formes liquides sont bien tolérés et leur fréquence d'administration est équivalente, voire inférieure, à celle requise par voie injectable.
Nous avons donc recherché dans la littérature les articles traitant de la promotion de la voie orale pour le potassium, promotion assurée par les pharmaciens. Cette recherche s'est avérée quasiment infructueuse avec seule une lettre à la rédaction publiée par notre équipe [99 Charpiat B 2010]. Aussi, nous nous sommes tournés vers l'analyse du contenu de la base ACT-IP© pour en savoir plus sur le rôle des pharmaciens hospitaliers français. Les résultats de cette recherche et de cette analyse sont présentés dans l'article référencé ci-dessus. Cette étude montre que les pharmaciens hospitaliers français n'ont pas intégré la promotion de l'usage de la voie orale pour le chlorure de potassium dans le périmètre de leurs interventions.

---

[5] Au cours de l'ultime phase de relecture de ce travail, nous avons eu connaissance d'un nouveau décès d'un patient dans un hôpital bordelais suite à une injection accidentelle d'une solution concentrée de chlorure de potassium. [Bordeaux : un patient décède après avoir reçu un médicament qui ne lui était pas destiné. Journal Sud-Ouest du 11 septembre 2014.]

Int J Clin Pharm
DOI 10.1007/s11096-014-9916-y

RESEARCH ARTICLE

Pharmacists' interventions on intravenous to oral conversion for potassium

B. Charpiat · P. Bedouch · O. Conort · M. Juste · F. X. Rose · R. Roubille · B. Allenet

Received: 5 August 2013 / Accepted: 14 January 2014
© Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2014

Abstract *Background* Guidelines recommend use of the oral route whenever possible to treat or prevent hypokalemia. Although a myriad of papers have been published regarding intravenous to oral (IV to PO) therapy conversion programs and about clinical pharmacy services provided in hospitals, little is known on the role of hospital pharmacists in promoting the oral route for potassium administration. *Objective* The aim of this work was to describe the frequency of interventions related to IV to PO potassium therapy conversions performed by hospital pharmacists. *Setting* French hospitals recording pharmacist's interventions on the website tool of the French Society of Clinical Pharmacy. *Methods* From the pharmacist's interventions (PI) dataset recorded we extracted all interventions related to potassium IV to PO conversion. We assessed the acceptance rate of these PI by prescribers. Additional free text information in the dataset was analysed. *Main outcome measures* IV to PO potassium therapy conversions related to potassium chloride. *Results* From January 2007 to December 2010, 87 hospitals recorded 1,868 PIs concerning IV to PO therapy conversion. Among these, 16 (<1 %) concerned potassium chloride. They were recorded by four hospitals (4.6 %) with respectively 12, 2, 1 and 1 PIs. Six PIs were accepted by physicians and the prescriptions were modified. *Conclusion* PIs to promote the administration of potassium by the oral route are extremely rare. Our results and scarce previously published data reveal that this field of practice remains almost unexplored. These findings highlight an important gap in the field of intravenous to oral therapy programs. This situation must be regarded as unsatisfactory and should lead to setting up more education and research programs.

Keywords Conversion · Interventions · Intravenous administration · Oral administration · Pharmacist · Potassium chloride

B. Charpiat · P. Bedouch · B. Allenet
CNRS, TIMC-IMAG UMR 5525, Joseph-Fourier University—Grenoble 1, Themas, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France

B. Charpiat (✉)
Department of Clinical Pharmacy, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon, 103 Grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon Cedex 04, France
e-mail: bruno.charpiat@chu-lyon.fr

O. Conort
Pharmacy Department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Cochin Hospital, 75879 Paris, France

M. Juste
Pharmacy Department, Auban-Moët Hospital, 51205 Épernay, France

F. X. Rose
Pharmacy Department, EPSM-Morbihan, 56896 Saint-Avé, France

R. Roubille
Pharmacy Department, Lucien-Hussel Hospital, 38209 Vienne, France

Impacts on Practice

- Risks associated with the use of concentrated solutions of potassium chloride, and the scarcity of published work regarding promotion of the administration of oral potassium, should stimulate hospital pharmacists to develop substitution protocols.

Published online: 15 March 2014

- Hospital pharmacists should question and prescribers on their knowledge about the pharmacokinetic properties of potassium in oral preparations.

Introduction

In a hospital setting, concentrated solutions of potassium chloride (KCl) are administered frequently and mistakes in the administration may have disastrous effects. In 2003, injectable KCl was designated as a "high alert medication" [1]. Its regulation was placed on a list of national patient safety goals for healthcare organizations in several countries [1–6]. Injectable KCl has been classified as one of the most common medications involved in the medication errors voluntary reported in the MEDMARX database in 2004 [7]. In France, 12 million ampoules of concentrated potassium chloride are sold yearly. The website of the French Agency for Drug Safety (Agence nationale de sécurité du medicament ANSM) states "12 million ampoules of potassium chloride sold per year in France = 12 million risks of medication error" [8].

Potassium is used to treat or prevent hypokalemia and several guidelines recommend "using an oral route whenever possible" indicating that oral K supplementation is appropriate for asymptomatic, mild hypokalemia (K 3.0–3.5 mmol/L) [9–13]. However, one characteristic of those guidelines is that they do not give any details on how to develop this policy. Oral potassium supplements are available in various tablet and liquid forms, and both types of formulation have been shown to be effective in replenishing potassium. In addition, the high bioavailability of the liquid forms (>85 %) allows a peak concentration that occurs within the first 2 h following oral administration [14–17]. This permits rapid correction of hypokalemia and administration by a nasogastric tube. Potassium exhibits all the characteristics of the ideal medication to be included in an IV to PO therapy conversion program. Tablets and liquids forms are well tolerated, their dosing frequency is equivalent to or less than the IV formulation and their use is supported by clinical data [18].

Clinical pharmacy services provided by a hospital pharmacist on medical wards contribute to rationalization of drug therapy and are therefore likely to increase medication safety [19]. A large number of studies have been published on this subject [20], particularly since groups of pharmacists have created appropriate tools for documenting interventions [21]. In 2003, the French Society of Clinical Pharmacy developed and validated an Internet tool for the documentation of clinical pharmacists' interventions (PIs) [22]. This tool allows drug related problems (DRPs) and PIs to be readily reported and classified during daily routine prescription analysis. To extend the documentation of these interventions to every pharmacist, a Web site was created with the following objectives (a) to make a computerized documentation system freely accessible to any pharmacist, on the French Society of Clinical Pharmacy Web site (http://www.actip.sfpc.eu/actip); (b) to pool the data recorded by all pharmacists in order to build epidemiologic studies concerning DRPs detected by pharmacists and to describe pharmacists' daily routine interventions [23].

Numerous papers have been published regarding IV to PO therapy conversion programs and a significant part of these programs have been initiated by pharmacists. Most of the literature on conversion from intravenous to oral formulations involves antimicrobials, anti-fungals, proton pump inhibitors and anti-histamine H2 receptor drugs. Some establishments have also included cardiology and analgesic medications in their programs [24–27]. Although several guidelines recommend using an oral route whenever possible to treat or prevent hypokalemia, none of the published literature reviews dealing with IV to PO conversion programs have mentioned potassium. Little is known in such programs about potassium and on the role of hospital pharmacists in promoting the oral route for potassium administration [28, 29]. Thus we questioned French hospital pharmacists on their role in potassium IV to PO therapy conversions. Do they intervene frequently, always in the same manner or in a variety of ways?

Aim of the study

The aim of this work was to describe the frequency and nature of PIs related to potassium IV to PO therapy conversions performed by hospital pharmacists.

Methods

From January 2007 to December 2010, 87 hospitals recorded PIs. We extracted all entries related to the switch from an intravenous to an oral route. We separated those related to intravenous potassium chloride from those related to other classes of drugs (antimicrobials, antiacids, analgesics etc.). We identified a number of centres that performed interventions related to intravenous to oral conversion therapy and in which for potassium supplementation was included. The rate of the physician's acceptance of the pharmacist's recommendation was assessed. A PI was considered as accepted when the physician modified his prescription; it was considered to have been refused when the prescription remained unchanged. Non-assessable interventions concerned patients discharged or transferred to another ward. One of the characteristics of the website tool is that it allows pharmacists to enter additional details as open text for each PI. Thus,

for IV KCl interventions, we extracted the detailed information that was recorded in order to gather additional information related to the context. In accordance with French law, this observational study did not require ethical approval.

Results

The 87 hospitals recorded 77,219 PIs. Among these, 1,868 (2.4 %) were related to IV to PO therapy conversion. In all centers, pharmacists had performed oral to intravenous stepdown therapy for paracetamol, antiinfective drugs, and/or anti-ulcer drugs (data not shown). Of the 1,868 PIs, 16 (<1 %) concerned potassium chloride. These were recorded by four hospitals (4.6 %) with respectively 12, 2, 1 and 1 PIs. Six PIs were accepted by physicians and prescriptions were modified. Four PIs were refused and six were non assessable. Additional open text information was recorded for 6 PIs; five indicated that the patient was treated with at least one other drug administered by an oral route, the last indicated moderate hypokalemia (3 mmol/L).

Discussion

The analysis of data recorded on the website tool of the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) shows that interventions of pharmacists to promote administration of potassium by an oral route are extremely rare. Only four centres (4.6 %) recorded one or more PIs and one centre accounted for 75 % of them. A search for published data on potassium IV to PO therapy conversion, found only two papers. The first one was published in Hebrew [28]. The abstract indicated that the aim of the work was to refrain from preparing intravenous potassium chloride solutions in clinical departments. The project included four steps. Two of them involved removing all ampoules of concentrated potassium chloride from the clinical sites and increasing the use of oral potassium chloride when possible. The second paper was a letter written by the pharmacy team that recorded 12 PIs [29]. It described the results of two promotional campaigns of the use of oral forms whenever possible for the administration of potassium. The first was initiated in December 2006 and the second during the first trimester of 2009. From 2005 to 2009, the authors observed a modest but steady increase in the percentage of potassium administered in an oral form (from 9.9 to 18 %). If one considers only the amount administered by a parenteral route, the percentage due to ampoules of injectable concentrates for the entire hospital varied between 45 and 51.6 % for each of the 5 studied years. This letter provides no details on the design and implementation of the two promotion campaigns.

Taken together with the previously published data our results reveal that this field of research and practice remains almost unexplored. We did not find any other report describing hospital potassium administration that analyzed the respective use of injectable and oral formulations. One study showed wide variations in prescribing and administration practices in relation to IV KCl but did not provide any data regarding the oral route and the switch from intravenous to oral forms [30]. It has been frequently observed with antimicrobials, anti-acid drugs and paracetamol that patients often begin to receive a medication intravenously when acutely ill or postoperatively, but are not immediately switched to the oral medication when stable and taking oral medications or eating an oral diet [27, 31, 32]. Similarly, one study suggested that the IV route for potassium replenishment is also frequently used in an unjustified manner [33]. Its authors evaluated potassium repletion in hospitalized patients. Overall, 134 orders for potassium for 92 patients were evaluated over a 3-week data collection period. Intravenous potassium was prescribed in 85 % for normokalemia or mild-to-moderate cases of hypokalemia. Eligibility for oral therapy was evident in 74 % of normokalemic or mild hypokalemic cases receiving IV potassium products. Two studies indicate that potassium replenishment is mostly performed by the intravenous route [29, 33]. It is likely that routine and habit play a significant part in such practice. Moreover, these articles suggest that physicians have a misconception of the superiority of intravenous therapy with potassium in comparison with oral administration. It is also possible that they have not considered the constraints imposed on the supply chain and drug delivery services by large amounts of prescribed ampoules of concentrated KCl. It has been shown that physicians are unaware of this supply chain and the ward storage conditions [11, 34]. Also, the unjustified use of an IV route for potassium replenishment raises the question of physicians' knowledge about the pharmacokinetic properties of potassium in oral preparations. Studies have shown that observed practices are not always in line with knowledge. For example, in the field of intravenous to oral conversion with fluoroquinolones, it has been shown that clinicians were indeed aware of when to perform the conversion, but in practice, the frequency of conversion was lower than optimum [35].

The strength of our analysis is its pragmatic real life design. The study was not prospectively planned and announced to colleagues. We simply accessed the database, extracted and analyzed the available data. There are several limitations to our study. The first is that we did not question the pharmacists who performed prescription analysis during the studied period (2007–2010) about their knowledge regarding potassium chloride. Such a survey would have been exposed to memory bias and social desirability

concerns [36, 37]. The second is that it is possible that the analyzed group of hospitals is not entirely representative of hospital pharmacist activities in French health care facilities.

The overall findings of our work call for several comments and questions. Among them, how to explain these observations? Several hypotheses can be raised. The first is that pharmacists too, are not aware of the pharmacokinetic properties of potassium in oral forms and consequently do not think to promote the oral route whenever possible. We did not find any survey about pharmacists and physicians' knowledge regarding the pharmacokinetic properties of potassium in oral preparations. Secondly, we can speculate that pharmacists feel uncomfortable about potassium replenishment and monitoring. Thirdly is the influence of habit and possibly that pharmacists think that intravenous potassium chloride is not in their field of interventions.

Our literature search reveals that despite considerable research documenting the positive clinical and economic impact of oral transition protocols for numerous drugs, there are no studies describing the design, implementation, or evaluation of intravenous to oral conversion protocols involving potassium. The concept of intravenous to oral conversion is generally well accepted by medical staff and multifaceted intervention during the early switch from intravenous to oral administration is effective. However, it may not be sustained even after a less resource-intensive intervention [38, 39].

Designing and implementing a protocol requires an understanding of the complexities and local politics of the organization [26]. Clinicians may not readily appreciate the applicability of oral transition protocols to potassium. This is due, in part, to lack of data, including absence of national guidelines. With equivalent oral and intravenous bioavailability, it has been demonstrated, especially with anti-infective drugs, that earlier conversion from the intravenous to the oral route could increase patient safety and comfort, reduce costs, and facilitate earlier discharge from the hospital without compromising clinical care [40]. Indeed, one of the factors that contributed to the development of the promotion of the use of the oral route whenever possible has been cost reduction. In France, the cost of one millimole of potassium is similar whatever the administration route (approximately 0.008 euro). Thus we cannot exclude that this very low cost could be an additional barrier to modifying prescribing habits because the financial benefit of converting from intravenous to oral route may be not as readily apparent as with drugs such as antibiotics. Furthermore, concerning potassium, it is likely that establishing that use of the oral route will reduce length of hospital stay, healthcare costs and risk of complications related to intravenous administration will be a hard task because hypokalemia is often not an isolated problem.

Removal of all stocks of concentrated potassium chloride from clinical wards is the single most often suggested strategy for reducing medication errors [41]. However, this point of view is not unanimously shared and some staffs oppose removal of the concentrate [42]. Thus removal is not generalised [34, 43]. One could speculate that reducing the use of concentrated ampoules in ward settings would be an additional means to favour removal and consequently to reduce the occurrence of fatal accidents. This could be achieved by the availability of suitably concentrated, small-volume premix to meet the clinical needs of patients with central venous catheters as recently demonstrated [44]. If small-volume premix solutions are not available, promoting the use of the oral route whenever possible could be an additional mean to reach this goal.

Our results may serve as an eye opener for healthcare professionals, for drug safety and quality healthcare agencies and other stakeholders with the following perspectives. First, they highlight the need for designing and implementing detailed guidelines related to potassium intravenous to oral conversion policy that would supplement safety releases. Second, they call for education programs for physicians, pharmacists and nurses [44]. Such programs could focus on the apparent ordinariness of intravenous potassium prescription and the fact that fundamental advice on precaution may become lost in daily routine. The pharmacokinetic properties of oral forms of potassium should be highlighted. Adequate training programs in potassium replenishment as well as education on best practices for risk assessment and patient monitoring during treatment are also probably necessary [45]. Finally, research aimed at defining the optimal conditions of continual active integration of the guidelines into daily practice and obtaining sustained improvement should be undertaken.

Conclusion

Potassium is an oversight of intravenous to oral conversion programs. Our findings reveal a disquieting gap in the field of intravenous to oral therapy programs. This situation can be regarded as unsatisfactory and should lead to multi-factorial approaches combining risk analysis and the establishment of education and research programs.

Acknowledgments We thank Dr Alison Foote of the Grenoble Clinical Research Centre for critically editing the manuscript including for English usage.

Funding This study was supported by a grant from The French Society of Clinical Pharmacy, a nonprofit foundation for clinical pharmacy research and development.

Conflicts of interest None.

References

1. Patient safety alert. 'High-alert' medications and patient safety. Int J Qual Health Care. 2001;13:339–40.
2. Patient safety alert. Medication error prevention: potassium chloride. Int J Qual Health Care. 2001;13:155.
3. National Patient Safety Agency. Patient safety alert 01. Risks to patients from errors occuring during intravenous administration of potassium solutions. 23 July 2002. NPSA London.
4. ISMP Canada. Un danger qui se reproduit: les solutions de chlorure de potassium concentrées. Bulletin ISMP Canada. 2004;4:1-2. http://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/BISMPC2004-03.pdf. Accessed 31 Oct 2013.
5. Reeve JF, Allinson YM, Stevens A. High-risk medication alert: intravenous potassium chloride. Australian Prescr. 2005;28:14–5.
6. Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare. Medication alert ! Intravenous potassium chloride can be fatal if given inappropriately. http://www.safetyandquality.health.wa.gov.au/docs/medication_safety/KCl%20Medication%20Safety%20Alert.pdf. Accessed 31 Oct 2013.
7. Cousins DD, Kagemann L. Medication errors: national findings from the USP MEDMARX Medication Error Reporting Program. Hosp Pharm. 2006;41(Supp):S3–10.
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Semaine de la sécurité des patients : l'Afssaps s'engage aux côtés des acteurs du système de soins pour une utilisation plus sûre des médicaments—Communiqué, November 22,2011. http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Semaine-de-la-securite-des-patients-l-Afssaps-s-engage-aux-cotes-des-acteurs-du-systeme-de-soins-pour-une-utilisation-plus-sure-des-medicaments-Communique. Accessed 31 Oct 2013.
9. World Health Organization. Patient Safety Solutions. Control of concentrated electrolyte solutions. http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution5.pdf. Accessed 31 Oct 2013.
10. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. Nephron. 2002;92(Suppl 1):28–32.
11. Swanson D. Implementing an IV potassium policy. Hosp Pharm. 2003;10:348–52.
12. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. Resuscitation. 2006;70:10–25.
13. Rhoda KM, Porter MJ, Quintini C. Fluid and electrolyte management: putting a plan in motion. J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:675–85.
14. Levene DL. Potassium chloride: absorption and excretion. Can Med Assoc J. 1973;7(108):853–5.
15. Lowance DC, Murad F, Darrow WR, Bonus L. Bioequivalence of a slow-release potassium tablet and a liquid potassium supplement. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1982;20:204–8.
16. Toner JM, Ramsay LE. Pharmacokinetics of potassium chloride in wax-based and syrup formulations. Br J Clin Pharmacol. 1985;19:489–94.
17. Melikian AP, Cheng LK, Wright GJ, Cohen A, Bruce RE. Bioavailability of potassium from three dosage forms: suspension, capsule, and solution. J Clin Pharmacol. 1988;28:1046–50.
18. Kuper KM. Intravenous to oral conversion therapy. Competence Assessment Tools for Health-System Pharmacies, Chapter 29 Fourth Edition, Copyright, 2008, ASHP. http://www.ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/ClinicalSpecialistsandScientists/IVtoPO.pdf. Accessed 31 Oct 2013.
19. Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A, Daneshmend TK, Garner ST. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. BMJ. 1990;300:986–90.
20. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Int Med. 2006;166:955–64.
21. Simonian AI. Documenting pharmacist interventions on an intranet. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:151–5.
22. Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci. 2006;28:181–8.
23. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother. 2008;42:1095–103.
24. Fischer MA, Solomon DH, Teich JM, Avorn J. Conversion from intravenous to oral medications: assessment of a computerized intervention for hospitalized patients. Arch Int Med. 2003;163:2585–9.
25. Banko H, Goldwater SH, Adams E. Smoothing the path for intravenous (IV) to oral (PO) conversion: where have we come in 11 years? Hosp Pharm. 2009;44:959–67.
26. Dasta JF, Boucher BA, Brophy GM, Cohen H, Hassan E, Maclaren R, et al. Intravenous to oral conversion of antihypertensives: a toolkit for guideline development. Ann Pharmacother. 2010;44:1430–47.
27. Ripouteau C, Conort O, Lamas JP, Auleley GR, Hazebroucq G, Durieux P. Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: controlled, prospective, before and after study. BMJ. 2000;321:1460–3.
28. Miron D, Tiosano T, Blondheim O, Sorozkin A, Moalem M, Goldstein L, et al. "Concentrated KCL-free" hospital: stopping the use of potassium chloride concentrated ampoules in clinical departments and units–steps in implementing a new policy for increasing safety of drug therapy. Harefuah. 2007;146:650–2 [in Hebrew].
29. Charpiat B, Leboucher G, Martin I, Richet C, Viale JP. Impact of promotion campaigns for administering potassium orally after an accidental intravenous injection of a concentrated solution. Presse Med. 2010;39:835–6 [in French].
30. Van de Vreede MA, Wilson SG, Dooley MJ. Intravenous potassium chloride prescribing and administration practices in Victoria: an observational study. Med J Aust. 2008;189:575–7.
31. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. J Antimicrob Chemother. 2009;64:188–99.
32. Bardou M, Martin J, Barkun A. Intravenous proton pump inhibitors: an evidence-based review of their use in gastrointestinal disorders. Drugs. 2009;69:435–48.
33. Hemstreet BA, Stolpman N, Badesch DB, May SK, McCollum M. Potassium and phosphorus repletion in hospitalized patients: implications for clinical practice and the potential use of healthcare information technology to improve prescribing and patient safety. Curr Med Res Opin. 2006;22:2449–55.
34. Bonvin A, Vantard N, Charpiat B, Pral N, Leboucher G, Philip-Girard F, et al. Accidental intravenous injection of potassium chloride: analysis of contributing factors and barriers to risk reduction. Ann Fr Anesth Reanim. 2009;28:436–41 [in French].

35. Conort O, Gabardi S, Didier MP, Hazebroucq G, Cariou A. Intravenous to oral conversion of fluoroquinolones: knowledge versus clinical practice patterns. Pharm World Sci. 2002;24: 67–70.
36. Johnson T, Fendrich M. Modeling sources of self-report bias in a survey of drug use epidemiology. Ann Epidemiol. 2005;15: 381–9.
37. Thompson ER, Phua FTT. Reliability among senior managers of the Marlowe-Crowne short-form social desirability scale. J Bus Psychol. 2005;19:541–54.
38. Colombet I, Sabatier B, Gillaizeau F, Prognon P, Begué D, Durieux P. Long-term effects of a multifaceted intervention to encourage the choice of the oral route for proton pump inhibitors: an interrupted time-series analysis. Qual Saf Health Care. 2009;18:232–5.
39. van Niekerk AC, Venter DJ, Boschmans SA. Implementation of intravenous to oral antibiotic switch therapy guidelines in the general medical wards of a tertiary-level hospital in South Africa. J Antimicrob Chemother. 2012;67:756–62.
40. Lau BD, Pinto BL, Thiemann DR, Lehmann CU. Budget impact analysis of conversion from intravenous to oral medication when clinically eligible for oral intake. Clin Ther. 2011;33:1792–6.
41. Tubman M, Majumdar SR, Lee D, Friesen C, Klassen TP. Best practices for safe handling of products containing concentrated potassium. BMJ. 2005;331:274–7.
42. Warburton RN. Patient safety–how much is enough? Health Policy. 2005;71:223–32.
43. Sheldon T. Safety alerts on drugs—how trusts follow the rules. J Health Serv Res Polic. 2010;15(Suppl 1):44–7.
44. Barras M, Moore D, Pocock D, Sweedman M, Wilkinson C, Taylor K et al. Reducing the risk of harm from intravenous potassium: A multi-factorial approach in the haematology setting. J Oncol Pharm Pract 2013 Sept 20. [Epub ahead of print].
45. Esmail R, Cummings C, Dersch D, Duchscherer G, Glowa J, Liggett G, et al. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis tool to review the process of ordering and administrating potassium chloride and potassium phosphate. Healthc Q. 2005;8:73–80.

III.1.3. Le Médiator®.

Publication n°7:
Médiator®: analyse du contenu de la base ACTIP de la Société Française de Pharmacie Clinique.
Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, Allenet B.
Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014;49:192-196.

La raison qui nous a conduit a travailler sur le Médiator® (benfluorex) est essentiellement liée au fait que les instances représentatives des médecins et des pharmaciens (ordres, syndicats et autres associations professionnelles) ne se sont pas livrées à un travail d'analyse critique que la population française était en droit d'attendre de professionnels de santé [114 Frachon I 2014].
Le benfluorex a été commercialisé en 1976 puis retiré du marché en novembre 2009, en raison du risque avéré de valvulopathie. Beaucoup a été écrit sur le rôle du laboratoire SERVIER et sur les insuffisances des organismes chargés de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et des organismes de pharmacovigilance [115 Bensadon AC 2011] [116 Mullard A 2011]. Beaucoup a été écrit aussi sur le rôle des médecins, et notamment, sur les prescriptions hors indication de mise sur le marché [117 URCAM Bourgogne 1998][118 Ménard D 2011]. En revanche, rares sont les articles qui traitent du rôle des pharmaciens tant officinaux qu'hospitaliers vis-à-vis des prescriptions de cette spécialité [119 Mugnier P 2011].
Les **évidences** concernant le Médiator® existaient depuis de nombreuses années. Ces évidences traitaient de l'absence d'efficacité du benfluorex sur des critères de morbi-mortalité, avec des données bien établies depuis le milieu des années 80. Cependant, pour en être informé, encore fallait-il lire la seule revue française qui en avait fait état, à savoir la Revue Prescrire. Entre 1986 et 2009, cette revue avait traité du benfluorex à 22 occasions [120 Prescrire 1986], [121 Prescrire 1997a], [122 Prescrire 1997b] [123 Prescrire 1999a], [124 Prescrire 1999b], [125 Prescrire 2002], [126 Prescrire 2003], [127 Prescrire 2005a], [128 Prescrire 2005b], [129 Prescrire 2005c], [130 Prescrire 2006a], [131 Prescrire 2006b], [132 Prescrire 2006c], [133 Prescrire 2006d], [134 Prescrire 2006e], [135 Prescrire 2007a], [136 Prescrire 2008a], [137 Prescrire 2008b], [138 Prescrire 2009a], [139 Prescrire 2009b], [140 Prescrire 2009c], [141 Prescrire 2009d]. Aucune des autres revues médicales en langue française diffusées en France n'avait traité de cette question. Dans le terme *revues médicales*, il faut entendre les revues à comité de lecture dans lesquelles étaient publiés des articles à caractère plus ou moins scientifique et les revues tabloïdes diffusées gratuitement. Toutes ces revues sans exception recevaient des fonds via des pages de publicité ou bien étaient financées directement par l'industrie pharmaceutique [142 Prescrire 1994a] [143 Prescrire 1994b] [144 Prescrire 2001]
Le caractère défavorable de la balance bénéfice – risque du Médiator® était donc bien établi. Les pharmaciens hospitaliers qui en avaient connaissance pouvaient donc en informer les médecins qui l'ignoraient. Ils pouvaient conclure cette intervention en les invitant à arrêter la prescription.
C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés au contenu de la base ACT-IP©. En résumé, notre recherche a montré que d'une manière générale, les pharmaciens hospitaliers n'intervenaient pas sur le Médiator®.

ELSEVIER MASSON

Article original

Reçu le :
9 juin 2013
Accepté le :
27 octobre 2013

Mediator® : analyse du contenu de la base ACT-IP de la Société française de pharmacie clinique

Mediator®: Analysis of interventions performed by French hospital pharmacists

B. Charpiat[a,*,b,1,2], O. Conort[c,1,2], M. Juste[d,1,2], F.-X. Rose[e,1,2], R. Roubille[f,1,2], P. Bedouch[b,g,1,2], B. Allenet[b,g,1,2]

[a] Service pharmacie, hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande-Rue-de-la-Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France
[b] CNRS/TIMC, IMAG UMR 5525, université Joseph-Fourier Grenoble 1, Themas, 38041 Grenoble, France
[c] Service pharmacie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
[d] Centre hospitalier Auban-Moët, 137, rue de l'Hôpital-Auban-Moët, 51200 Epernay, France
[e] Service pharmacie, EPSM-Morbihan, 22, rue de l'Hôpital, 56896 Saint-Avé, France
[f] Service pharmacie, centre hospitalier Lucien-Hussel, Mont-Salomon, BP 127, 38209 Vienne cedex 9, France
[g] Pôle pharmacie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble 09, France

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Objectives. There is no existing report describing Drug and Therapeutics Committees policy regarding Mediator® in French hospitals. Moreover, how hospital pharmacists intervened for benfluorex prescriptions has never been studied. The aim of this study was to describe the number and nature of pharmacists' interventions (PIs) related to Mediator® registered on the French Society of Clinical Pharmacy website tool (ACT-IP) before its market withdrawal.

Methods. From 2007 to 2010, 337 pharmacists working in 87 hospitals registered at least 10 pharmacist's interventions (PI) for a total of 77,219 PI. We identified PIs that were related to Mediator ®.

Results. Fourteen pharmacists (4%) working in five hospitals (6%) recorded a total of 45 PI with 36 (80%) performed in one centre. For 42 of these interventions, the pharmacist suggested to stop this drug. On 23 occasions (55%), the prescriber agreed to stop Mediator®.

Discussion. Considering that more than 300,000 patients were prescribed Mediator® in France every year, the analysis of the content of the French Society of Clinical Pharmacy website tool database highlights that hospital pharmacists registered a very small number of PIs for this drug.

Résumé

Objectifs. On ne dispose pas de publications faisant état de la politique d'inscription au livret thérapeutique du Mediator® dans les établissements de santé français et la manière avec laquelle les pharmaciens sont intervenus sur cette spécialité n'a jamais été étudiée. Le contenu de la base ACT-IP de la Société française de pharmacie clinique permet de connaître la nature des interventions pharmaceutiques (IP) réalisées en milieu hospitalier. Le but de cet article est de rapporter le nombre et la nature des IP concernant le Mediator® enregistrées dans cette base avant son retrait du marché.

Méthodes. De 2007 à 2010, 337 pharmaciens exerçant dans 87 hôpitaux ont saisi au moins 10 interventions pharmaceutiques (IP), soit un total de 77 219 sur le site ACT-IP. Les IP relatives au Mediator® ont été analysées.

Résultats. Quatorze pharmaciens (4 %) travaillant dans cinq hôpitaux (6 %) ont enregistré un total de 45 IP avec 36 d'entre elles (80 %) réalisées dans un seul centre. Pour 42 d'entre elles, le pharmacien a proposé l'arrêt. À 23 reprises (55 %), le prescripteur a accepté.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: bruno.charpiat@chu-lyon.fr, bruno.charpiat@orange.fr (B. Charpiat).

[1] Pharmacien.

[2] Groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la Société française de pharmacie clinique (http://www.actip.sfpc.eu/actip/index).

2211-1042/$ - see front matter © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2013.10.073 Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2013;xxx:1-5

Conclusion. These results raise the more general question of hospital pharmacist's interventions toward drugs with unfavourable risk-benefit ratio. Further studies are needed to answer this question.
© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Benfluorex, Mediator, Safety, Hospital, Hospital pharmacist, Pharmacist's intervention

Discussion. Considérant que le Mediator® a été prescrit à plus de 300 000 patients en France chaque année, l'analyse du contenu de la base ACT-IP de la SFPC met en évidence que les pharmaciens hospitaliers ont enregistré très peu d'interventions sur cette spécialité.

Conclusion. Ce constat soulève la question plus générale des interventions des pharmaciens hospitaliers vers les médicaments présentant un rapport bénéfice-risque défavorable et de leur enregistrement dans la base ACT-IP. D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question.
© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Benfluorex, Mediator, Sécurité, Hôpital, Pharmacien hospitalier, Intervention pharmaceutique

Introduction

Le Mediator® (benfluorex) a été commercialisé en 1976 puis retiré du marché en raison du risque avéré de valvulopathie en novembre 2009. Beaucoup a été écrit sur le rôle du laboratoire SERVIER et sur les insuffisances des organismes chargés de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché et des organismes de pharmacovigilance [1,2]. Beaucoup a aussi été écrit sur le rôle des médecins et notamment sur les prescriptions hors indication de mise sur le marché. Le lecteur en aura un résumé à travers la lecture de ces deux articles [3,4]. En revanche, rares sont les articles qui traitent du rôle des pharmaciens tant officinaux qu'hospitaliers vis-à-vis des prescriptions de cette spécialité [5]. Différentes raisons peuvent être avancées pour tenter d'expliquer ce constat. La première concerne la réglementation, notamment l'article R4235-33 du Code de la santé publique qui précise « Les pharmaciens doivent éviter tous agissements tendant à nuire aux praticiens mentionnés à l'article R. 4235-31, vis-à-vis de leur clientèle. » La seconde pourrait être qualifiée de culturelle. Elle est une conséquence de la première. Jusqu'à l'affaire Mediator®, il n'était pas dans l'esprit des pharmaciens, et encore moins dans celui de la majorité des médecins, qu'un pharmacien remette en cause une prescription médicale [6–9]. Il existe des exceptions – comme relayer l'information concernant le rapport bénéfice-risque défavorable de la trimétazidine [10] – mais elles étaient rarissimes jusqu'à ces derniers temps. Cette position est bien résumée dans les propos qu'a tenus la présidente du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) lors de son audition par la mission d'enquête du Sénat sur le Mediator® en 2011. À la question « Des ordonnances faites à des personnes ne présentant pas de surpoids ne devaient-elles pas interpeller les pharmaciens ? », la Présidente du CNOP a répondu : « Le pharmacien d'officine ne peut avoir un rôle de contre-expertise par rapport aux agences sanitaires » et a ajouté, « Le médecin est maître de sa prescription et le pharmacien d'officine n'a pas à réaliser une contre-expertise de la visite médicale, d'autant qu'il n'a pas accès au dossier médical du patient » [11]. La troisième concerne l'exercice officinal. En France, à la différence d'autres pays [12–14], il n'existe pas d'outil destiné à recueillir les interventions faites par les pharmaciens officinaux tant auprès des patients qu'à destination des médecins. Aussi, même si des pharmaciens d'officine étaient intervenus auprès des médecins pour faire arrêter le Mediator®, rien ne permet de s'en assurer ni d'en dresser un bilan. En ce qui concerne les pharmaciens hospitaliers, il en est différemment. En effet, le groupe Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique, mandaté par la Société française de pharmacie clinique (SFPC), a élaboré et validé un outil destiné à coder les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et les interventions que peuvent effectuer les pharmaciens au cours de l'analyse et de la validation des prescriptions à l'hôpital [15,16]. Cet outil permet aussi d'enregistrer l'acceptation ou le refus des interventions pharmaceutiques (IP) par les équipes médicales. La diffusion de l'outil a été complétée par la création d'une base de données, ACT-IP, destinée à recueillir et analyser ces IP. Cet outil a été mis en ligne à la fin de l'année 2006 [17]. De nombreux pharmaciens hospitaliers s'en sont emparés pour leurs rapports d'activité et à des fins de publication [18]. Ainsi, de 2007 à 2010, 337 pharmaciens exerçant dans 87 hôpitaux avaient enregistré au moins 10 IP soit un total de 77 219 IP saisies.

Pour ce qui est des établissements de santé, nos recherches ne nous ont pas permis de trouver des travaux traitant de la politique d'inscription au livret thérapeutique et/ou de la dispensation face à des prescriptions « hors-livret » du Mediator® depuis sa commercialisation. Compte-tenu de la rareté des publications sur le rôle des pharmaciens vis-à-vis de cette spécialité, voire de leur quasi-absence, nous nous sommes demandé si la base ACT-IP renfermait des IP sur cette

spécialité. Pour répondre à cette question, nous avons examiné son contenu afin de déterminer le nombre et la nature des IP concernant le Mediator® et enregistrées jusqu'à son retrait du marché.

Matériel et méthode

Nous avons réalisé une extraction des interventions pharmaceutiques concernant cette spécialité à partir des données saisies sur le site ACT-IP de 2007 à 2010.

Résultats

Les détails des interventions enregistrées sont présentés dans le *tableau I*. Il ressort que 14 pharmaciens (4 %) exerçant dans cinq hôpitaux (6 %) ont enregistré un total de 45 IP dont 36 (80 %) réalisées dans un établissement. Pour 42 de ces interventions, le pharmacien avait proposé l'arrêt. À 23 reprises (55 %), le prescripteur a accepté d'arrêter la prescription. Le centre qui a réalisé 36 IP avait mis en place dès 2007 une politique d'intervention systématique sur le Mediator® avec pour objectif de convaincre les médecins de l'arrêter. C'est ce qui explique aussi que des internes en pharmacie de ce centre, informés de cette politique, ont été conduits à faire des interventions de cette nature. Cette politique reposait sur les données publiées par la revue *Prescrire* à partir de 2005 [19,20]. Un exemple d'avis pharmaceutique accompagnant l'intervention pharmaceutique est joint en Annexe A. Les arguments étaient communiqués oralement le plus souvent et systématiquement intégrés dans le dossier du patient.

Discussion

L'objectif de ce travail était de déterminer si le contenu de la base ACT-IP renfermait des interventions sur le Mediator® et dans l'affirmative, d'en préciser la nature. L'analyse du contenu met en lumière que les pharmaciens hospitaliers ont enregistré très peu d'IP sur cette spécialité et que la majorité de celles réalisées (93 %) proposait son arrêt.

Ce travail comporte plusieurs limites. La première est que les données saisies par les pharmaciens exerçant au sein de ces 87 hôpitaux ne peuvent pas, jusqu'à preuve du contraire, être considérées comme représentatives du travail des pharmaciens hospitaliers dans le domaine de l'analyse des prescriptions en général et sur le Mediator® en particulier. La seconde est due au fait qu'il est possible que de nombreuses commissions du médicament et des dispositifs médicaux stériles n'aient jamais inscrit Mediator® au livret thérapeutique ou bien l'avaient retiré. Cependant, l'absence d'inscription au livret thérapeutique ne signifie pas que le Mediator® n'était pas acheté à un grossiste répartiteur pour satisfaire les prescriptions hors livret. À titre d'exemple, nous nous sommes procuré les données de dispensation de Mediator® du second CHU français composé de différents établissements et pos-

Tableau I
Interventions pharmaceutiques relatives au Mediator® enregistrées dans la base ACT-IP.
Pharmacist's interventions related to Mediator® registered in the ACT-IP database.

Hôpital Nombre IP	Nombre et nature des pharmaciens	Problème	Intervention	Devenir
H1 *n* = 5	2 PH	Posologie infra-thérapeutique (*n* = 1) Redondance pharmacologique avec atorvastatine (*n* = 1) Médicament prescrit sans indication justifiée (*n* = 2) Non-conformité aux consensus (*n* = 1)	Adaptation de posologie (*n* = 1) Arrêt (*n* = 4)	A = 5
H2 *n* = 2	1 PH	Non-conformité au livret (*n* = 2)	Arrêt (*n* = 2)	A = 2
H3 *n* = 1	1 PH	Plan de prise non optimal (*n* = 1)	Optimisation des modalités d'administration (*n* = 1)	NR = 1
H4 *n* = 1	1 interne	Non-conformité au livret (*n* = 1)	Substitution/échange (*n* = 1)	NR = 1
H5 *n* = 36	9 4 internes 5 PH	Non-conformité aux consensus (*n* = 1) Médicament prescrit sans indication justifiée (*n* = 29) Effet indésirable (*n* = 2) Médicament prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage (*n* = 1)[a]	Arrêt (*n* = 36)	A = 16 R = 2 NR = 18

IP : intervention pharmaceutique ; PH : praticien hospitalier ; A = accepté ; NR = non renseigné ; R = refusé.

[a] *Cette intervention a été faite dans une unité d'hospitalisation de courte durée en date du 25 août 2010 soit 9 mois après le retrait d'autorisation de mise sur le marché. Le commentaire en texte libre précisait que la patiente était venue avec un sac contenant ses boites de médicaments. Interrogée par le pharmacien, cette patiente a indiqué qu'elle souhaitait poursuivre la prise de ce traitement. Elle a accepté de remettre ses boites de Mediator® au pharmacien après que celui-ci lui ait apporté les explications appropriées.*

sédant plusieurs pharmacies à usage intérieur (PUI) alors que cette spécialité n'a jamais été inscrite au livret thérapeutique. C'est dans une des PUI de ce CHU qu'ont été effectuées les 36 IP rapportées dans la partie « résultats ». De 2006 à 2009, cette PUI n'a commandé aucun comprimé de Mediator®. Sur cette même période, l'ensemble du CHU a dispensé 2460, 2610, 2280 et 1110 comprimés en 2006, 2007, 2008 et 2009 respectivement, soit un total de 8460 comprimés. Ce seul exemple n'autorise pas une généralisation. Il souligne néanmoins qu'il faut effectivement distinguer « non-inscription au livret thérapeutique » de l'absence de dispensation aux patients hospitalisés. C'est la raison qui nous a conduits à ne pas contacter les 87 hôpitaux participant à ACT-IP sur cette période pour savoir si cette spécialité était ou pas inscrite à leur livret thérapeutique. Si nous l'avions fait, les réponses auraient été exposées au risque de biais de mémorisation et de désirabilité sociale [21,22].

Sur la période étudiée, le volume des prescriptions en soins ambulatoires était très important. À titre d'illustration, en France, 303 259 personnes ont été exposées au benfluorex en 2006 [23] et sur la période 2006 à 2009, on dénombrait plus de 10 millions de boîtes remboursées [24]. Avec de tels chiffres, la probabilité que les pharmaciens hospitaliers de tous les établissements de santé français soient confrontés à ce type de prescription était élevée. On peut donc supposer que ceux qui saisissaient leurs IP dans ACT-IP et qui étaient informés des risques graves associés au benfluorex, auraient saisi les IP concernant le Mediator®. Cela n'a pas été le cas puisque sur la période étudiée, on ne retrouve que 45 IP dont 36 faites par les pharmaciens d'un seul hôpital.

L'ensemble de ces éléments nous invite à formuler les commentaires et les interrogations qui suivent :

- rares ont été les hôpitaux où des pharmaciens, saisissant leurs IP dans ACT-IP, sont intervenus pour inviter les médecins à arrêter les prescriptions de Mediator®. Certains ont peut-être tout simplement refusé de le dispenser, mais en l'absence d'étude sur ce sujet, il est impossible de l'affirmer. En milieu hospitalier, le pharmacien peut adopter une position intermédiaire entre la délivrance systématique sans intervention d'un médicament prescrit et le refus de délivrer. Cette position consiste à informer le prescripteur en accompagnant cette information d'éléments probants. Cette position peut être adoptée aussi bien par les pharmaciens hospitaliers que les pharmaciens officinaux. Elle est plus confortable quand on a comme préoccupation de développer une véritable collaboration interprofessionnelle [25] sur le moyen et long terme. Le refus de délivrance est à réserver à la situation de danger immédiat et/ou de probabilité très élevée de survenue d'un effet indésirable et/ou encore de non-respect de la réglementation [26]. Notre constat indique que cette position d'information est à même de porter ses fruits puisqu'en 23 occasions (55 %), le prescripteur a accepté d'arrêter le Mediator®. Nous sommes bien conscients que cet arrêt en milieu hospitalier ne préjuge en rien de ce qui est advenu par la suite en soins ambulatoires ;
- à travers cet exemple du Mediator® et de l'analyse du contenu de la base ACT-IP, on est conduit à s'interroger sur les revues que les pharmaciens lisent régulièrement et sur le temps qu'ils accordent à la lecture. De 2005 à 2009, seule la revue *Prescrire* avait alerté sur les dangers du Mediator®. Auparavant, ce même journal avait exposé à plusieurs reprises l'absence de preuve de l'efficacité clinique du benfluorex, ceci dès 1986 [27–29] ;
- le fait que des médecins, une fois informés par leur pharmacien du rapport bénéfice-risque défavorable d'un médicament, acceptent de l'arrêter doit encourager ces mêmes pharmaciens, qu'ils soient officinaux ou hospitaliers, à intervenir sur les nombreux autres médicaments de ce type [30].

Conclusion

Ces données issues de la base de données ACT-IP attestent du fait que des médecins sont disposés à arrêter un médicament une fois qu'ils sont informés par leur pharmacien de son rapport bénéfice-risque défavorable. Cet exemple est une invitation à systématiser ce type d'intervention en prenant soin d'en informer le patient. Ce type d'action est de nature à restaurer l'indispensable confiance des patients pour les principes actifs dont le rapport bénéfice-risque est favorable. Cette confiance, les professionnels de santé en ont besoin pour faire leur travail. Ce constat soulève la question plus générale des interventions des pharmaciens vers les spécialités pharmaceutiques présentant un rapport bénéfice-risque défavorable. D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Ce travail a bénéficié du soutien de la Société française de pharmacie clinique. Nous remercions le Dr Meunier et le Pr. Locher de nous avoir transmis les données de consommation de Mediator® pour les hospices civils de Lyon.

Annexe A. Avis pharmaceutique communiqué aux médecins pour les inviter à arrêter le Mediator®

Le matériel complémentaire (Avis pharmaceutique communiqué aux médecins pour les inviter à arrêter le Mediator®) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur http://www.sciencedirect.com et doi:10.1016/j.phclin.2013.10.073.

Références

[1] Bensadon AC, Marie E, Morelle A. Enquête sur le MEDIATOR®. Inspection générale des affaires sociales; 2011 [http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000028/0000.pdf. Consulté le 8 janvier 2014].
[2] Mullard A. MEDIATOR® scandal rocks French medical community. Lancet 2011;377:890–2.
[3] Prescrire, Rédaction, L'URCAM, Les praticiens conseils de Bourgogne. URCAM : MEDIATOR® à la loupe. Prescrire 1999;19:66–7.
[4] Ménard D. Dans la prescription du MEDIATOR® : les médecins coupables ou victimes ? Pratiques les cahiers de la médecine utopique;. 2011 [Consultable à l'adresse suivante : http://pratiques.fr/Dans-la-prescription-du-MEDIATOR-R.html. Consulté le 8 janvier 2014].
[5] Mugnier P, Kauffman E, Appriou C, Diverrez K. Pharmaciens et Mediator® : entre marteau et enclume. Prescrire 2011;31(331):388.
[6] Montastruc P. Le rôle anti-iatrogénique du pharmacien. Prescrire 2005;25:867–8.
[7] Laffilhe JF. À quoi sert le pharmacien d'officine ? Prescrire 2005;25:712.
[8] Mavilla S. À quoi sert le pharmacien d'officine ? (suite). Prescrire 2006;26:315.
[9] Loudière A. Le pharmacien est-il un acteur réel de la santé ou un simple exécutant ? Prescrire 2008;28:793.
[10] Bardet JD, Vastarel, Parkinson. Un intermédiaire de santé qui coûte cher; 2008 [http://unintermediairedesantequicoutecher.blogspot.fr/2008/11/pouvoirs-exceptionnels-devoirs.html. Consulté le 8 janvier 2014].
[11] Public sénat. Mission d'information «Evaluation et contrôle des médicaments ». Diffusée le 11/02/2011 (Durée : 149 minutes) [consultable à l'adresse : http://www.publicsenat.fr/vod/seance/mediator-audition-de-francois-rousselot-&-isabelle-adenot/isabelle-adenot,francois-rousselot/68462. Consulté le 8 janvier 2014].
[12] Westerlund LT, Björk HT. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Sweden. Ann Pharmacother 2006;40(6):1162–9.
[13] Herborg H, Sørensen EW, Frøkjaer B. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Denmark. Ann Pharmacother 2007;41(4):681–9.
[14] Hughes CM, Hawwa AF, Scullin C, Anderson C, Bernsten CB, Björnsdóttir I, et al. Provision of pharmaceutical care by community pharmacists: a comparison across Europe. Pharm World Sci 2010;32:472–87.
[15] Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2004;23:141–7.
[16] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006;28:181–8.
[17] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escoffier L, et al. Documentation des interventions pharmaceutiques sur le site Internet de la Société française de pharmacie clinique : finalité, mode d'emploi et perspectives. J Pharm Clin 2007;26:40–4.
[18] Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge C. Évaluation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. Pharm Hosp Clin 2011;46:146–55.
[19] Prescrire, Rédaction. Benfluorex interdit en Espagne. Prescrire 2005;25:589.
[20] Prescrire, Rédaction. Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et troubles neuropsychiatriques. Prescrire 2006;26:427.
[21] Johnson T, Fendrich M. Modeling sources of self-report bias in a survey of drug use epidemiology. Ann Epidemiol 2005;15:381–9.
[22] Thompson ER, Phua FTT. Reliability among senior managers of the Marlowe-Crowne short-form social desirability scale. J Bus Psychol 2005;19:541–54.
[23] Weill A, Païta M, Tuppin P, Piolot M. Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès, Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Rapport du 28/09/2010 adressé à l'Afssaps 2010 [http://www.afssaps.fr/content/download/29424/387817/version/1/file/point-info-MEDIATOR®-Etude_Cnam.pdf. Consulté le 8 janvier 2014].
[24] Benkimoun P. 1320 décès seraient imputables au Mediator, selon deux chercheurs de l'Inserm. LE MONDE du 9 février 2012; 2012 [http://www.lemonde.fr/societe/article/2012/02/09/1320-deces-seraient-imputables-au-mediator-selon-deux-chercheurs-de-l-inserm_1641097_3224.html. Consulté le 8 janvier 2014].
[25] Legault F, Humbert J, Amos S, Hogg W, Ward N, Dahrouge S, et al. Difficulties encountered in collaborative care: logistics trumps desire. J Am Board Fam Med 2012;25:168–76.
[26] Vion D. Ménage à trois : le médecin, l'ordonnance, le pharmacien. Prescrire 2002;22(234):913–6.
[27] Prescrire Rédaction. MEDIATOR®, activité ou non ? Prescrire 1986;6(58):42.
[28] Prescrire Rédaction. Benfluorex antidiabétique ? : MEDIATOR® comprimés. Prescrire 1997;17(173):326–8.
[29] Prescrire Rédaction. Benfluorex pour quoi faire ? MEDIATOR® comprimés. Prescrire 1997;17:807–9.
[30] Prescrire Rédaction. Pour mieux soigner : des médicaments à écarter. Prescrire 2013;352:138–42.

ANNEXE 1 : Avis pharmaceutique communiqué aux médecins pour les inviter à arrêter le Médiator®.

Chère madame (Dr X..), malgré une balance bénéfices-risques nettement défavorable, et bien qu'il soit retiré du marché de plusieurs pays européens le benfluorex (Médiator®) est maintenu sur le marché français. Dans son numéro de janvier 2008, la revue Prescrire s'indigne de la décision française de maintenir sur le marché le benfluorex (Médiator®), dont la balance bénéfices-risques est nettement défavorable. Commercialisé depuis plus de 30 ans dans diverses indications sans efficacité probante, le benfluorex est un amphétaminique dont il partage tous les effets indésirables graves, tels que des hypertensions artérielles pulmonaires, des valvulopathies, et des troubles neuropsychiatriques.

En Espagne, l'autorisation de mise sur le marché du benfluorex a été retirée en 2003. En Italie, la firme n'a pas demandé son renouvellement. En 2007, la balance bénéfices-risques du benfluorex a été réexaminée par l'Agence française du médicament, qui a finalement seulement modifié les informations officielles relatives au médicament, notamment par la mention d'effets indésirables neuropsychiatriques, et une limitation des indications. Le mieux serait de discuter d'un arrêt de ce médicament avec le patient et son médecin traitant en leur expliquant les risques encourus.

Prescrire Rédaction. Benfluorex et retrait d'indication : une demi-mesure lamentable. Rev Prescrire 2008 ; 28 (291) :19.

III.2. Poursuivre avec notre fil conducteur sur cette idée de modélisation en l'illustrant avec le paracétamol, le potassium et le Médiator®.

Revenons maintenant à notre fil conducteur introduit dans la première partie et poursuivi dans la seconde, concernant la modélisation de l'information disponible dans les RCP et la modélisation des problèmes médicamenteux codés selon l'outil de la SFPC. Les figure 7 et 8 ci-dessous représentent les trois questions traitées dans ce travail.

Figure 7 : illustration cartographique -modélisation- des informations extraites des RCP en rapport avec le paracétamol, le potassium et le Médiator.

Information RCP/ Médicament	Posologie	Pharmacocinétique	Indication
Paracétamol	60 mg/kg/jour divisé en 4 prises espacées de 4 à 6 heures		
Potassium Richard® flacon et sachet		Absorption au niveau de l'intestin grêle de 80 à 90 % du K+ ingéré.	
Médiator®			1/ Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. 2/ Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies

Figure 8 : Illustration cartographique -modélisation- des problèmes médicamenteux en rapport avec notre travail sur le paracétamol, le potassium et le Médiator codés selon la classification SFPC.

ACT-IP	Problème Médicamenteux 1	Problème Médicamenteux 2	Problème Médicamenteux 3
Paracétamol	Surdosage posologie supra-thérapeutique		
Potassium injectable		Autre voie plus efficace ou moins couteuse à efficacité équivalente	
Médiator®			Médicament prescrit sans indication justifiée

En conclusion de cette troisième partie, à travers ces trois exemples, nous avons illustré de quelle manière il est possible de faire une autre lecture du contenu de la base ACT-IP©. Il suffit (a) de se demander si les évidences peuvent être source d'un problème pharmacothérapeutique et si oui (b) de confronter, ce contenu avec ces évidences. Nous verrons dans la dernière partie de cette thèse quelles sont les perspectives de recherche offertes par l'étude du contenu de la base ACT-IP©, notamment par ce second mode de lecture. La mise en lumière des absences à partir des évidences justifie les réserves émises

dans la deuxième partie pour ceux qui voudraient regarder le contenu d'ACT-IP© sous un angle essentiellement épidémiologique.
Démontrer que le contenu d'ACT-IP© se caractérise aussi par les IP absentes alors qu'elles auraient dues être présentes confirme que cette base de données ne peut pas se revendiquer comme une épidémiologie des erreurs de prescription. Cette démonstration permet d'affirmer que le contenu d'ACT-IP© reflète tout d'abord les pratiques des pharmaciens hospitaliers en matière d'analyse des prescriptions.

Quatrième partie:

Discussion générale et perspectives.

Quatrième partie : Discussion générale et perspectives.

Cette thèse résulte d'une recherche portant sur le contenu de la base de données ACT-IP®, contenu lui-même structuré par l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la SFPC. Elle avait pour objectifs de préciser les possibilités et conditions d'analyse de ce contenu, de fixer les limites de cette analyse afin d'éviter des interprétations erronées et de conceptualiser les bases de son exploitation à grande échelle.

Dix ans après la création de ces outils, ce travail nous a donné l'occasion de dresser un bilan des actions menées par les pharmaciens hospitaliers français au travers des publications réalisées et de dessiner un certain nombre de perspectives. Cet ensemble est rapporté dans le 8ème et dernier article de notre travail de thèse. Cet article est présenté dans les pages qui suivent. Il met en évidence que les deux outils de la SFPC - la grille de codification des interventions pharmaceutiques et la base ACT-IP© - ont joué un rôle fédérateur dans le milieu des pharmaciens hospitaliers français. L'outil de codification s'avère simple d'emploi en routine clinique [145 Zaugg C 2008]. Cette facilité ainsi que les formations assurées aux quatre coins de la France entre 2006 et 2009, et les ateliers réalisés aux différents congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, ont certainement favorisé son appropriation. De fait, on objective sur le terrain une mise en mouvement des pratiques d'interventions pharmaceutiques qui devrait s'amplifier avec le développement d'outils similaires à destination des pharmaciens d'officine.

Publication n°8:
Mise à disposition de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique: bilan à 10 ans et perspectives.
Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, Allenet B.
Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014 (sous presse).

ARTICLE IN PRESS

Revue

ELSEVIER MASSON

Reçu le :
21 novembre 2013
Accepté le :
18 mai 2014

Mise à disposition de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société française de pharmacie clinique : bilan à 10 ans et perspectives

Provision of the instrument of the French Society of Clinical Pharmacy for the documentation of clinical pharmacists' interventions: 10 years after and perspectives

B. Charpiat[a,*,b,1,2], O. Conort[c,1,2], M. Juste[d,1,2], F.X. Rose[e,1,2], R. Roubille[f,1,2], P. Bedouch[b,g,1,2], B. Allenet[b,g,1,2]

[a] Service pharmacie, hôpital de la Croix-Rousse, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France
[b] Université Grenoble Alpes/CNRS/TIMC-IMAG UMR5525/Themas, 38041 Grenoble, France
[c] Service pharmacie, hôpital Cochin, AP–HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
[d] Centre hospitalier Auban-Moët, 137, rue de l'Hôpital Auban-Moët, 51200 Épernay, France
[e] Service pharmacie, EPSM-Morbihan, 22, rue de l'Hôpital, 56896 Saint-Avé, France
[f] Service pharmacie, centre hospitalier Lucien-Hussel, mont Salomon, BP127, 38209 Vienne cedex 9, France
[g] Pôle pharmacie, CHU de Grenoble, BP217, 38043 Grenoble 09, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

UNCORRECTED PROOF

Introduction

En 2004, le conseil d'administration de la Société française de pharmacie clinique (SFPC – http://www.adiph.org/sfpc/) a mis à la disposition des pharmaciens hospitaliers un outil de codification des interventions pharmaceutiques. Après un rappel historique sur la période qui a précédé cette décision, l'objet de cet article est de dresser un bilan des actions issues de cette mise à disposition et de la création du site ACT-IP© (http://www.actip.sfpc.eu/actip) qui a suivi, de mettre en lumière de quelle manière les professionnels se sont appropriés ces outils puis de présenter une série de perspectives relatives à la pratique clinique.

Méthodes

Une veille documentaire portant sur les revues françaises complétée par une consultation de Pubmed a permis d'identifier les travaux réalisés.

Résultats

Rappel historique

L'analyse et la validation des prescriptions ont été définies réglementairement dès 1991 [1]. Elles donnent lieu à des interventions pharmaceutiques (IP) [2]. Pour des raisons culturelles, politiques et économiques, cette activité est restée longtemps peu développée en France [3] avec pour conséquence un manque de visibilité pour les décideurs. Néanmoins, en s'appuyant sur des travaux conduits à l'étranger [4,5], des équipes de pharmaciens ont décidé d'y investir une partie de leur temps de travail. Ces expériences ont donné lieu à des publications. L'absence de standardisation de la méthode employée dans les travaux publiés pendant près d'une décennie [6–22] rendait impossible l'établissement

* Auteur correspondant.
e-mail : bruno.charpiat@chu-lyon.fr, bruno.charpiat@orange.fr (B. Charpiat).

[1] Pharmacien.

[2] Groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la Société française de pharmacie clinique (http://www.adiph.org/sfpc/groupes.html).

http://dx.doi.org/10.1016/j.phclin.2014.05.004 Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014;xxx:1-10
2211-1042/© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

d'une cartographie des problèmes les plus fréquemment détectés au cours de cette analyse des prescriptions. Ceci constituait donc un obstacle à des propositions d'amélioration visant à sécuriser la prescription médicamenteuse applicables à un échelon national.

Bilan des travaux issus de l'emploi de l'outil de codification

Le groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » s'est vu confier la mission de mettre au point et de valider un outil de codification des IP [23,24]. Celle-ci a été complétée par la création de la base ACT-IP©, destinée à mettre en commun les IP réalisées [25]. Leur emploi à l'échelon local d'un établissement de santé constitue un moyen de réaliser le bilan de cette activité d'analyse de prescription. Diverses équipes ont traduit cette possibilité au travers de publications (nous en avons recensé 31 au cours des dix dernières années [26–55]) mais aussi au travers des communications présentées au cours des congrès de la SFPC de 2008 à 2012[3]. Le *tableau I* présente les caractéristiques de celles qui revêtent un caractère épidémiologique et leurs principaux résultats. Il met en lumière la fréquence élevée des interventions quel que soit le type d'établissement de santé. Ces travaux s'ajoutent à l'important corpus des publications de nos confrères étrangers sur le sujet [56–60].

Discussion

Perspectives : s'appuyer sur la recherche en pratiques professionnelles pour faire évoluer la profession au plan culturel et méthodologique

Dix ans plus tard, le travail en est encore à ses débuts. Divers chantiers sont à poursuivre et d'autres sont à ouvrir.

Exploiter le contenu de la base ACT-IP©

Le premier d'entre eux est de poursuivre l'analyse du contenu de la base ACT-IP©, qui compte maintenant plus de 180 000 IP. Cette base permet aux pharmaciens hospitaliers de codifier, enregistrer et analyser les IP qu'ils réalisent auprès des médecins lors de leur activité d'analyse de prescription selon l'outil de codification. Au 4 décembre 2013, 1174 pharmaciens (58,7 % praticiens, 36,3 % internes et 5,0 % étudiants) exerçant dans 450 établissements [CHU (40,0 %), CH (32,4 %), hôpitaux locaux (7,1 %), CHS (3,3 %), clinique (0,7 %), HIA (0,2 %), autres (16,2 %)] étaient inscrits sur ACT-IP© [61].

[3] Nous avons répertorié 11 communications au congrès SFPC Saint-Malo février 2008, 11 communications au congrès SFPC Lyon octobre 2010 et 20 communications au congrès SFPC Bordeaux février 2012 (liste du titre des abstracts disponible par simple demande auprès du premier auteur).

Le champ d'investigation est illimité. Cette recherche peut porter sur un médicament ou une classe de médicaments, un groupe de patients, une tranche d'âge, une spécialité médicale et la combinaison de tous ces ensembles. Des priorités ont été définies à partir des résultats d'un premier travail [34] :

- ouvrir le groupe à des collaborations avec des pharmaciens intéressés par la thématique des psychotropes et des inhibiteurs de la pompe à protons en raison du mésusage très important de ces deux groupes de médicaments ;
- s'engager dans les investigations sur le paracétamol [47].

Par ailleurs, la nouvelle version d'ACT-IP© (ACT-IP© V2 – http://www.actip.sfpc.eu/actip) présente de nouvelles fonctionnalités notamment en ce qui concerne les informations à collecter mais aussi le traitement automatique des données. Nous faisons le pari que ces éléments encourageront de nouvelles équipes à engager des recherches notamment dans le domaine de l'analyse des pratiques professionnelles autour de la prescription.

Évaluer les pratiques d'analyse de prescription

Le second chantier est suggéré par l'article de Morice et al. qui pose la question suivante : « Lorsque plusieurs pharmaciens analysent les mêmes ordonnances, repèrent-ils les mêmes problèmes et produisent-ils sensiblement les mêmes IP ? » [46]. Il s'agit donc de l'évaluation des pratiques professionnelles. D'une manière générale, l'étude de la performance du pharmacien souffre d'un déficit de recherche [62]. Rares sont les études de la performance du pharmacien dans le cadre de l'analyse des prescriptions. La plupart, étrangères, concernent l'exercice officinal à l'exception d'une seule [62–66]. Une d'entre elle a mis en évidence que la fréquence d'intervention pouvait varier d'un facteur un à dix d'un pharmacien à l'autre [64]. En France, deux publications ont abordé cette question par le biais de comparaison de la performance d'internes en pharmacie avant et après la mise en place d'un programme de formation dédié à cette activité [17,32]. D'une manière générale, le contenu de la base ACT-IP© est le reflet de ce que les pharmaciens hospitaliers produisent en matière d'IP. De récents travaux montrent que son contenu peut être exploité pour mettre en lumière des domaines dans lesquels leurs interventions font défaut. C'est le cas par exemple pour trois médicaments pour lesquels l'information est ou était disponible. La connaissance de cette information rend ou rendait évidente la nécessité d'intervenir. Il s'agit de l'adaptation de posologie du paracétamol chez les adultes pesant moins de 50 kg [67], l'arrêt du benfluorex[4] [68], et la promotion du relai de la voie injectable par la voie orale pour le potassium [69]. D'autres recherches sont nécessaires pour identifier les variables explicatives à ces déficits d'interventions et ainsi y remédier. Q2

[4] MEDIATOR ND.

UNCORRECTED PROOF

Tableau I

Caractéristiques et principaux résultats des études ayant pour objectif de déterminer notamment la fréquence et la nature des problèmes détectés et des interventions pharmaceutiques réalisées codées selon l'outil de codification de la Société française de pharmacie clinique (SFPC).

Characteristics and main results of studies aimed at determining especially the frequency and the nature of pharmacist's interventions coded according the instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions of the French society of clinical pharmacy (SFPC).

Auteur (année) [référence]	Type établissement de santé/ service	Durée de l'étude	Nombre de prescriptions (P) ou de lignes de prescriptions (LP) ou de patients (PA)	Nombre d'IP	Pourcentage d'acceptation	Problème le plus fréquemment détecté	Intervention la plus fréquemment réalisée	Médicament ou classe ATC objet du plus grand nombre d'IP
Gaillard et al. (2006) [27]	Armées	3 mois	2839 LP	182 (6,4 %)	83 %	Non-conformité aux recommandations et contre-indication (56 %)	Substitution échange (50 %)	Système cardiovasculaire (27,5 %)
Armoiry et al. (2006) [28]	CHU avant/après informatisation	Avant : 5,6 ans Après : 1 an	Avant : 7036 Après : 2549	Avant : 784 (11 %) Après : 8–9 (32 %)	DA	Avant : voie et/ou administration inappropriée (24,9 %) Après : voie et/ou administration inappropriée (45,2 %)	Avant : choix de la voie d'administration (22,7 %) Après : choix de la voie d'administration (37,8 %)	DA
Demange (2007) [29]	CHG chirurgie et médecine	4 mois	820 P	98 (12 %)	74,5 %	Médicament non indiqué (28,6 %)	Arrêt (45 %)	Sang/organes hématopoïétiques (28,6 %)
Cabelguenne et al. (2007) [30]	Prisons	1 an	2799 P	DA	51,7 %	Non-conformité aux recommandations et contre-indication (30 %)	Arrêt (37 %)	DA
Benoit et al. (2007) [31]	CHG	10 mois	DA	3186	76 %	Monitorage à suivre (19 %)	Adaptation de posologie (29 %)	Médicaments anti-infectieux (32,5 %)
Bedouch et al. (2008) [34]	Multicentrique CHG + CHU	9 mois	38 626 P	5455 (14,1 %)	73,4 %	Non-conformité aux recommandations et contre-indication (21,3 %)	Adaptation de posologie (23,8 %)	Système nerveux (25,9 %) Paracétamol (5 %)
Coursier et Bontemps 2009 [36]	CHG	16 mois	8623 P	1000 (12 %)	DA	Voies et/ou administrations inappropriées (27 %)	Arrêt (24 %)	DA
Bedouch et al. (2009) [39]	CHU	18 mois	29 016 P	2669 (9 %)	DA	Non-conformité aux recommandations et contre-indication (29,5 %)	DA	Système cardiovasculaire (22,2 %) Paracétamol (3,2 %)
Arques-Armoiry et al. (2010) [40]	Multicentrique CHU	1 an	70 849 P	7073 (10 %)	53,6 %	Surdosage (23,2 %)	Adaptation de posologie (27,8 %)	Système nerveux (22,9 %)

Tableau I (*Suite*)

Auteur (année) [référence]	Type établissement de santé/ service	Durée de l'étude	Nombre de prescriptions (P) ou de lignes de prescriptions (LP) ou de patients (PA)	Nombre d'IP	Pourcentage d'acceptation	Problème le plus fréquemment détecté	Intervention la plus fréquemment réalisée	Médicament ou classe ATC objet du plus grand nombre d'IP
Bedouch et al. (2012) [42]	CHU	DA	2862 P	448 (15,7 %)	79,2 %	Non-conformité aux recommandations et contre-indication (21,9 %)	Substitution échange (36 %)	DA
Belaiche et al. (2012) [43]	CHU néphrologie	15 mois	42 PA vus dans le cadre de 350 consultations	263	DA	Indication non traitée (30 %)	Adaptation de posologie (42 %)	Système cardiovasculaire (33,1 %)
Belaiche et al. (2012) [44]	CHU néphrologie	6 mois	93 PA	142	82,6 %	Indication non traitée (31,7 %)	Ajout (33,8 %)	Système cardiovasculaire (33,3 %)
Tanguy-Goarin et Mugnier (2011) [45]	Oncologie hématologie CHU	6 mois	DA	188	93,6 %	Non-conformité aux recommandations et contre-indication (37 %)	Substitution échange (41,5 %)	Paracétamol (9,6 %)
Charpiat et al. (2012) [47]	CHU	4,5 ans	44 404 P	480 (1 %)	56 %	Surdosage dû à une seule spécialité prescrite (n = 420)	Adaptation de posologie	Paracétamol
Chabia et al. (2012) [48]	Militaire	2 mois	717 P	207 (29 %)	86,8 %	Non-conformité au livret thérapeutique (60 %)	Substitution (60 %)	DA
Charpiat et al. (2012) [49]	Chirurgie CHU	4 ans	7005 P	1975 (28 %)	47 %	Méthode d'administration non appropriée (26 %)	Modification du mode d'administration (25 %)	Paracétamol (5,8 %)
Al-Hajje et al. (2012) [50]	CHU Liban	6 mois	572 PA	90 (15,7 %)	96 %	Interactions médicamenteuses (37 %)	Adaptation de posologie (38 %)	Système cardiovasculaire (44 %)
Prot-Labarthe et al. (2013) [52]	Multicentrique quatre CHU pédiatriques francophones	6 mois	270 PA	996 (NA)	98 %	Méthode d'administration non appropriée (29 %)	Optimisation des modalités d'administration (31 %)	Médicaments anti-infectieux (23 %)
Raimbault-Chupin et al. (2013) [54]	Gériatrie CHU	6 mois	311 PA	241 (NA)	90 %	Indication non traitée (24,1 %)	Ajout (25,3 %)	Système digestif et métabolisme (25,3 %)

DA : donnée absente ; NA : non applicable.

UNCORRECTED PROOF

Développer et appliquer aux stages professionnalisants des stratégies pédagogiques à l'intention des étudiants et des internes

Cela nous amène au troisième chantier pour lequel la France se caractérise par un retard considérable comparativement à l'Amérique du nord et à d'autres pays européens : il s'agit des stratégies pédagogiques et de leur évaluation appliquées à la formation des étudiants et des internes au cours de leurs stages professionnalisants, et de leur capacité à faire le lien avec l'enseignement dispensé à la faculté [70–72]. Imaginons qu'ils aient reçu des enseignements spécifiques à la détection des erreurs de prescription d'une manière générale [73], au repérage des interactions médicamenteuses [74] ou encore au signalement des effets indésirables [75]. L'outil de codification des IP leur offre la possibilité de dresser une cartographie des IP qu'ils réalisent. Son intégration dans les programmes d'évaluation des pratiques professionnelles conduits par les praticiens leur permettrait d'identifier les domaines d'intervention pour lesquels ils ne sont pas encore ou pas assez préparés [55]. L'utiliser comme support au sein d'un programme pédagogique permettrait aux facultés de pharmacie de vérifier et garantir une partie des savoir-faire et des compétences acquis par les étudiants lorsqu'ils achèvent leurs études. En effet, la diversité des IP réalisées par les étudiants et les internes peut être regardée comme résultant de la combinaison de leurs savoirs et de leur compétence à employer les outils documentaires. Nos confrères étrangers ont déjà réalisé une myriade de travaux à ce sujet (voir par exemple la référence [76] concernant les interactions médicamenteuses). Girollet et al., en réalisant une étude nationale visant à connaître les activités réalisées et le ressenti des étudiants concernant les stages programmés au cours des études de pharmacie, ont récemment mis en évidence les bonnes raisons et l'urgence de passer à l'action : le fait que 53 % des étudiants en stage hospitalier ont déclaré ne pas s'être familiarisé avec la prescription des médicaments ; 74 % n'ont pas participé à la dispensation des médicaments [77]. Ceci est d'autant plus vrai qu'une étude récente démontre que les futurs diplômés des facultés de pharmacie aspirent à d'avantage s'investir dans le soin pharmaceutique [78]. Idéalement, on devrait observer dans les mois à venir que les facultés inscrivent cette thématique dans leurs priorités, ceci en étroite collaboration avec les étudiants et les praticiens – officinaux et hospitaliers – qui encadrent et forment les étudiants en situation concrète de soin.

Transposer l'outil de codification à l'exercice officinal

Le dernier chantier, le plus désertique comparativement à nos voisins européens, concerne celui de l'étude des interventions pharmaceutiques réalisées à l'officine. En effet, on compte à ce jour une seule publication dans ce domaine [79]. Le groupe « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » a apporté une aide méthodologique à un groupe de confrères officinaux pour l'élaboration d'un outil de codification des IP faites à l'officine.

Lever les obstacles pour que d'ici 3 à 5 ans la révolution culturelle actuellement en cours trouve sa pleine application

Des confrères nous donnent des pistes pour passer de l'analyse d'ordonnances à une intégration plus large du pharmacien dans la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse du patient, qu'il soit hospitalisé ou ambulatoire [41,43,45,54,80–86]. Il s'agit maintenant d'assurer la transition de « l'analyse de prescription » à un service pharmaceutique global assemblant « conciliation médicamenteuse, détection et signalement des effets indésirables, interventions pharmaceutiques, plan de soin médicamenteux et communication ville-hôpital ». Encore faut-il identifier les barrières à une telle transition et lever les obstacles évoqués au fil des années : prescriptions n'arrivant pas à la pharmacie, puis priorité donnée à la robotisation et à l'informatisation requérant un volume important de travail. Peut-être faut-il aussi évoquer un manque de confiance ? C'est ce que donne à penser une étude réalisée dont l'un des objectifs était de connaître le ressenti qu'éprouvent les pharmaciens hospitaliers quant à la gestion des interactions médicamenteuses dans le cadre de l'analyse des prescriptions médicamenteuses [87]. Si un tel manque de confiance était confirmé, il faudrait en identifier les raisons. Faut-il en attribuer l'origine à un enseignement académique trop déconnecté des réalités et des préoccupations des patients et qui prépare de manière insatisfaisante les professionnels de santé en devenir ou encore à l'éloignement des praticiens hospitaliers de l'université et la non-implication des universitaires dans l'évaluation des pratiques professionnelles ? Faut-il en chercher la cause dans des programmes de stages pas assez professionnalisants ? Ou bien encore à une combinaison de tout cela [88,89] ? Afin de répondre à ces questions, des travaux sont nécessaires pour déterminer de quelle manière enseignements et stages devraient évoluer pour satisfaire aux besoins des patients et aux attentes de la société. Là encore, une véritable recherche apparaît indispensable [90].

Pour arriver à lever ces obstacles, il faudra aussi réfléchir à comment se délester des missions qui ne sont pas pharmaceutiques par essence. En revenant au contexte hospitalier actuel, on peut se poser la question suivante : faut-il qu'un pharmacien analyse toutes les prescriptions tous les jours ? Il n'aura échappé à personne que la France traverse une crise sans précédent. Dans un contexte où l'argent se raréfie, paradoxalement avec l'informatisation de la prescription, les pharmaciens voient le volume de travail qu'ils doivent

UNCORRECTED PROOF

accomplir augmenter de manière considérable. Dans un tel contexte, la question qui devient prégnante est la suivante : comment concilier augmentation du volume de travail avec des moyens contraints ? En réalité, répondre à cette question est peut être bien moins compliqué qu'il n'y paraît surtout si l'on prend soin de lire les résultats des réflexions menées par des confrères dans d'autres pays. La lecture des quelques travaux français [31,91] et des réflexions conduites par nos confrères britanniques et belges nous donne une autre piste à suivre : conduire des travaux de recherche et s'en servir ensuite pour faire évoluer la réglementation [92,93]. Nous aurions peut-être intérêt à préciser la contribution à la qualité des soins de toutes les missions qui nous sont confiées par la réglementation. Sont-elles du ressort du pharmacien si l'on s'en réfère à son cursus de formation ou bien ne pourraient-elles pas être déléguées à d'autres personnes ? Des travaux états-uniens ont montré que l'augmentation du niveau de pratique et de responsabilité des techniciens en pharmacie (l'équivalent de nos préparateurs) favorise l'augmentation du niveau de pratique des pharmaciens [94,95]. Un inventaire et un tri de ces missions s'imposent. Des confrères nous donnent d'autres pistes. Par exemple, Caruba et al. ont montré dans les sept services médicaux d'un hôpital CHU que 51 % des erreurs de prescriptions surviennent au cours du premier jour d'hospitalisation [91]. Cette information est certainement très utile à ceux qui vont se lancer dans l'analyse de prescription mais qui n'ont pas les moyens de tout faire et qui se demandent par où commencer. Franklin et al. proposent un nouveau modèle de pratique pharmaceutique qui, tout en abandonnant l'analyse quotidienne de toutes les prescriptions à l'hôpital, permettrait de mieux cerner la prise en charge thérapeutique du patient [96]. Il serait intéressant de déterminer si ce modèle est applicable au contexte français. Enfin, plusieurs revues de la littérature montrent de quelle manière le bon usage des médicaments requiert la combinaison de plusieurs stratégies de communication [97–100]. Pour surmonter ces obstacles, nous devons aussi préalablement prendre conscience du désordre qu'engendre la pléthore d'organisations qui caractérise le paysage social de la pharmacie française, qui en fait son tendon d'Achille et décider d'y mettre un peu d'ordre afin de donner plus de poids aux actions à mener [101].

Coordonner au mieux enseignements théoriques et applications pratiques au cours de la formation initiale

Lever les obstacles passe aussi par l'élaboration d'un parcours pédagogique qui planifierait les savoirs, les savoir-faire, les habiletés et les compétences à progressivement acquérir tout au long des études [102]. Les nombreux articles publiés dans des revues telles que *l'American Journal of Pharmaceutical Education*, *Pharmacotherapy* ou bien encore *l'International Journal of Pharmacy Practice* nous donnent des pistes. Encore faut-il prendre le temps de lire ces articles pour alimenter notre réflexion. Nous pourrions ainsi examiner avec attention les recommandations formulées par l'Accreditation Council for Pharmacy Education et par l'American College of Clinical Pharmacy. Celles-ci incitent sans réserve à consacrer au moins 25 % du temps des études aux stages professionnalisants et à développer l'immersion des étudiants stagiaires au plus près du soin du patient ainsi qu'à la prise de responsabilité. Elles invitent notamment les pharmaciens précepteurs qui supervisent ces étudiants à s'assurer que leur charge de travail hospitalier ne nuit pas à leur encadrement de ces derniers et à proposer à ces mêmes étudiants d'analyser de manière critique les actions conduites par le précepteur quand il prend en charge les patients les plus complexes [103]. Ces recommandations sont l'aboutissement de nombreuses années de recherche sur ce sujet. Demandons-nous si tout ou partie de celles-ci ne pourrait pas s'appliquer aux étudiants en pharmacie français.

Procéder à l'inventaire des outils documentaires en langue française actuellement disponibles et analyser leurs forces et leurs faiblesses

La quantité d'informations que les professionnels de la santé doivent maîtriser quotidiennement est énorme [104] au sein d'un environnement dans lequel les technologies de l'information prennent une place considérable [105]. Notre profession doit prendre conscience des forces mais aussi des insuffisances des centres d'information pharmaceutique et des outils documentaires en langue française actuellement disponibles. Peut-être gagnerions-nous à nous organiser pour améliorer cette situation en travaillant à la constitution de nos propres outils en prenant appui sur les analyses déjà publiées [106–117].

Conclusion

Au cours des 10 dernières années, la SFPC a été en mesure de mettre à la disposition des pharmaciens hospitaliers un outil de codification des interventions pharmaceutiques. La revue des données publiées montre que les praticiens hospitaliers s'en sont emparés. Certaines de ces équipes ont par la suite illustré de quelle manière le développement de l'analyse des prescriptions conduite au sein de l'unité de soins a permis d'étendre le domaine d'intervention du pharmacien à la conciliation médicamenteuse, le conseil au patient sortant et la communication ville-hôpital. Il convient maintenant d'œuvrer au développement de programmes de recherche visant à mesurer l'appropriation de ces nouvelles pratiques par l'ensemble les pharmaciens.

UNCORRECTED PROOF

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] 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. JO du 11 octobre 1991.
[2] Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, 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;57:513–21.
[3] Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial. Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Paris: Masson; 1999.
[4] Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A, Daneshmend TK, Garner ST. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. BMJ 1990;300:986–90.
[5] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999;282:267–70.
[6] Zamparutti P, Le Duff M. Évaluation de la fréquence et de la nature des interventions pharmaceutiques effectuées depuis la pharmacie de l'hôpital comparativement à celles effectuées dans une unité de soins. Pharm Hosp 1995;30:31–3.
[7] Maugin D, Josse AM, Stam B, Chapaux B. Les avis pharmaceutiques au centre hospitalier général de Saint-Nazaire. Pharm Hosp Fr 1995;114:229–32.
[8] Zamparutti P, Nicolle I, Polard E, Le Duff M. Analyse de prescription : résultats obtenus dans un service de gériatrie. Pharm Hosp Fr 1997;119:12–6.
[9] Chedru V, Juste M. Évaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. J Pharm Clin 1997;16:254–8.
[10] Dumortier G, Van Nieuwenhuyse V, Zerrouk A, Chebili S, Glikman J, Degrassat K. Démarche qualité dans le circuit du médicament grâce à l'analyse pharmaceutique des ordonnances dans un établissement de soins psychiatriques. Encephale 1999;25:323–8.
[11] Brudieu E, Grain F, Bosson JL, Bontemps H, Guimier C, Sang B, et al. Analyse pharmaceutique dans le cadre de la prescription informatisée. J Pharm Clin 1999;18:227–32.
[12] Martinez S, Guimier C, Chauvelot F, Grain F, Mingat J, Calop J. Étude des bonnes pratiques de prescription aux urgences médicales. J Pharm Clin 2000;19:26–30.
[13] Tissot E, Henon T, Cornette C, Jacquet M. Prescription incomplète : erreur de médication potentielle. Presse Med 1999;28:625–8.
[14] Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barhjoux 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.
[15] Poirot-Lutrin F, Mathieu O, Roch-Toreilles I, Allaz JL, Rambourg P. Mise en place et évaluation d'avis pharmaceutiques dans la prise en charge thérapeutique du patient hospitalisé. Pharm Hosp Fr 2002;133:4–13.
[16] Dumont-Perlade C, Lefort I, Frimat B, Carpentier C, Biet R. Non-conformité de prescriptions et interventions pharmaceutiques dans le cadre d'une dispensation journalière individuelle nominative. J Pharm Clin 2002;21:56–63.
[17] 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.
[18] Beuzit K, Arnaud A, Remblier C, Haas M, Perault MC. Analyse des prescriptions en institution gériatrique. J Pharm Clin 2003;22:18–22.
[19] Pourrat X, Antier D, Doucet O, Duchalais A, Lemarié E, Mesny J, et al. Identification et analyse des erreurs de prescription, de préparation et d'administration en réanimation, médecine et chirurgie au CHU de Tours. Presse Med 2003;32:876–82.
[20] Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Bilan de cinq années d'analyses et de validations pharmaceutiques des prescriptions. Presse Med 2005;34:990–6.
[21] Kausch C, Tan Sean P, Boelle PY, 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.
[22] Estellat C, Colombet I, Vautier S, Huault-Quentel J, Durieux P, Sabatier B. Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context. Int J Qual Health Care 2007;19:317–25.
[23] Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2004;23:141–7.
[24] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006;28:181–8.
[25] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escoffier L, et al. Documentation des interventions pharmaceutiques sur le site Internet de la Société française de pharmacie clinique : finalité, mode d'emploi et perspectives. J Pharm Clin 2007;26:40–4.
[26] Roubille R, Charpiat B, Escoffier L, Bedouch P, Juste M, Rose FX, et al. Potentiel d'étude de la base ACT-IP© : illustration avec les interactions médicamenteuses. J Pharm Clin 2007;26:261–6.
[27] Gaillard K, Bohand X, Beranger C, Boulliat C, Guevel C. Évaluation des interventions pharmaceutiques à l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne dans le cadre d'une dispensation journalière individuelle et nominative. J Pharm Clin 2006;25:39–47.
[28] Armoiry X, Lassiaz C, Jurus V, Charpiat B. Activité d'analyses pharmaceutiques des ordonnances : comparaison avant et après informatisation de la prescription au sein d'un service de chirurgie. Tech Hosp 2006;696:29–36.
[29] Demange C. Analyse pharmaceutique des prescriptions en unité de soins à l'aide de la fiche d'intervention de la Société française de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2007;26:45–52.
[30] Cabelguenne D, Sourty A, Meunier F, Beaupere P, Bert A, Pittel-Buttez MA. Comment concilier pharmacie clinique et évaluation des pratiques professionnelles : exemple de la démarche des équipes médicales et pharmaceutique des prisons de Lyon. J Pharm Clin 2007;26:158–65.
[31] Benoit P, Mangerel K, Garreau I, Vonna P, Juste M. Évaluation des moyens mis en œuvre et acceptation d'une présence pharmaceutique dans les services de soins. J Pharm Clin 2007;26:83–90.
[32] Planus C, Charpiat B, Calop N, Allenet B. Effects of training program on the practice of hospital pharmacy residents in the field of prescription analysis. Pharm Educ 2007;7:1009–115.
[33] Coursier S, Bontemps H, Brantus JF, Allenet B. Impact économique des interventions pharmaceutiques : quelle problématique ? Illustration dans un service de rhumatologie. J Pharm Belg 2008;63:103–9.

UNCORRECTED PROOF

[34] Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother 2008;42:1095–103.

[35] Zaugg C, Marty S, Beney J. SFPC ou PCNE : quel outil pour codifier nos interventions ? Lucerne: Congrès GSASA, novembre 20–21; 2008, site Internet : http://www1.ichv.ch/downloads/Publications/GSASA_SFPC_ou_PCNE_CZ.pdf (accès en date du 16/03/2014).

[36] Coursier S, Bontemps H. Quantification des activités de pharmacie clinique : utilisation au quotidien de l'outil proposé par la Société française de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2009;28:207–11.

[37] Rose FX, Escofier L, Conort O, Charpiat B, Roubille R, Juste M, et al. Étude multicentrique de l'impact économique des interventions pharmaceutiques. Gestions Hosp 2009;490:549–54.

[38] Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu E, Foroni L, 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 Fr 2009;67:3–15.

[39] Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson JL, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. J Clin Pharm Ther 2009;34:187–95.

[40] Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, et al. Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un CHU. Rev Med Interne 2010;31:804–11.

[41] Rhalimi M, Mangerel K, Armand-Branger S. Les activités de pharmacie clinique : point de vue de pharmaciens évoluant dans un établissement gériatrique. J Pharm Clin 2011;30:175–87.

[42] Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarere J, Foroni L, Calop J, et al. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. J Eval Clin Pract 2012;18:911–8.

[43] Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. J Nephrol 2012;25:782–8.

[44] Belaiche S, Romanet T, Bell R, Calop J, Allenet B, Zaoui P. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. J Nephrol 2012;25:558–65.

[45] Tanguy-Goarin C, Mugnier N. L'activité de pharmacie clinique en hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie améliore significativement l'efficacité des actions pharmaceutiques et la prévention des problèmes pharmacothérapeutiques. Pharm Hosp 2011;46:4–12.

[46] Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge C. Évaluation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. Pharm Hosp Clin 2011;46:e33–48.

[47] Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. Ann Pharm Fr 2012;70:213–8.

[48] Chabia Y, Galveza O, Granetb JP, Mattonc T, Merlina C, Rey P. Évaluations de la qualité rédactionnelle des prescriptions médicamenteuses et des interventions pharmaceutiques à l'HIA Legouest à Metz. Med Armees 2012;40:281–8.

[49] Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale JP, Ducerf C, et al. Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study. Acta Anaesthesiol Scand 2012;56:1047–51.

[50] Al-Hajje AH, Atoui F, Awada S, Rachidi S, Zein S, Salameh F Drug-related problems identified by clinical pharmacist's stu dents and pharmacist's interventions. Ann Pharm F 2012;70:169–76.

[51] Dizet S, Varnier V. Analyse pharmaceutique des ordonnances adaptation de la pratique à la prise en charge thérapeutique d patient. Actual Pharm 2013;52:30–3.

[52] Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussières JI Brion F, et al. Pediatric drug-related problems : a multicenter stud in four French-speaking countries. Int J Clin Pharm 2013;35:251–9

[53] Feldman D, Moal F, Rondeau F, Vidal F, Lepelletier A, Navas D et al. Analyse pharmaceutique des prescriptions : une forma tion régionale par échanges d'expériences. Pharm Hosp Cli 2013;48:157–74.

[54] Raimbault-Chupin M, Spiesser-Robelet L, Guir V, Annweiler C Beauchet O, Clerc MA, et al. Drug-related problems and phar macist interventions in a geriatric unit employing electroni prescribing. Int J Clin Pharm 2013;35:847–53.

[55] Bourne C, Périchou J, Brutel A, Laleuf A, Bergheau F. Commer améliorer nos pratiques de validation d'ordonnance ? Le staff EP pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin 2014. Corrected Proo Available online 26 February 2014. Site Internet http:/ www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104214000113 (accès en date du 16/03/2014).

[56] Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staf ing, and adverse drug reactions in United States hospitals Pharmacotherapy 2006;26:735–47.

[57] Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical phar macists and inpatient medical care: a systematic review. Arc Intern Med 2006;166:955–64.

[58] Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staf ing, and hospital mortality rates. Pharmacotherapy 2007;27 481–93.

[59] Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medica tion review. Br J Clin Pharmacol 2014;77:102–15.

[60] Schafheutle EI, Seston EM, Hassell K. Factors influencing phar macist performance: a review of the peer-reviewed literature Health Policy 2011;102:178–92.

[61] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Rose FX, Juste M, Conor O, et al. Nouvelle version du site Internet de l Société française de pharmacie clinique pour l'analyse de interventions pharmaceutiques : ACT-IP© version 2. Grenoble: XV Congrès de Société française de pharmacie clinique 2014, site Internet : http://sfpc.eu/fr/component/jumi/Resumes_congres_2014.html (accès en date du 05/03/2014).

[62] Krska J, Avery AJ, Community Pharmacy Medicines Management Project Evaluation Team. Evaluation of medicatio reviews conducted by community pharmacists: a quantitativ analysis of documented issues and recommendations. Br J Cli Pharmacol 2008;65:386–96.

[63] LaFleur J, Larson BS, Gunning KM, Stoddard GJ, Madden C Oderda L, et al. Agreement between pharmacists fo problem identification: an initial quality measurement o cognitive services. Ann Pharmacother 2009;43:1173–80.

[64] Haavik S, Horn AM, Mellbye KS, Kjønniksen I, Granås AG. [Prescription errors: dimension and measures]. Tidsskr Nor Laegeforen 2006;126(3):296–8 [Norwegian. Cité par Mandt I, Horn AM Ekedahl A, Granas AG. Community pharmacists' prescriptio intervention practices: exploring variations in practice in Norwegian pharmacies. Res Social Adm Pharm 2010;6:6–17].

[65] Laaksonen R, Duggan C, Bates I. Performance of communit pharmacists in providing clinical medication reviews. An Pharmacother 2010;44:1181–90.

[66] Beex-Oosterhuis MM, de Vogel EM, van der Sijs H, Dieleman HG, van den Bemt PM. Detection and correct handling of prescribing errors in Dutch hospital pharmacies using test patients. Int J Clin Pharm 2013;35:1188–202.

[67] Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, et al. Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals. Ann Pharm Fr 2013;71:410–7.

[68] Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, et al. Mediator® : analyse du contenu de la base ACT-IP© de la Société française de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin 2014. Corrected proof, Available online 31 January 2014; site Internet : http://www.sciencedirect.com/science/journal/aip/22111042. (Accès en date du 05/03/2014).

[69] Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, et al. Pharmacists' interventions on intravenous to oral conversion for potassium. Int J Clin Pharm 2014. site Internet : http://link.springer.com/article/10.1007/s11096-014-9916-y. (Accès en date du 16/03/2014).

[70] Charpiat B, Maire P, Roy M. Dix années d'AHU. Quelques réflexions hospitalières. Où en sommes-nous de la 5e année hospitalo-universitaire ? Lyon Pharm 1995;46:275–9.

[71] Planus C, Charpiat B, Allenet B, Calop J. Référentiels pédagogiques en pharmacie et impact sur les pratiques professionnelles : revue de la littérature française. J Pharm Clin 2008;27:113–9.

[72] Charpiat B. De la pharmacovigilance au quotidien à la formation des étudiants. Rev Prescrire 2009;29:712–3.

[73] Peeters MJ, Kamm GL, Beltyukova SA. A computer-based module for prescribing error instructions. Am J Pharm Educ 2009;73:101.

[74] Trujillo J. A drug interactions elective course. Am J Pharm Educ 2009;73:72.

[75] Christensen ST, Søndergaard B, Honoré PH, Bjerrum OJ. Pharmacy student driven detection of adverse drug reactions in the community pharmacy setting. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:399–404.

[76] Saverno KR, Malone DC, Kurowsky J. Pharmacy students' ability to identify potential drug-drug interactions. Am J Pharm Educ 2009;73:27.

[77] Girollet T, Beltier M, Catala O, Vinciguerra C, Charpiat B. Activités réalisées et ressenti des étudiants concernant les stages programmés au cours des études de pharmacie en France. Ann Pharm Fr 2013;71:164–73.

[78] Perraudin C, Brion F, Bourdon O, Pelletier-Fleury N. The future of pharmaceutical care in France: a survey of final-year pharmacy students'opinions. BMC Clin Pharmacol 2011;11:6.

[79] Lefèvre T. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie. J Pharm Clin 2011;30: 155–8.

[80] Allenet B, Baudrant-Boga M, Bedouch P, Calop J, Foroni L. Le pharmacien a-t-il une place au sein de l'unité de soins ? Expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. Med Mal Metabol 2009;3:442–7.

[81] Dufay E, Baum T, Doerper S, Conrard E, Dony A, Piney D, et al. Conciliation des traitements médicamenteux : détecter, intercepter et corriger les erreurs médicamenteuses à l'admission des patients hospitalisés. Risques & qualité en milieu de soins 2011;2:130–8.

[82] Pourrat X, Corneau H, Floch S, Kuzzay MP, Favard L, Rosset P, et al. Communication between community and hospital pharmacists: impact on medication reconciliation at admission. Int J Clin Pharm 2013;35:656–63.

[83] Pérennes M, Carde A, Nicolas X, Dolz M, Bihannic R, Grimont P, et al. Conciliation médicamenteuse : une expérience innovante dans un service de médecine interne pour diminuer les erreurs d'anamnèse médicamenteuses. Presse Med 2012;41(3 Pt 1): e77–86.

[84] Quélennec B, Beretz L, Paya D, Blicklé JF, Gourieux B, Andrès E, et al. Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. Eur J Intern Med 2013.

[85] Guédat MG, Gouraud A, Ramiah T, Demazière J, Delanoy B, Vial T, et al. Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience. Therapie 2012;67:243–50.

[86] Roulet L, Asseray N, Dary M, Chiffoleau A, Potel G, Ballereau F. Implementing a clinical pharmacy survey of adverse drug events in a French emergency department. Int J Clin Pharm 2012;34:902–10.

[87] Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Grassin J, Dode X, Calop J. Gestion des interactions médicamenteuses par le pharmacien hospitalier : enquête sur les outils documentaires employés et expression du ressenti. Pharm Hosp Clin 2012;47:230–7.

[88] Calop J, Baudrant M, Bedouch P, Allenet B. La pharmacie clinique en France : contexte de développement à l'hôpital et état des lieux. Pharmactuel 2009;42(Supplément 1):34–9.

[89] Calop J. Avant propos. In: Pharmacie clinique et thérapeutique, 3e édition, Paris: Édition Masson; 2008: XIII–V.

[90] Bond C. The need for pharmacy practice research. Int J Pharm Pract 2006;14:1–2.

[91] Caruba T, Colombet I, Gillaizeau F, Bruni V, Korb V, Prognon P, et al. Chronology of prescribing error during the hospital stay and prediction of pharmacist's alerts overriding: a prospective analysis. BMC Health Serv Res 2010;10:13.

[92] Bond C. The relevance of practice research to policy. Int J Pharm Pract 2007;15:1–2.

[93] Simoens S. Economic evaluation of pharmacy practice: research informing policy. Int J Pharm Pract 2008;16:337–8.

[94] Adams AJ, Martin SJ, Stolpe SF. "Tech-check-tech": a review of its safety and benefits. Am J Health Syst Pharm 2011;68: 1824–33.

[95] Shane R. Advancing technician roles: an essential step in pharmacy practice model reform. Am J Health Syst Pharm 2011;68:1834–5.

[96] Franklin BD, Borges Rosa M, Miller G, Jacklin A. The evaluation of a novel model of providing ward pharmacy services. Int J Clin Pharm 2012;34:518–23.

[97] Grindrod KA, Patel P, Martin JE. What interventions should pharmacists employ to impact health practitioners' prescribing practices? Ann Pharmacother 2006;40:1546–57.

[98] Ostini R, Hegney D, Jackson C, Williamson M, Mackson JM, Gurman K, et al. Systematic review of interventions to improve prescribing. Ann Pharmacother 2009;43:502–13.

[99] Ostini R, Jackson C, Hegney D, Tett SE. How is medication prescribing ceased? A systematic review. Med Care 2011;49: 24–36.

[100] Boaz A, Baeza J, Fraser A, European Implementation Score Collaborative Group (EIS). Effective implementation of research into practice: an overview of systematic reviews of the health literature. BMC Res Notes 2011;4:212.

[101] Charpiat B. Des organisations. Pharm Hosp 2010;45:53–5.

[102] Le Duff M. Diplômation sans professionnalisme. Dialog Hopital 2011;18:6–9.

[103] Rathbun RC, Hester EK, Arnold LM, Chung AM, Dunn SP, Harinstein LM, et al. Importance of direct patient care in advanced pharmacy practice experiences. Pharmacotherapy 2012;32:e88–97.

UNCORRECTED PROOF

[104] Charpiat B, Bedouch P, Dode X, Klegou S, Bosson JL, Allenet B. Quantifying the amount of information available in order to prescribe, dispense and administer drugs. Br J Clin Pharmacol 2013. http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12212.

[105] Fox BI. Health information technology: are we aware and engaged? Am J Pharm Educ 2013;77:113.

[106] Husson MC. Thériaque® : base de données indépendante sur le médicament, outil de bon usage pour les professionnels de santé. Ann Pharm Fr 2008;66:268–77.

[107] Fusier I, Tollier C, Husson MC. Infovigilance: reporting errors in official drug information sources. Pharm World Sci 2005;27: 166–9.

[108] Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Calop J, Dode X, Grassin J, et al. Gestion des interactions médicamenteuses en routine clinique : avons-nous le bon outil ? Pharm Hosp Clin 2011;46: 282–4.

[109] Jean-Bart E, Charpiat B, Bourdon O, Grassin J, Bornet C, Dode X, et al. État des lieux des outils documentaires pour l'analyse d'ordonnance accessibles sur Internet : pouvons-nous conjuguer multiplicité avec efficacité ? Pharm Hosp Clin 2012;47:230–7.

[110] Jean-Bart E, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Juste M, Bedouch P, et al. Formulation et contextualisation des avis accompagnant les interventions pharmaceutiques. Pharm Hosp Clin 2012;47: 127–31.

[111] Charpiat B, Jean-Bart E, Klegou S, Bourdon O, Grassin J, Bornet C, et al. Prescription médicamenteuse chez le patient insuffisant hépatique : disposons-nous des bons outils documentaires ? In: Aubrun F, Duperret S, editors. Hépatologie aiguë en anesthésie, réanimation, urgence. Pôle Santé Editions Arnette; 2013. p. 91–100.

[112] Hacin L, Mainar A, Édouard B. Évaluation des bases de données médicamenteuses disponibles sur le marché français. Ann Pharm Fr 2013;71:123–34.

[113] Ing Lorenzini K, Reutemann B, Samer CF, Guignard B, Bonnabry P, Dayer P, et al. Quel programme informatique de détection des interactions médicamenteuses néfastes ? Rev Med Suisse 2012;8:1978–82.

[114] Les assises du médicament. Groupe de travail no 4. Développer la formation et l'information sur les produits de santé (professionnels de santé et grand public). Compte-rendu de la réunion du 8 avril 2011; 2011, Site Internet : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/GT4_Compte-rendu_de_la_seance_no_5_-du_8_avril_2011.pdf. (Accès en date du 16/03/2014).

[115] De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. Pharm World Sci 2010;32:520–9.

[116] Belghazi L, Joos A, N'koudmongo C, Locher F, Garcia S. Analyse de l'activité « Question–Réponse » du Centre de documentation et d'information pharmaceutiques des hospices civils de Lyon et enquête auprès des pharmaciens hospitaliers utilisateurs. Pharm Hosp Clin 2012;47:83–90.

[117] Hubault M, Locher F, Garcia S. Enquête auprès de pharmaciens hospitaliers sur l'information pharmaceutique : quels besoins ? Quelles sources ? Quelle utilisation et quel impact d'un centre d'information pharmaceutique ?. Pharm Hosp Clin 2014;49: 4–10.

Nous avons imaginé la métaphore suivante qui, nous semble-t-il, résume la place de ces deux outils dans le paysage de la pharmacie clinique française. Nous proposons au lecteur de se représenter les deux outils comme une dalle de béton coulée sur les anciennes fondations de la pharmacie française. Elle est maintenant suffisamment solide pour supporter la construction d'un nouvel édifice.

Dix plus tard, le travail en est encore à ses débuts. Divers chantiers sont à poursuivre et d'autres sont à ouvrir.

Dans cette quatrième partie, nous allons dans un premier temps discuter ce qu'apporte ce travail. Nous nous intéresserons à quelque unes de ses limites. Nous reviendrons ensuite sur certaines des perspectives énoncées dans cette 8ème publication. Nous en présenterons de nouvelles. Nous ferons aussi état d'interrogations et de réflexions qui pourront être regardées comme autant de pistes de recherches à venir.

IV.1. Apports de ce travail.

IV.1.1. Des précisions sur les possibilités d'analyses offertes par le contenu d'ACT-IP©.

L'analyse de ce travail dans sa globalité permet d'identifier des données importantes et originales.

La première est que l'article publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology [6] est le premier qui donne une estimation de la quantité d'information sur le médicament que les professionnels de santé doivent maîtriser. De ce chiffre de 1 500 000 émergent les évidences suivantes :

*Si l'on se place sur le plan des connaissances, un cerveau aussi bien constitué soit-il ne peut ni engranger, ni mobiliser une telle masse d'information ;

*Des outils documentaires sont nécessaires. Les professionnels doivent apprendre à s'en servir. A ce stade de la discussion, nous sommes tentés d'écrire qu'il leur revient de les concevoir et de les réaliser eux-mêmes. Nous reprendrons brièvement ce point un peu plus loin dans la discussion ;

*La collaboration interprofessionnelle est requise pour le partage du travail concernant la maîtrise de l'information. Maîtriser l'information, c'est faire arriver celle utile au patient au bon moment, c'est-à-dire dans le lapse de temps - quelques dizaines de secondes voire une à deux minutes - qui précède et succède à l'action de prescrire. L'arrivée de cette information sous forme d'une intervention pharmaceutique doit être adaptée au contexte.

La seconde réside dans le fait que les trois articles[7] constituant la deuxième partie illustrent le potentiel quasiment illimité du champ d'analyse offert par le contenu d'ACT-IP. Que l'on se focalise sur un groupement d'hôpitaux, sur un type de service ou bien sur un médicament, ces articles et la myriade d'études publiées de même nature démontrent que les problèmes liés au médicament sont quotidiens et extrêmement fréquents. Dans ces trois articles, on retrouve le paracétamol. Nous mettons en lumière que le paracétamol est très fréquemment

---

[6] Charpiat B, Bedouch P, Dode X, Klegou S, Bosson JL, Allenet B. **Quantifying the amount of information available in order to prescribe, dispense and administer drugs**. Br J Clin Pharmacol. 2014 May;77(5):908-9.

[7] Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. **Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital**. Ann Pharm Fr. 2012 Jul;70(4):213-8.

Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale JP, Ducerf C, Leboucher G, Allenet B. **Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study.** Acta Anaesthesiol Scand. 2012 Sep;56(8):1047-51.

Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, Maire P, Charpiat B. **Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire**. Rev Med Interne. 2010 Dec;31(12):804-11.

prescrit à posologie excessive chez les patients adultes hospitalisés. Des constats similaires ont été faits dans d'autres pays tant en ambulatoire [88 Albertson TE 2010] [89Gokhale M 2012] [90 Clark R 2012] qu'en milieu hospitalier [91 Claridge LC 2010] [92 Zhou L 2012] [146 Civan JM 2014]. Au Danemark, les pharmaciens hospitaliers disposent depuis 2010 d'un outil similaire à ACT-IP©. Au cours des trois premières années d'utilisation, 72 044 IP ont été enregistrées. Le paracétamol y apparaît comme le principe actif ayant fait l'objet du plus grand nombre d'interventions (n= 3314 soit 4,6% de l'ensemble des IP). Parmi celles-ci, 975 (29,4 %) relevaient d'un problème de posologie [147 Kjeldsen LJ 2014a]. Le même constat a été fait avec le contenu d'ACT-IP après les 30 premiers mois de mise en service. De septembre 2006 à février 2009, 34 522 IP ont été documentées. Parmi celles-ci, 1762 (5,1 %) concernaient le paracétamol [148 Bedouch P 2014].

La troisième partie proposait une seconde lecture du contenu de la base ACT-IP©. Il s'agissait d'y rechercher ce qui normalement aurait dû s'y trouver et s'est, de fait, révélé absent. La démonstration s'est appuyée sur trois médicaments : le paracétamol, le chlorure de potassium et le Médiator®[8]. Elle révèle de quelle manière la performance des pharmaciens peut s'avérer insuffisante, voire être prise en défaut.

Dans divers pays au cours des 25 dernières années, des chercheurs ont développé des outils de codification des interventions pharmaceutiques associés ou non à une base de collecte de ces interventions [149 Strand LM 1990] [150 Weidle P 1999] [151 Schaeffer M 2002] [152 Comité de Consenso 2002] [6 Conort O 2004] [153 Santos H 2004] [154 Van Mil JWF 2004] [7 Allenet B 2006] [155 Ganso M 2007] [156 Ruths S 2007] [157 Hoth AB 2007] [158 Hohmann C 2012] [159 Fernández-Llamazares CM 2012] [160 Kjeldsen LJ 2014b]. D'innombrables études relatives à la fréquence et la nature des interventions pharmaceutique ont été publiées. Elles ont fait l'objet de revues de la littérature [161 Kaboli PJ 2006] [162 Graabaek T 2013] [163 Basger BJ 2014]. Parmi toutes ces publications, celles portant sur des données collectées à un niveau national et publiées en langue anglaise sont encore rares. Nous en avons identifié trois provenant respectivement de **Suède**, des **Pays-Bas** et du **Danemark** [164 Westerlund T 2013] [165 Kempen TG 2014] [147 Kjeldsen LJ 2014a]. Les deux premières concernent l'exercice officinal, la dernière l'exercice hospitalier. Elles ont pour caractéristique commune de présenter la nature et la fréquence des problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectées. Aucun de ces trois articles ne traite d'une approche similaire à celle que nous avons développée dans la partie trois. Notre recherche bibliographique n'a pas retrouvé d'autres travaux proposant cette démarche pour identifier les domaines pour lesquels les interventions des pharmaciens présentent des lacunes. Ce constat confirme le caractère original de notre travail.

A l'issue de cette troisième partie, nous avons conclu que le contenu d'ACT-IP© constitue avant tout une base solide d'analyse des pratiques des pharmaciens qui valident des prescriptions. Il est possible de regarder ce contenu comme pouvant apporter un éclairage sur les erreurs de prescriptions. Cependant, il nous semble essentiel d'insister sur le fait que de sérieuses précautions méthodologiques devront encadrer cette voie d'investigation. Il est important qu'elles intègrent toutes les variables explicatives, décrites dans la seconde partie de la thèse, variables qui sont à même de générer une intervention pharmaceutique.

---

[8] Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, Allenet B. **Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals.** Ann Pharm Fr. 2013 Nov;71(6):410-7.

Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Allenet B. **Pharmacists' interventions on intravenous to oral conversion for potassium**. Int J Clin Pharm. 2014 Jun;36(3):513-8.

Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, Allenet B. **MEDIATOR®: analyse du contenu de la base ACTIP de la Société Française de Pharmacie Clinique.** Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2014 (sous presse)

IV.1.2. Un éclairage sur le défaut de lecture comme facteur latent d'iatrogénie médicamenteuse.

Certaines professions requièrent de ceux qui l'exercent un travail quotidien de lecture. C'est le cas par exemple de l'analyste financier, du courtier d'assurance et du banquier gestionnaire de portefeuilles. Pour ce qui est de l'analyste financier, voici ce qu'on peut lire sur le site de l'Association pour l'Emploi des Cadres (APEC) [166 APEC 2014].
« Son travail consiste à :
* Etudier les entreprises pour se faire une opinion de leur valeur, anticiper leur évolution et établir des recommandations d'achat ou de vente auprès d'investisseurs boursiers.
* Réunir les données financières et économiques concernant les entreprises étudiées : bilans, comptes de résultats, plaquettes d'information financière, rapports de commissariat aux comptes, éléments juridiques...
* Réunir les informations liées aux événements : nouveau contrat, acquisition, fusion, changement de président ...
* Réunir les données économiques et financières du ou des secteurs économiques des entreprises analysées.
* **Lire la presse économique et financière quotidiennement** afin de se tenir informé des événements susceptibles de peser sur les conjonctures économiques sectorielles et géographiques » [166 APEC 2014].

Cela fait maintenant plus de trente années que nous exerçons à l'hôpital. Plusieurs fois par semaine, il nous est donné de lire, via les réseaux sociaux, des offres d'emploi en établissement de santé pour des pharmaciens. Il ne nous a jamais été donné l'occasion de lire dans ces annonces la phrase suivante : *Lire la presse médicale et pharmaceutique quotidiennement afin de se tenir informé des évènements susceptibles de bénéficier ou de nuire au patient et d'éclairer les médecins pour le raisonnement visant à déterminer la balance bénéfice risque lors de la prescription.* Nous avons fait le même constat au cours de la lecture du contenu des profils de poste en vue de recrutement, au sein de l'institution dans laquelle nous exerçons. Le travail de lecture apparaît étonnamment absent des préoccupations des décideurs hospitaliers qui recrutent.

A travers l'article sur le Médiator® et, dans une moindre mesure, avec celui sur le chlorure de potassium, on voit bien se dessiner les conséquences en termes d'iatrogénie du défaut de lecture. Même si le volet judiciaire n'est pas terminé, on peut dire que l'affaire Médiator® appartient au passé. Cependant, la question de la posture de chaque praticien vis-à-vis du travail de lecture reste pleine et entière. Il en va tout autant du défaut de lecture comme facteur latent d'iatrogénie. Tout ceci devrait donc inviter chaque professionnel à réfléchir et apporter une réponse à : Que lire ? Quels journaux lire en priorité quand on veut exercer la pharmacie clinique et contribuer à la qualité et à la sécurité des soins ? Il est peu probable que le pharmacien qui ne lit pas soit en mesure de contrebalancer les insuffisances des agences du médicament constatées en Europe, agences qui laissent sur le marché des spécialités dont la balance bénéfice risque est défavorable [167 Prescrire 2009f]. Un pharmacien qui ne lit pas, n'était pas en mesure de proposer dès 2008, avec des explications appropriées, l'arrêt de la trimétazidine, quelle que soit l'indication pour laquelle elle était prescrite [168 Prescrire 2008c] [169 Prescrire 2008d] [170 Prescrire 2009e] [171 Prescrire 2010a] [172 Prescrire 2014a][9]. Il reste longtemps dans l'ignorance des signaux

[9] Il faudra attendre le point d'information publié par l'ANSM en date du 8 novembre 2012 intitulé *Restriction des indications des spécialités à base de trimétazidine (Vastarel® et génériques)*. En 2011, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a initié une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour les spécialités à base de trimétazidine en raison d'effets indésirables neurologiques potentiellement graves et du manque d'efficacité suspecté. Cet arbitrage réalisé par l'Agence européenne du médicament (EMA) débouche sur des modifications substantielles de l'utilisation des spécialités à base de trimétazidine qui ne sont dorénavant plus

émergents qui invitent à la prudence comme c'est le cas actuellement avec les gliptines[10] chez les patients insuffisants cardiaques [173 Monami M 2014], [174 Doggrell SA 2014] [175 Mikhail N 2014] [176 Mikhail N 2013]. En cas de doute, celui-ci devrait toujours bénéficier au patient. Le travail de lecture devrait donc avoir pour résultat de contrebalancer les insuffisances constatées des agences du médicament [167 Prescrire 2009f].

En réalité, on sait peu de chose sur la place de la lecture à caractère professionnel chez les pharmaciens en général et chez les pharmaciens français en particulier. Une équipe universitaire a effectué une recherche bibliographique en interrogeant MEDLINE, International Pharmaceutical Abstracts et Google Scholar pour la période 1947- décembre 2010 [177 Nathan JP 2012]. Les membres de cette équipe n'ont pas trouvé d'article décrivant les habitudes de lecture professionnelle des pharmaciens américains. Ils ont ensuite interrogé 184 pharmaciens officinaux et hospitaliers. Cent vingt deux ont répondu. Parmi ceux-ci, dix ont indiqué qu'ils ne lisaient pas, pour des raisons de temps, de coût, parce que les autres canaux d'informations leur suffisent, ou encore en raison de difficultés à comprendre le contenu des publications. Les auteurs citent les quatre journaux lus par 49 % à 75 % des répondeurs : *Drug Topics*, *Pharmacy Times*, *US Pharmacist*, *Pharmacist's Letter*. Vingt huit pour cent ont précisé lire à la fois des revues dont l'abonnement est payé par leur employeur et des revues qu'ils financent eux-mêmes. Vingt quatre pour cent ont déclaré ne lire que des journaux dont ils payent l'abonnement personnellement. Une des limites de cette étude est qu'elle n'a pas examiné le temps de lecture [177 Nathan JP 2012].

Nos investigations personnelles nous ont conduits à mettre en parallèle des informations collectées sur le site du conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) [http://www.ordre.pharmacien.fr/] et sur le site de la revue Prescrire [http://www.prescrire.org/fr/].
En France, en date du 31 décembre 2012, 55 443 pharmaciens étaient inscrits aux sections officinales et 6236 à la section hôpital soit un total de 61 679 [178 CNOP 2013].
En septembre 2012, la Revue Prescrire comptait 33545 abonnés dont 6362 pharmaciens [179 Prescrire 2013a]. Si maintenant on s'intéresse au nombre de lecteurs pharmaciens qui s'inscrivent au test de lecture de ce journal[11], il était de 157 et 149 pour les sessions

---

indiquées dans le traitement symptomatique des vertiges et des acouphènes, ni dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

[10] Les médicaments de la classe des gliptines sont des hypoglycémiants positionnés comme des antidiabétiques. Tous ces médicaments restent évalués sur de seuls critères intermédiaires sans effet connu sur la morbimortalité. Ils présentent des effets indésirables graves. Il est donc préférable d'éviter les gliptines et, en cas d'échec d'une monothérapie à base de metformine ou glibenclamide, d'en rester aux stratégies habituelles: recourir à l'insuline ou renoncer à un contrôle strict de la glycémie. Abadie D, Bondon-Guitton E et Durrieu G. Bilan de l'année 2012 en PharmacoVigilance. BIP31.fr 2012, 19, (4), 44-54.
Il ne faut pas confondre hypoglycémiant et antidiabétique. Ainsi la diminution de la glycémie par un médicament (effet sur un critère intermédiaire) ne préjuge pas de sa capacité à ralentir, voire diminuer les complications micro ou macro vasculaires du diabète.
(http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20(3),%2016-24.pdf)

[11] Le Test de Lecture mensuel Prescrire est un programme de perfectionnement des connaissances qui s'appuie sur une méthode éprouvée. Dans une enquête réalisée en 2011, près de 1 300 participants au Test de Lecture mensuel Prescrire ont confirmé l'impact bénéfique de leur participation au Test sur la qualité des soins qu'ils assurent au quotidien. L'impact du Test de Lecture mensuel Prescrire a été détaillé dans une étude comparative: Broclain D, Mura P, Nivet-Carré D, Barbot J, Nory F, Bardelay G. Quasi-experimental study on the effectiveness of the Reader's Test in the medical journal La Revue Prescrire. The Journal of Continuing Education in the Health Profession 1998; 18: 47-57. La Revue Prescrire 2014 Test de Lecture mensuel. Un facteur essentiel de mémorisation, à l'efficacité démontrée. http://formations.prescrire.org/Fr/21/66/0/43/About.aspx.

2011/2012 et 2012/2013 respectivement [180 Prescrire 2013b] [181 Prescrire 2014b]. Pour ces deux dernières sessions, 131 ont reçu le titre de *Lecteur émérite de Prescrire*, titre qui signifie qu'ils ont répondu dans les délais impartis aux 11 questionnaires et qu'ils ont obtenu un total supérieur ou égal à 176 points sur 220.
Si l'on résume, cela fait donc 131 pharmaciens exerçant soit à l'officine soit à l'hôpital sur les 61679 inscrits à l'ordre soit 0,02 %.
Un autre journal professionnel propose un test de lecture depuis près d'une dizaine d'années. Il s'agit du Pharmacien Hospitalier et Clinicien [182 Lagrange F 2014] (http://www.elsevier-masson.fr/pratique-professionnelle/le-pharmacien-hospitalier-et-clinicien-revue/845/). Cependant, à notre connaissance, cette revue n'a pas publié de données sur le taux de participation ni sur le taux de réussite à ce test de lecture.

En résumé, beaucoup reste à faire pour encourager et valoriser le travail de lecture des pharmaciens. Les obstacles à surmonter sont divers. Opérer une révolution culturelle sur le sujet est certainement indispensable compte tenu du peu d'intérêt qu'il a suscité jusqu'à maintenant. Le travail de lecture personnelle a contre lui qu'il est peu coûteux. En effet, ce faible coût ne sert pas les intérêts des milliers d'officines de formation qui ont fleuri ces dernières années dans l'ensemble complexe qu'est devenu le développement professionnel continu (DPC) [183 IGAS 2014]. L'expérience personnelle que nous avons des décideurs hospitaliers nous a appris qu'ils n'accordaient strictement aucune importance à ce versant pourtant indispensable et indissociable de notre exercice professionnel. Nous suggérons de concevoir une campagne d'information attirant l'attention sur le défaut de lecture comme facteur contributif à l'iatrogénie : convaincre les esprits pour enclencher cette indispensable révolution culturelle.

IV.1.3. Le temps qui passe ne contribue pas à l'émergence d'une sagesse pratique collective qui assurerait le bon usage d'un médicament.

A travers, les trois médicaments choisis pour soutenir et alimenter ce travail de thèse, on pressent que le temps qui passe n'est pas, par lui-même, un facteur qui a contribué à leur emploi sûr et optimal. Cette idée a tout d'abord émergé de manière confuse au cours de la rédaction de cette partie *discussion*. Elle s'est ensuite progressivement imposée comme une évidence. Dans ce qui suit, nous mettrons de coté le Médiator®, car l'histoire a montré qu'il n'aurait jamais dû être commercialisé ou tout du moins qu'il n'aurait jamais dû rester sur le marché aussi longtemps.
Nous concentrerons notre raisonnement sur le paracétamol. Il s'agit de la substance la plus prescrite et la plus consommée en France et de par le monde. Elle a été commercialisée en France en 1957. De nos jours, on retrouve le paracétamol dans 91% des armoires à pharmacie familiales [184 Bismuth M 2011]. Cinquante cinq années plus tard, nous avons montré que les médecins le prescrivent très fréquemment à posologie excessive chez les sujets pesant moins de 50 kg [43 Charpiat B 2012a]. D'autres ont fait le même constat dans d'autres pays. Nous avons ensuite objectivé que les pharmaciens hospitaliers n'intervenaient pas aussi souvent qu'ils auraient dû le faire pour inviter le médecin à adapter la posologie [52 Charpiat B 2013b]. De surcroît, dans un autre travail conduit simultanément, nous avons constaté que les patients savaient peu de chose du paracétamol [53 Boudjemai Y 2013]. Le peu qu'ils savent est insuffisant pour les mettre à l'abri d'un accident grave parfois mortel [51 Charpiat B 2013a].

Chaque médecin, libéral, hospitalier, salarié, peut faire valoir l'attestation des sessions validées car l'Association Mieux Prescrire (AMP) est organisme de formation médicale agréé.
L'AMP délivre à chaque participant ayant validé la session annuelle du Test de Lecture mensuel Prescrire une Attestation de formation, valant 40 crédits-heures Prescrire.

Plus de cinquante promotions de médecins, de pharmaciens et près de trois générations de patients[12] ont respectivement prescrit, dispensé et consommé du paracetamol depuis sa mise sur le marché. Avec un tel lapse de temps, on aurait pu s'attendre à l'émergence d'une ***sagesse pratique collective***, d'un savoir faire. Notre travail associé à d'autres publications montre qu'il n'en est rien. En prenant un peu de recul, le constat est le même avec d'autres médicaments prescrits, dispensés et consommés massivement depuis plusieurs décennies: les antibiotiques [185 ANSM juin 2013], les hypnotiques [186 ANSM déc 2013] et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)[13] [187 Zink DA 2005] [188 Marie I 2007] [189 Batuwitage BT 2007] [190 Thachil J 2008] [191 Forgacs I 2008] [192 Haroon M 2013]. Le phénomène est général. Nous sommes amenés à penser qu'un **immense désordre** semble désormais caractériser l'emploi des médicaments. La question qui surgit, qui s'impose et qui ne nous lâche plus est : Pourquoi ? Quels sont les facteurs sous-jacents à cet immense désordre alors que des scientifiques ont fait leur travail pour mettre sur le marché des médicaments utiles ? Ces scientifiques ont fait le nécessaire pour démontrer l'efficacité et préciser les conditions de sécurité.
Apporter une réponse à cette question sort du cadre de notre travail. D'une manière générale, des chercheurs ont montré que la scientificité et les faits scientifiques en résultant s'estompent au profit de critères psychologiques, sociaux, économiques et politiques, individuels et collectifs [193 Maire P 2007]. Nous invitons le lecteur curieux à se tourner notamment vers le livre de P Pignarre ***Qu'est-ce qu'un médicament ? Un objet étrange, entre science, marché et société.*** [194 Pignarre P 1997] mais aussi à remonter aux origines de la propagande moderne [195 Bernays E 1928]. La réponse se trouve dans ***marché, société et propagande.***

IV.2. Les limites à l'interprétation du contenu d'ACT-IP©.

Dans ce qui précède, nous avons montré le potentiel offert par l'analyse du contenu d'ACT-IP©. Dans toute thèse, une partie de la discussion est consacrée aux limites du travail. A ce jour, aucune réflexion n'a été conduite sur les limites à l'interprétation du contenu d'ACT-IP©. Nous proposons de l'engager dans cette partie de la discussion. Fixer des limites est destiné à éviter des interprétations erronées ou hasardeuses. Nous en aborderons trois.

IV.2.1. L'existence de faux positifs et de faux négatifs.

Nous avons montré dans la seconde partie de notre travail que le contenu d'ACT-IP pouvait comporter aussi bien des faux positifs que des faux négatifs. En théorie, en situation optimale, ce contenu ne devrait comporter que des vrais positifs. L'identification des faux positifs - les interventions non pertinentes ou erronées - à partir du seul contenu d'ACT-IP© est probablement très incertaine en l'absence d'informations détaillant le contexte. De notre point de vue, elle relève de l'évaluation des pratiques professionnelles que les praticiens de chaque service devraient mettre en œuvre collectivement. Une équipe de pharmaciens de l'hôpital de Saint-Chamond a développé une approche pragmatique et aisément généralisable. Le staff EPP s'organise en trois parties: une réflexion sur la méthodologie d'analyse d'ordonnances, une présentation approfondie sur un dossier complexe avec analyse de la bibliographie et une revue des IP sélectionnées en amont en fonction de leur

---

[12] Soit plusieurs dizaines de millions d'individus en France et plus de 10 milliards à l'échelle planétaire.

[13] Les IPP diminuent la sécrétion d'acide gastrique. Leurs principales indications sont le traitement du reflux gastro-oesophagien, de l'oesophagite par reflux, des ulcères gastro-duodénaux, la prévention et le traitement des lésions gastro-duodénales dues aux anti inflammatoire non stéroïdiens chez les patients à risques.

récurrence, de leur complexité et de leur apport pédagogique [25 Bourne C 2014]. Le second mode de lecture permet d'identifier les faux négatifs à savoir sur un plan qualitatif, les IP qui devraient être présentes et qui ne le sont pas.

IV.2.2. Le pharmacien sécurise la prescription médicamenteuse dans la limite de ce qu'il sait et de ce qu'il sait faire.

D'une manière générale, les études françaises traitant de l'analyse des prescriptions qui ont été passées en revue dans le huitième article [196 Charpiat B 2014] concluent ou suggèrent au lecteur de conclure que « le pharmacien sécurise la prescription médicamenteuse ». Ces conclusions sont certainement exactes, mais en partie seulement. Nos observations nous invitent à nuancer de la manière suivante : *le pharmacien sécurise la prescription médicamenteuse dans la limite de ce qu'il sait et de ce qu'il sait faire*. Nous espérons que le lecteur nous pardonnera ce truisme. Si nous l'avons introduit ici, c'est parce qu'en France on s'est encore assez peu préoccupé de ce que le pharmacien devrait savoir faire. Les temps changent et cette préoccupation commence à se faire prégnante depuis la loi Hôpital Patient Santé Territoire [197 HPST 2009]. Nous y reviendrons un peu plus loin. Si la profession souhaite progresser dans le domaine de l'analyse des prescriptions, nous suggérons aux chercheurs qui étudient cette pratique professionnelle de faire évoluer leur méthodologie de recherche. Pour apporter de nouvelles connaissances, ils devront introduire, au chapitre *Matériels et Méthode,* la collecte des informations suivantes : niveau de formation initiale, savoir-faire et habilités acquis, spécialisations, lectures et formation continue ainsi que les outils documentaires employés. Ces informations sont destinées à devenir autant de variables explicatives quand il faudra aborder la question de la performance des pharmaciens.

IV.2.3. Le contenu d'ACT-IP© n'est pas exhaustif.

Sur un plan quantitatif, le contenu d'ACT-IP n'est pas exhaustif de l'ensemble des interventions que les pharmaciens hospitaliers produisent. Il est très en deçà de la production totale. La saisie est consommatrice de temps. Un étudiant qui dicte et un pharmacien qui saisit - les deux vérifiant simultanément l'exactitude de ce qui s'affiche à l'écran avant validation - peuvent enregistrer au mieux 50 à 60 interventions en une heure[14]. Certains logiciels de prescription ont intégré l'outil de codification de la SFPC. Cela permet au pharmacien de coder et de saisir ses interventions en direct dans le logiciel concerné. Néanmoins l'absence d'interfaçage avec ACT-IP© impose une ressaisie.
Par ailleurs, le niveau de production des pharmaciens exerçant dans les établissements de santé français est actuellement très en deçà de ce qu'ils produiraient s'ils passaient en revue toutes les prescriptions. Ces affirmations sont étayées par ce qui suit et qui s'appuie sur le nombre d'établissements et de pharmaciens enregistrés et le nombre d'IP saisies à trois moments différents depuis 2006.

Nous rappelons ici qu'ACT-IP© a été mis en service en octobre 2006. Le tableau ci-dessous présente le nombre d'établissements et de pharmaciens enregistrés ainsi que le nombre total d'IP saisies à février 2009, à décembre 2013 et à mai 2014.

[14] Données résultant de nos observations personnelles

Tableau 3 : nombre d'établissements et de pharmaciens enregistrés ainsi que le nombre total d'IP saisies à février 2009, à décembre 2013 et à mai 2014.

Date	Nombre d'établis-sements	Nombre de pharmaciens	Nombre d'internes	Nombre total utilisateurs	Nombre d'IP	Référence
Février 2009	59	94	83	177	34522	[198 Sylvoz 2009]
Décembre 2013	450	689	485	1174	178474	[199 Bedouch 2014a]
Mai 2014	493	884	532	1416	200201	[200 Bedouch 2014b]

De 2011 à 2013, en moyenne plus de 30 000 IP ont été saisies annuellement. Il est très probable que le chiffre de 40 000 soit dépassé en 2014.
En 2013, 34 187 IP ont été saisies alors que 1174 pharmaciens étaient enregistrés, soit 29 IP par pharmacien en moyenne. Si l'on se permet de faire une projection par simple règle de trois, en supposant que les 6236 pharmaciens à la section hôpital du CNOP (chiffres 2012 [178 CNOP 2013]) saisissent 29 IP par an, on arriverait à un nombre potentiel d'IP de (29 * 6236) = 180 844 IP par an. Ce chiffre est très supérieur à la moyenne annuelle observée de 2011 à 2013. Il est du même ordre de grandeur que la quantité cumulée obtenue d'octobre 2006 à mai 2014, soit 200 201 IP. Il est cependant encore probablement nettement en dessous de la réalité de ce qu'il devrait être. En effet, à titre personnel, nous produisons 25 IP en moyenne hebdomadaire, en passant en revue un peu plus de 200 prescriptions qui se répartissent de la manière suivante:
* quatre jours dans un service post-urgences (Unité d'hospitalisation de courte durée) de 12 lits ;
* une fois par semaine dans un service d'hépatogastroentérologie de 50 lits ;
* une fois par semaine dans un service de chirurgie et de transplantation de 60 lits ;
* une fois par semaine dans un service de réanimation chirurgicale de 20 lits.
* une fois par semaine dans une service de gériatrie de court séjour de 25 lits.
Nous proposons au lecteur de pousser un peu plus loin l'extrapolation, en prenant la précaution de rester crédible avec le scénario suivant. Supposons que chacun des 6236 pharmaciens inscrits à la section hôpital du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens réalise 25 IP par semaine 43 semaines par an (on enlève 9 semaines de congés annuels et de réduction de temps de travail) et les saisissent intégralement dans ACT-IP©, on arrive à un chiffre de plus de 6 700 000 (six millions sept cent mille) IP par an.

A travers ces hypothèses, nous venons de faire la démonstration que le contenu d'ACT-IP© n'est pas exhaustif. De notre point de vue, il suffit d'avoir cette information à l'esprit. Cela ne constitue pas une entrave à son exploitation, surtout si l'on se focalise sur les problèmes médicamenteux les plus souvent détectés. L'analyse globale du contenu d'ACT-IP© reste à faire. Elle permettra d'identifier des problèmes médicamenteux les plus souvent détectés. On pourrait être tenté de les qualifier ***phénomènes majeurs***. Il faudra définir des critères qui permettent d'asseoir cette qualification :
* répartition géographique sur tout le territoire national
* rencontrés dans tous les types d'établissements de santé
* persistance dans le temps
* émergence soudaine et augmentation rapide
* impact clinique potentiel
* conséquences économiques
* etc.

IV.3. Perspectives.

Nous avons choisi de consacrer une partie significative de cette discussion à dessiner un certain nombre de perspectives et les arguments pour les soutenir. Il s'agit de poursuivre la construction du nouvel édifice.

Avant de nous lancer dans la présentation de ces perspectives, il nous a semblé opportun de dresser un état des lieux succinct sur **analyse des pratiques et recherche** en France pour ce qui est de la pharmacie clinique dans son versant analyse de prescriptions et soin pharmaceutique. Cet exercice n'a encore jamais été produit. Il est aussi destiné à éclairer le lecteur étranger à l'histoire de cette profession. Dans cet état des lieux, nous allons introduire l'exercice officinal à côté de l'exercice hospitalier. En effet, pour ce qui est de l'analyse des prescriptions, ces deux modes d'exercice sont très proches et les points communs sont bien plus nombreux que les différences, si l'on se met dans la posture de contribuer aux soins des patients.

IV.3.1 Une exception culturelle française qu'il conviendrait d'analyser en profondeur : un retard très important en termes d'évaluation et de recherche sur analyse des prescriptions et soins pharmaceutiques.

Avant de traiter le sujet, nous invitons le lecteur à retenir ces deux chiffres portant sur le montant des ventes de médicaments réalisé par les laboratoires pharmaceutiques en France en 2013 [201 ANSM juin 2014]. Ils ont réalisé 20,6 milliards d'euros de ventes aux officines et environ 6,2 milliards d'euros de ventes aux hôpitaux soit un ratio de 3,3. En imaginant que le volume des ventes est un critère pour définir le champ prioritaire de l'analyse des pratiques, on aurait dû constater que l'exercice officinal était le navire amiral de la recherche sur les pratiques professionnelles pour le métier de pharmacien. Or, dans ce qui suit, nous allons montrer qu'il n'en est rien. Nous allons même montrer qu'il y a une vingtaine d'années, les premières publications relatives à l'analyse de prescription en milieu hospitalier puis officinal ont vu le jour. Elles n'ont, semble-t-il, pas été repérées ni exploitées par les leaders de la profession ni par les décideurs politiques.

Au cours des vingt dernières années, dans de nombreux pays, il s'est trouvé des équipes universitaires qui se sont chargées de faire un état des lieux de la pratique officinale et hospitalière et développer une véritable recherche sur les pratiques. De nombreux rapports en résultant ont été publiés dans les rubriques *International Reports* et *Pharmaceutical Care Worldwide* de la revue *The Annals of Pharmacotherapy* (http://aop.sagepub.com/) mais aussi dans d'autres journaux. De façon générale, le dénominateur commun de ces publications était le suivant : « ***Pharmaceutical care in community pharmacy: practice and research in the {nom du pays}*** ». Une recherche bibliographique assez sommaire nous a permis de repérer que de tels travaux publiés en langue anglaise ont été conduits dans les pays suivants: **Pays-Bas** [202 van Mil JW 1996] [203 van Mil JW 2005], le **Danemark** [204 Rossing C 2003] [205 Herborg H 2007], **Canada** [206 Jones EJ 2005], **Australie** [207 Benrimoj SI 2005], **Espagne** [208 Gastelurrutia MA 2005], **Suisse** [209 Guignard E 2006], **Allemagne** [210 Eickhoff C 2006], **Suède** [211 Westerlund LT 2006], **Etats-Unis** [212 Christensen DB 2006], **Japon** [213 Yamamura S 2006], **Royaume-Uni** [214 Noyce PR 2007] [215 Tonna AP 2007], **Finlande** [216 Bell JS 2007], **Brésil** [217 de Castro MS 2007], **Pérou** [218 Alvarez-Risco A 2007], **Estonie** [219 Volmer D 2008], **Inde** [220 Basak SC 2009]. Il s'avère que la France est absente de ce type de travaux dressant un état des lieux concernant la pratique et la recherche sur les pratiques. En creusant un peu, on trouve quelques esquisses, dont la teneur ne possède pas la densité et la précision des écrits cités plus haut [221 Puisieux F 2001] [222 Calop J 2009]. Ainsi, en sondant la littérature grise, nous avons identifié, sur le site de l'Académie Nationale de Pharmacie, un rapport intitulé ***Activités et responsabilités du pharmacien dans ses secteurs professionnels habituels. Évolution, situation actuelle, raison à la base de cette situation, propositions*** [221 Puisieux F 2001]. Ce rapport se compose essentiellement d'avis de

personnalités diverses qui ont été questionnées. Les quelques références bibliographiques citées sont soit des articles d'histoire de la pharmacie, soit des articles exprimant des opinions. Ce document se caractérise par son absence de référence à des travaux de recherche conduits à l'étranger ou en France. L'auteur du rapport n'avait pas identifié un travail intitulé « *The role of the French community pharmacist in drug dispensing* », travail mené dans la région lyonnaise et traitant de l'analyse de prescriptions en officine [223 Chamba G 1999]. A notre connaissance, il s'agissait du premier travail français abordant cette thématique, publié en langue anglaise dans une revue internationale. Il concluait notamment en appelant à une recherche à plus large échelle sur la question traitée. Il faudra attendre douze ans pour voir apparaître le second travail réalisé à très petite échelle, celle d'une seule officine [224 Lefèvre T 2011]. A aucun moment les personnalités interrogées et l'auteur de ce rapport n'ont évoqué l'intérêt et la nécessité de développer des travaux de recherche sur la pratique officinale. La méthode employée pour établir ce rapport s'avère emblématique des raisons qui expliquent que la France soit absente du concert des publications relatives aux soins pharmaceutiques dispensés en ambulatoire : absence de recherche bibliographique et donc d'analyse des données de la littérature ; absence de regard porté en dehors des frontières sur les pratiques et incapacité de la majorité des leaders d'opinions de la profession à passer à l'action[15]. Cette absence s'est révélée flagrante en 2004, au travers d'un article dressant un état des lieux de cette activité en Europe [225 van Mil JW 2004]. Sur 102 références citées, la seule d'origine française était celle de Chamba G [223 Chamba G 1999]. La publication en 2010 d'un nouvel état des lieux du soin pharmaceutique en Europe conduit au même constat en ce qui concerne la France. Elle n'est même pas citée.

Pareillement à la pratique officinale, ce rapport émanant de l'Académie Nationale de Pharmacie ne citait pas les travaux émergents réalisés par des pharmaciens hospitaliers français au cours de la seconde partie des années quatre vingt dix [227 Zamparutti P 1995] [228 Maugin D 1995] [229 Zamparutti P 1997] [230 Bontemps H 1997] [231 Chedru V 1997] [232 Schmitt E 1999] [233 Dumortier G 1999] [234 Brudieu E 1999] [235 Tissot E 1999]. La prise en compte de ce corpus naissant aurait permis de le valoriser et d'ancrer l'idée d'une recherche évaluative sur l'analyse des prescriptions en milieu hospitalier. Cette transition permet donc d'en venir à l'état des lieux sur le versant hospitalier français.

Pour ce qui est du versant hôpital, depuis au moins 1976, on a une idée assez précise de ce que font les pharmaciens hospitaliers étatsuniens. Ils ont su s'organiser pour définir des objectifs d'envergure nationale et étudier l'évolution de leur métier au fil des années. On dispose donc d'un nombre impressionnant de publications décrivant **tout** ou presque de ce qui relève de cette profession. Ainsi en 1976, 25,2 % d'entre eux consacraient une partie de leur temps de travail à faire si ce n'est de l'analyse de prescriptions, tout du moins à analyser les conditions d'utilisation de certains médicaments [236 Stolar MH 1976]. Depuis, et maintenant à un rythme pluriannuel, les résultats de différentes études sont publiés. Dans l'une des toutes dernières, on apprend que dans plus de 90 % des hôpitaux, les

---

[15] L'histoire et la sociologie de la pharmacie française contemporaine – histoire qui ne se résume pas à celle du médicament - restent à écrire. Pour cela, il faudrait que les historiens se plongent dans les archives et les comptes des innombrables organisations, syndicats et associations qui ont composé le réseau social de la pharmacie française des trente dernière années [Charpiat B 2010], qu'ils interrogent les acteurs influents des années 70, 80 et 90 pendant qu'ils sont encore vivants et qu'ils gardent à l'esprit que la plupart de ces organisations étaient financées, directement ou indirectement, en grande partie par les industries de la santé. Ce qu'ils ne trouveront pas dans ces archives aura sans doute autant de valeur et de signification que ce qu'ils y trouveront. [Charpiat B 2010] Charpiat B. Des organisations. (Editorial) Le Pharmacie Hospitalier 2010, 45 : 53-55.
Pour ce qui est de l'histoire ancienne, le lecteur intéressé peut se référer à l'ouvrage suivant : Chast F, Julien P. Cinq siècles de pharmacie hospitalière 1495-1995. Paris : Les Éditions Hervas, 1995, 381 pages.

pharmaciens consultent les dossiers des patients, proposent des adaptations de posologie à partir d'analyses pharmacocinétiques, diffusent des informations adaptées au traitement de chaque patient et donnent des recommandations sur l'antibiothérapie [237 Pedersen CA 2014]. Cette même année, on pouvait relever que dans 31 % des hôpitaux, les pharmaciens font des historiques médicamenteux mais que ces historiques ne sont réalisés que dans 12 % des services d'urgence [238 Kern KA 2014]. Dans le rapport concernant 2012, on découvrait que dans 59 % des hôpitaux, les pharmaciens sont tenus de documenter leurs interventions dans le dossier patient [239 Pedersen CA 2013]. Certaines spécialités, comme la psychiatrie par exemple, ont fait l'objet d'investigations spécifiques [240 Rascati EJ 1991]. Nos confrères américains, par l'intermédiaire de l'***American College of Clinical Pharmacy (ACCP),*** sont ainsi en capacité de régulièrement faire évoluer leurs recommandations pour la pratique de la pharmacie clinique [241 ACCP 2008] [242 ACCP 2013] [243 ACCP 2014].

Des bilans de même nature ont été conduits dans des pays européens : **Angleterre** [244 Cooke J 2005] [245 Collignon U 2010], **Pays-Bas** [246 Lau HS 2000] et dans bien d'autres états dont le **Canada** [247 HP Canada 2013], l'**Australie** [248 O'Leary KM 2004], l'**Arabie Saoudite** [249 Alsultan MS 2012], la **Malaysie** [250 Ab Rahman AF 2013], le **Japon** [251 Ise Y 2014] par exemple voire même dans les hôpitaux des **Iles du Pacifique** [252 Penm J 2014].
Au Royaume-Uni, les pharmaciens ont eu le souci de conduire et/ou de s'associer à des programmes de recherches sur les pratiques professionnelles. Leurs résultats ont ensuite été pris en compte par les décideurs et les hommes politiques pour faire évoluer la réglementation [253 Bond C 2007].

A contrario, la France se caractérise aussi par le fait que l'on sait peu de chose sur les activités exercées par les pharmaciens hospitaliers. Lois, décrets, arrêtés, circulaires : nombreux sont les textes qui encadrent cette profession. Tous ces textes législatifs et réglementaires ont donc été écrits sans s'appuyer sur des données concrètes issues de travaux de recherche. De surcroît, la manière dont ils sont appliqués au niveau national a fait l'objet de trop peu d'études. Rares sont les articles de journaux écrits par des non pharmaciens commentant ce que peut apporter la profession de pharmacien hospitalier au système de santé notamment avec l'analyse et la validation des prescriptions. La Revue Prescrire en a récemment produit un [254 Prescrire 2014b], l'illustrant avec la référence [38 Arques-Armoiry E 2010].

En France, à notre connaissance, ni le pouvoir législatif, ni le pouvoir exécutif n'ont financé des programmes de recherche destinés à évaluer les conséquences des textes qui règlementent l'exercice pharmaceutique en termes de santé publique, de qualité et sécurité des soins tout particulièrement sous l'angle de la pharmacie clinique. Néanmoins, depuis la publication en 2005 du décret 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 [255 JORF 2005][16], certaines informations tendent à émerger.
C'est le cas au travers de ***l'Etude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé*** - plus connue par son acronyme SECURIMED - initiée et pilotée par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS). Cette étude a été conçue en 2006 et réalisée en 2007. Les résultats ont été publiés en 2009 [256 SECURIMED 2009]. L'un des objectifs de cette étude était de « disposer d'un état des lieux national sur l'organisation du circuit du médicament

[16] Depuis le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments les établissements de santé sont tenus de s'engager dans des procédures visant à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament, à favoriser les pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et à respecter les référentiels de bon usage des médicaments.

dans les établissements de santé en matière de répartition des activités, d'informatisation et d'actions mises en place pour la lutte contre les erreurs médicamenteuses. ». Concernant l'analyse pharmaceutique des prescriptions, on pouvait y lire : « 15% des lits (soit approximativement 15% des journées d'hospitalisation) bénéficient d'une analyse pharmaceutique de la prescription complète du patient.». Depuis 2009, à notre connaissance, il n'y a pas eu de mise à jour de ces données.

On voit donc qu'au cours des trente dernières années, aussi bien les professionnels que les pouvoirs publics se sont peu préoccupés de clarifier la place des pharmaciens dans le soin au sein des établissements de santé. Quelques organisations syndicales ou encore sociétés savantes ont tenté un semblant d'exercice[17]. Ainsi une organisation syndicale, le Syndicat National des Pharmaciens Praticiens et Résidents des Etablissements Français Hospitaliers a produit plusieurs ***Livre Blanc*** [257 SYNPREFH 1994] [258 SYNPREFH 2008] [259 SYNPREFH 2013]. La Société Française de Pharmacie Clinique a édité deux ***Référentiels*** [260 SFPC 1997] [261 SFPC 2010]. Sur le sujet qui nous préoccupe, ces organisations ont été jusqu'à maintenant incapables de définir des objectifs nationaux. Et puisque des objectifs n'ont jamais été définis et que de vraies études n'ont jamais été faites, la France ne dispose d'aucune cartographie rapportant précisément les activités des pharmaciens hospitaliers, notamment dans le domaine de la pharmacie clinique et, particulièrement, en ce qui concerne l'analyse et la validation des prescriptions. A titre d'illustration, nous reproduisons **dans son intégralité**, ce que le SYNPREFH a nommé « ***le bilan*** » du premier ***Livre Blanc*** [257 SYNPREFH 1994] présenté en 2008 [258 SYNPREFH 2008].

« ANNEXE 10
ENQUETE SUR LE DEVENIR DES PRIORITES DU LIVRE BLANC 1994 DE LA PHARMACIE HOSPITALIERE FRANÇAISE
Au cours de la réflexion « Pharmacie Hospitalière – Horizon 2012 », il est paru intéressant de faire ***un bilan*** *des pharmacies hospitalières en rapport avec les priorités qui avaient été déclinées en 1994. A l'examen des questionnaires qui nous sont parvenus, un certain nombre de tendances ont été perçues.*
Parmi les 10 objectifs du Livre Blanc 1994, ceux qui ont le plus été mis en œuvre sont:
1. le choix des thérapeutiques et l'animation de la CMDMS[18]*,*
2. le suivi des essais cliniques,
3. l'information aux unités de soins,
4. l'analyse pharmaceutique des ordonnances,
5. la délivrance individuelle des médicaments et des dispositifs médicaux stériles.
Les objectifs qui ont moyennement été réalisés sont :
6. la participation aux activités de services et de soins (visites,réunions…),
7. les conseils ou consultations aux patients externes.
Les objectifs qui ont le moins concerné la pratique des pharmaciens hospitaliers sont:
8. l'adaptation de la présentation galénique,
9. les conseils et l'éducation des patients hospitalisés,
10. l'interprétation des dosages médicamenteux (pharmacocinétique clinique). »

Force est de constater que ce document ne contient aucune information robuste tant sur la méthode que sur les résultats. La terminologie employée est vague. La méthodologie mise en œuvre reste une inconnue. Les résultats sont ainsi ininterprétables.
Quant au document édité en 2013, il ne comporte aucune partie qui s'apparenterait à un bilan. Il ne définit aucune priorité et ne dessine pas de perspectives [259 SYNPREFH 2013].

---

17 Nous ne reviendrons pas sur le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie [220 Puisieux F 2001].
[18] CMDMS : commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

A l'inverse des productions étrangères, ces documents ne s'appuyaient sur aucun travail de recherche. Et pour cause, ces travaux n'existaient pas. C'est ainsi que dans la version 2008 on trouvait 22 documents et/ou sites référencés. Aucun d'entre eux n'était relatif à un travail de recherche et/ou une publication scientifique française [258 SYNPREFH 2008].
Dans le document daté de 2013 et comportant 52 pages, on ne trouve aucune analyse des évolutions opérées depuis 2008. La partie intitulée *Bibliographie* comporte 142 références. Son analyse montre qu'elle est composée de 122 textes réglementaires et rapports émanant d'organismes ministériels ou d'agences diverses et de 20 articles. Sur ces 20 articles, 17 sont issus de journaux nord-américains, deux de journaux européens publiés en langue anglaise. Aucun d'entre eux n'a été produit par une équipe française. Un seul provient d'une revue française. Il s'agit d'un éditorial. Aucune de ses références ne fait l'objet d'un renvoi précis dans le texte.

A ce stade de notre travail, il nous a semblé indispensable d'aborder succinctement le sujet de l'impact du pharmacien sur le devenir clinique du patient. Ceci nous permet d'achever la vision d'ensemble des travaux de recherche portant sur l'exercice pharmaceutique conduits en France.

De nombreux travaux dont l'objectif était de mesurer l'impact des interventions du pharmacien sur le devenir du patient ont été produits à l'étranger. Ils se caractérisent par une grande diversité des situations étudiées, des méthodes mises en œuvre et des critères de jugement (conséquences cliniques potentielles, hospitalisation, réhospitalisation, mortalité, etc.). Ils ont été l'objet de revues de la littérature et de méta-analyses [161 Kaboli PJ 2006] [262 Etchells E 2012] [162 Graabaek T 2013] [263 Christensen M 2013] [264 Ryan R 2014] [265 Hatah E 2014] [266 Tan EC 2014]. Aucune de ces publications ne cite de travaux français. La raison de cette absence de citation est que de tels travaux n'ont jamais été conduits en France.

Au total, la France apparaît très en retard comparativement à ce qui se pratique dans certains pays voisins et en Amérique du Nord. Cependant, depuis environ trois à quatre ans de nouvelles orientations ont été prises. Parmi celles-ci on peut souligner :
- La mise en place de nouveaux groupes de travail au sein de la SFPC (Conciliation médicamenteuse, Médicaments dérivés du sang, Gestion des risques, Systèmes d'information, Service public d'information, etc.) complétant l'action de ceux existant depuis six à dix ans (Education thérapeutique, Gérontologie, Pédiatrie, Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique).
- L'amorce de *Travaux Pharmaceutiques Collaboratifs* à l'initiative de la SFPC impliquant l'Ordre national des pharmaciens, la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, l'Union Nationale des Pharmacies de France, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. Les objectifs ont été exprimés de la manière suivante : *« En 2010, les représentants élus de pharmaciens d'officine (Conseil de l'Ordre et les trois syndicats pharmaceutiques représentatifs) ont souhaité se rapprocher de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) pour formaliser, développer et évaluer de manière commune leurs activités de pharmacie clinique et élaborer des recommandations pour s'inscrire dans la mise en place des nouvelles missions du pharmacien prévues par la loi HPST. L'objectif était d'obtenir le soutien d'une société savante capable d'apporter les méthodes et les outils nécessaires. Ce rapprochement correspondait à la politique de la SFPC d'intégrer les problématiques officinales. »* [267 SFPC 2011].
Concernant la pratique d'analyse des prescriptions, le groupe ***Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique*** a apporté, au cours des trois dernières années, une assistance méthodologique à la création d'une grille de codification des interventions pharmaceutiques adaptée à l'exercice pharmaceutique officinal [267 SFPC 2011].

Ces actions ont eu pour premiers résultats en janvier 2014 d'amener le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens à financer deux projets de recherche [268 CNOP 2014] :
- Le projet de l'Université de Grenoble : Apport du Dossier Pharmaceutique sur les Interventions pharmaceutiques en pharmacies d'OFFIcine (Etude DOPI-OFFI) (financement de 89 650 euros)
- Le projet proposé par l'Association pour la Promotion des Pharmacies Expérimentales (Clermond-Ferrand) : IPADAM – Interventions Pharmaceutiques. A propos du Dossier pharmaceutique et de l'Automédication (financement de 17 000 euros)[19].

Ces nouvelles orientations devraient permettre aux pharmaciens officinaux et hospitaliers d'objectiver enfin la qualité et le niveau de leurs pratiques professionnelles. A moyen terme, la pharmacie française devrait rejoindre le concert des publications internationales, en ce qui concerne la recherche sur les pratiques professionnelles et la mesure de l'impact de ces pratiques sur la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients.

IV.3.2. Intensifier l'exploitation du contenu de la base ACT-IP®

Entre fin décembre 2013 et fin mai 2014, le nombre d'IP enregistrées dans ACT-IP© est passé de 180000 à 204000. Cette progression est probablement attribuable en partie au caractère attractif des nouvelles fonctionnalités d'analyse offertes par la version 2 (cotation des IP liées à l'informatique, impression des IP pour diffusion dans le dossier patient, gestion de plusieurs sites d'un même établissement, outils de tri pour faciliter l'analyse). Cette progression est aussi due à la décision récente prise par un certain nombre d'équipes de pharmaciens de CHU de saisir leurs données. D'une certaine manière, cette progression est aussi la conséquence du développement de l'activité d'analyse et de validation des prescriptions en milieu hospitalier. Tout ceci reste à étudier plus en détails.
Le volume d'information collecté est devenu considérable. Son traitement au moyen d'un simple tableur, comme cela l'a été lors des premières années n'est plus possible. Emerge donc la nécessité de développements informatiques.
Le champ d'investigation est vaste. Il peut porter sur un médicament ou une classe de médicaments, un groupe de patients, une tranche d'âge, une spécialité médicale et la combinaison de tous ces ensembles. Il y a tout un travail de programmation de requêtes dont la nature est à définir en fonction des objectifs poursuivis et des questions posées.
Cette intensification devrait permettre d'identifier notamment les problèmes médicamenteux répertoriés dans tout l'hexagone. Selon la gravité de leurs conséquences cliniques ou encore économiques, ces phénomènes majeurs pourraient faire l'objet de mesures correctives ou préventives à l'échelon national. Ces mesures concernent possiblement la formation initiale des professionnels de santé mais aussi les recommandations émises par les agences de santé.

IV.3.3. Coupler le contenu d'ACT-IP© avec le contenu de Thériaque® en vue de systématiser l'identification des IP absentes.

La recherche des IP absentes - les faux négatifs - est possible en posant l'équation suivante : [Ensemble des interventions pharmaceutiques absentes] = [ensemble des

[19] Depuis 2011, de nouveaux projets de recherche soutenus par la Société Française de Pharmacie Clinique ont vue le jour :
*Programme de recherche sur la performance du système des soins (PREPS) intitulé Etude d'impact des transmissions pharmaceutiques hôpital/ville sur la prise en charge médicamenteuse du patient sortant d'hospitalisation. Essai randomisé en cluster et cross over. CHU de Tours, Dr X Pourrat .
*PREPS 690781810 hospices civils de Lyon Pr Krolak-Salmon, Dr C Projet OPMED -PREQHOS gériatrie- Optimisation thérapeutique chez la personne âgée (Dr Christelle Mouchoux)
*Projet DP-CONCIL -PREPS- (Pr B Allenet, Dr Pierrick Bedouch) Evaluation de l'apport du Dossier Pharmaceutique électronique sur la qualité de la conciliation médicamenteuse lors de la consultation d'anesthésie.

problèmes pharmacothérapeutiques potentiels] – [ensemble des problèmes pharmacothérapeutiques détectés].
Elle est réalisable en prenant les problèmes un par un et en enchaînant les extractions du contenu d'ACT-IP©. Le temps requis pour ce travail pas à pas risque d'être un obstacle si l'on vise l'exhaustivité.
Dans la première partie, nous avons rappelé que Thériaque® est une base d'information sur le médicament complètement structurée. Chaque information est codée et se voit attribué un champ informatique. Cette structure permet la réalisation de requêtes informatiques [12 Husson MC 2008]. Le fil conducteur déroulé dans les parties un, deux et trois de ce travail a été de montrer l'analogie structurale des modèles pouvant représenter l'information sur les médicaments, les connaissances des professionnels et les problèmes médicamenteux qui peuvent survenir en situation de soin. Nous avons représenté ces trois ensembles sous forme d'une grille. Conceptuellement, ces trois grilles sont superposables. Nous imaginons que ce modèle commun ouvre la porte à des connexions entre Thériaque® et ACT-IP©. La base de données sur le médicament viendrait en support pour identifier les absences d'ACT-IP©. Dans le cas où une telle proposition s'avérerait réalisable, sa concrétisation informatique ouvre la voie à un balayage systématisé du contenu d'ACT-IP©. Des équipes de chercheurs français ont travaillé sur des questions de nature similaire[20] [21]. Nous suggérons que la SFPC les sollicite afin d'étudier la question.

Une des limites de l'approche proposée est liée au contenu des Résumés Caractéristiques Produits qui sont intégralement retranscrits dans Thériaque®. A titre d'exemple, dans le domaine des interactions médicamenteuses, il existe un intervalle de temps, parfois plusieurs années, entre la publication d'une nouvelle interaction, son enregistrement dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et son intégration aux RCP [269 Charpiat B 2008]. Il en est de même pour les effets indésirables pour lesquels des incohérences ont été identifiées dans les RCP. Ainsi, en 2007, les centres régionaux de pharmacovigilance de Limoges et de Marseille avaient présenté des analyses fouillées des RCP de médicaments version dictionnaire Vidal. Des incohérences avaient été constatées en ce qui concerne les informations pour les patients insuffisants rénaux et l'omission des effets indésirables. L'équipe de Marseille avait recensé 228 médicaments qui n'avaient, selon les RCP version dictionnaire Vidal, aucun effet indésirable. Il s'agissait de médicaments topiques, de collyres, de veino-toniques, de vitamines, de médicaments de phytothérapie, etc. Cette équipe avait dénombré dans la base française de données de pharmacovigilance 354 notifications d'effets indésirables pour lesquelles le seul médicament concerné était un de ces 228 médicaments [270 Prescrire 2007b].
Pour ce qui est des interactions médicamenteuses, cette limite est atténuée par le fait que le contenu de la base Thériaque® est enrichi de données primaires issues d'une veille documentaire assurée par ses rédacteurs [12 Husson MC 2008]. Pour les effets indésirables, cet écueil pourra être levé si le champ des informations intégrées à Thériaque® s'élargissait aux effets indésirables émergents signalés dans les données primaires, et/ou les centres de pharmacovigilance, et/ou les journaux professionnels indépendants des industries de la santé[22].

---

[20] [LIM&BIO (Laboratoire d'Informatique Médicale et Bioinformatique), UFR SMBH, University Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France]

[21] [Paris Descartes University (Paris 5), Paris, France, INSERM, UMR S 872, Eq 20, Paris, France, Département d'Informatique Hospitalière (DIH), Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15].

[22] L'auteur tient à souligner que le contenu des RCP est issu des productions de connaissances suscitées à dessein par l'industrie pharmaceutique alors que les caractéristiques relevées par la pharmacovigilance sont des productions de connaissances que cette même industrie cherche à minorer dans la mesure du possible par les différentes techniques exposées par Robert Proctor sous le terme générique d'agnotologie. Lire à ce sujet L'ignorance : des recettes pour la produire,

IV.3.4. Poser l'hypothèse qu'il existe un lien entre les IP absentes du contenu d'ACT-IP et les carences des outils documentaires français.

Compte tenu de la complexité des technologies mises en œuvre, le pilote d'un avion a besoin des instruments de bord dont il a appris à se servir pour accomplir sa mission. De la même manière pour les professionnels de santé en général, et les pharmaciens en particulier, étant donné le volume d'information sur le médicament à maîtriser, le recours à des outils documentaires s'avère indispensable en routine clinique. L'usage de chacun d'entre eux nécessite un apprentissage.

Le temps de la routine clinique n'est pas le moment idéal pour rechercher et analyser des données primaires. De par sa nature, sa structure et son ergonomie de lecture, la consultation et donc l'emploi en routine clinique de l'article original comportant des données primaires sont malaisés.

Idéalement, dans cette routine, nous devrions disposer d'outils documentaires qui nous renseignent très précisément sur la conduite à tenir en fonction du contexte clinique et biologique du problème suspecté. L'accès à cette source devrait être très rapide, quelques secondes avec un nombre le plus faible possible de clics de souris.

L'analyse du paysage des outils documentaires en langue française à destination des pharmaciens montre qu'il est hétéroclite, dispersé et de qualité inégale selon les outils consultés [71 Jean-Bart E 2013]. Il s'avère que jamais les pharmaciens hospitaliers français se sont réunis pour répondre à la question suivante : de quels outils documentaires avons-nous besoin en routine clinique ?

De notre point de vue, répondre à cette question n'est pas compliqué. Il suffit d'aller sur le terrain de l'unité de soin, de se confronter aux patients, aux médecins et aux autres soignants. Ce qui est compliqué, c'est de s'engager et de s'immerger dans cette unité de soin. Seule une observation attentive du soin médicamenteux et de l'environnement dans lequel il est prodigué permet de découvrir les problèmes.

Une fois les problèmes identifiés, la suite est très simple. Il suffit de rechercher les données primaires, de les lire puis les analyser, d'en faire un résumé et enfin de les rassembler dans une base de données qui constituera l'outil documentaire consultable en routine clinique[23].

Notre pratique clinique, depuis une vingtaine d'années, dans des services d'urgences, d'hépatogastroentérologie, de chirurgie viscérale et transplantation et de réanimation nous a conduits :

- à nous pencher à de très nombreuses occasions sur l'origine médicamenteuse possible de symptômes ayant conduit à l'hospitalisation ou bien la prolongeant ;
- à repérer des interactions médicamenteuses très diverses ;

---

l'entretenir, la diffuser. S Foucart LE MONDE | 03.06.2011. http://www.lemonde.fr/planete/article/2011/06/03/l-ignorance-des-recettes-pour-la-produire-l-entretenir-la-diffuser_1531488_3244.html.

[23] Ce qui est compliqué c'est de trouver des professionnels de terrain pour faire un travail collectif de recherche de la littérature, puis son analyse crayon en main, d'en résumer le contenu et d'énoncer une conduite à tenir adaptée aux circonstances cliniques, et enfin de verser l'ensemble dans une base de données qui appartient aux professionnels qui l'alimentent. Dans notre esprit, la lecture vient nourrir le travail clinique. Ce même, travail sur le terrain facilite la compréhension du contenu des articles [Brink CJ 1986]. Brink CJ Reading with a critical eye. Am J Hosp Pharm 1986 ;43:1697] . D'une manière générale, personnellement nous sommes défavorables au découpage du travail documentaire, à sa taylorisation. Le temps nous manque ici pour développer l'idée que cette taylorisation aboutit à une perte de sens et à un appauvrissement culturel. Le contenu d'un article relate un fait scientifique qui lui-même prend place dans une histoire. Baser sa pratique quotidienne à la sollicitation exclusive de bases de données relatant un fait déconnecté de son histoire puis proposant une conduite à tenir ne peut pas enrichir culturellement. Elle se résume à appliquer des recettes. De surcroît, cette manière de travailler peut conduire à prendre des décisions inadaptées au problème rencontré par un patient [Hatton RC 2011] Hatton RC, Rosenberg AF, Morris CT, McKelvey RP, Lewis JR. Evaluation of Contraindicated Drug-Drug Interaction Alerts in a Hospital Setting. Ann Pharmacother 2011;45:297-308.

- à analyser quotidiennement des prescriptions de patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique de gravité variable ;
- à prendre connaissance des techniques chirurgicales conduisant à des tubes digestifs remaniés. L'observation de ces remaniements de nature et de localisations diverses (fistule, stomie de décharge, stomie d'alimentation, stomie de protection, grêle court, résection étendue, transplantation multi organes) conduit inévitablement à s'interroger sur les conséquences de ces remaniements sur l'absorption des médicaments et donc de leur efficacité ;
- à nous interroger, en réanimation, sur la conduite à tenir en termes d'adaptation de posologie des médicaments à métabolisme hépatique chez des patients développant une insuffisance rénale [271 Lalande L 2014].

Face aux problèmes évoqués dans les lignes qui précèdent et rencontrés quotidiennement (effets indésirables, interactions médicamenteuses, insuffisance hépatique, tube digestif remanié, adaptation de la posologie des médicaments à métabolisme hépatique chez un patient développant une insuffisance rénale), nous sommes partis à la quête des outils documentaires en langue française qui auraient permis de trouver la conduite à tenir dans un lapse de temps compatible avec les contraintes de la routine clinique. Cette recherche s'est révélée infructueuse [70 Charpiat B 2011] [72 Charpiat B 2013c] [73 Bernard E 2014]. Aussi, dans ces circonstances, le pharmacien doit investiguer. Pour ce faire, il doit disposer du temps nécessaire.

D'après les données de la littérature et certaines statistiques officielles, les situations évoquées plus haut sont très fréquentes et elles concernent de nombreux médicaments. Afin d'expliciter le titre du paragraphe, nous proposons de prendre comme premier exemple l'insuffisance hépatique.

Pour l'insuffisance hépatique nous ne disposons pas d'une base de données similaire à la base Information Conseil Adaptation Rénale (ICAR http://www.sitegpr.com/)[24], alors qu'un volume important de données primaires existe. Il a été l'objet de revues de la littérature [272 Westphal JF 1997] [273 Delcò F 2005] [274 Klotz U 2007] [275 Verbeeck RK 2008].

Dans un travail conduit en 2012 [72 Charpiat B 2013c], nous avions montré que la seule information accessible rapidement se trouvait dans les Résumés Caractéristiques Produits. Elle se résumait de la manière suivante :
- Cette année-là, 12471 spécialités pharmaceutiques disposaient d'une AMM en France.
- Des extractions faites sur la base de données Thériaque® nous apprenaient que :
- Pour 1832 spécialités, le contenu du paragraphe ***Mises en gardes et précautions d'emploi*** mentionnait une «adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépatique quel que soit son degré » sans plus de précision sur la conduite à tenir.

[24] Le rein et le foie jouent un rôle majeur dans le métabolisme et/ou l'élimination des médicaments et interviennent dans leur pharmacocinétique. Pour ce qui est de l'élimination rénale des médicaments, nous disposons de biomarqueurs qui permettent une estimation de la fonction rénale. La créatinine est le plus employé en routine clinique. De très nombreux travaux destinés à apprécier le retentissement de l'altération de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments ont été publiés. Tous ces travaux ont été repris dans de nombreuses bases de données. En France, il existe une base de données spécifique relative à l'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale (ICAR). Elle est accessible en quelques clics de souris à tous les professionnels de santé et sa structure offre une possibilité de question/réponse relative à l'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale. Information Conseil Adaptation Rénale (ICAR). La source d'information de référence sur le maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Consultable à l'adresse suivante [http://www.sitegpr.com/]. Date de dernière consultation le 27 août 2014.

- Pour 227 spécialités représentant 46 principes actifs, le contenu du paragraphe « Posologie » indiquait une adaptation spécifique de posologie en cas d'insuffisance hépatique quel que soit son degré (en faisant référence à la classification Child-Pugh dans le texte).
- Pour 5 spécialités représentant 4 principes actifs, le contenu du paragraphe « Posologie » précisait une adaptation spécifique de posologie en cas d'insuffisance hépatique sévère dans la rubrique posologie, en faisant référence à la classification Child-Pugh dans le texte [72 Charpiat B 2013c].

Concernant l'insuffisance hépatique, il s'agit d'une pathologie fréquente. La prévalence de la cirrhose étant estimée de 2000 à 3300 cas par million d'habitants en France soit 120 000 à 198 000 malades [276 Haute Autorité de Santé 2007]. De surcroît, ces patients sont polymédiqués [277 Lucena MI 2002] [278 Amarapurkar DN 2011]. Tous nécessitent des soins hospitaliers. Nombre élevé de patients, polymédication et hospitalisations répétées, ces trois facteurs rassemblés doivent immanquablement conduire les pharmaciens à intervenir fréquemment, notamment en ce qui concerne des contre-indications en cas d'insuffisance hépatique ou des posologies inadaptées. En l'absence d'un outil documentaire spécifique à l'insuffisance hépatique, nous émettons l'hypothèse que les IP relatives à cet état physiopathologique sont beaucoup moins fréquentes que celles formulées pour l'insuffisance rénale. Nous suggérons que cette hypothèse soit étudiée dans un travail à venir.

Le second exemple est celui des effets indésirables. Bien souvent, notamment pour les sujets âgés, les effets indésirables se confondent avec la pathologie sous-jacente des patients hospitalisés. L'outil idéal serait informatique. Il analyserait simultanément les signes cliniques et les résultats des examens biologiques enregistrés dans le dossier patient avec les médicaments prescrits, en s'appuyant sur la fréquence des effets indésirables tels qu'ils ont été repérés dans les essais cliniques. Un tel outil existe aux Etats-Unis mais pas en France [279 Duke JD 2010]. Cette carence nous condamne donc à opérer manuellement essentiellement avec les RCP en complétant si nécessaire par une consultation du British National Formulary, du MARTINDALE (The Complete Drug Reference. Online version. http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian) et du *Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie Clinique* édité par la revue Prescrire [280 Prescrire 2011]. La seule consultation des RCP, quand on suspecte un effet indésirable sur une ordonnance comportant une dizaine de médicaments, requiert 10 à 15 minutes de temps de travail, si l'on inclut le temps de rédaction de l'avis qui sera transmis au médecin. Des chercheurs ont montré qu'un prescripteur abandonne une tâche de recherche documentaire au bout de deux minutes voire de trente secondes quand il est en situation de routine clinique [281 Sackett DL 1998] [282 Ramos K 2003]. Ce temps nécessaire est donc parfois un obstacle à entreprendre cette recherche [283 Ely JW 2005] et, dans certaines circonstances, nous sommes contraints de renoncer. Ces contraintes et ces renoncements nous conduisent à supposer que le contenu de la catégorie *Effets indésirables* d'ACT-IP© est moindre que ce qu'il devrait être.

Le troisième et dernier exemple porte sur les interventions que devraient faire les pharmaciens en ce qui concerne les patients ayant subi un remaniement de leur tube digestif. Rien que pour le cancer de l'estomac, d'après l'institut national du cancer, environ 6500 nouveaux cas sont diagnostiqués en France chaque année, chacun pouvant aboutir à une anastomose gastro-jéjunale ou œso-jéjunale [284 HAS INCA 2011]. La chirurgie bariatrique est également responsable d'un remaniement de tube digestif. Or au vu de la croissance de l'obésité en France, le nombre de patients susceptibles d'avoir recours à cette dernière augmente également. Selon les chiffres de la caisse nationale d'assurance maladie, le nombre annuel d'actes de chirurgie bariatrique a doublé entre 2006 et 2011, avec 30 442 patients opérés en 2011 [285 HAS 2014]. A ces chiffres, il faut rajouter tous les patients présentant un grêle court ou un grêle radique.

De nombreuses données primaires démontrent que l'absorption digestive des médicaments et donc leur efficacité peuvent être profondément modifiées. Ces données ont fait l'objet de plusieurs revues de la littérature au cours des vingt dernières années [286 Gubbins PO 1991] [287 Severijnen R 2004] [288 Ward N 2010] [289 Padwal R 2010] [290 Darwich AS 2012] [291 De Smet J 2013]. Cependant, personne en France ne s'est préoccupé de traduire tout ce corpus en une base de données utilisable en routine clinique.
En l'absence d'un outil documentaire spécifique à ces états physiopathologiques, nous émettons l'hypothèse que les IP s'y rattachant sont quasiment absentes du contenu d'ACT-IP©. Nous suggérons que cette hypothèse soit aussi vérifiée dans un travail à venir.

IV.3.5. Mesurer l'impact et le degré d'appropriation des alertes et recommandations émises par les agences de santé.

Plusieurs fois par mois voire par semaine, l'ANSM diffuse des messages à l'attention des professionnels de santé. Certains sont destinés à rappeler les conditions de bon usage de tel ou tel médicament. D'autres informent sur une restriction des indications ou sur un nouvel effet indésirable. Il en est de même pour les agences des autres pays. Annuellement, médecins et pharmaciens doivent - devraient - donc gérer et intégrer dans leur pratique quotidienne le contenu de plusieurs dizaines voire quelques centaines de communiqués.

A titre d'illustration, nous présentons ci-dessous l'intitulé des 25 ***lettres aux professionnels de santé*** publiées par l'ANSM entre le 1er janvier et le 25 juin 2014 [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante]

1. 25/06/2014 - Fentanyl Dispositifs Transdermiques : Risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital -
2. 13/06/2014 - Botox 50, 100, 200 unité Allergan (Toxine Botulinique de type A) : une nouvelle indication dans l'hyperactivité vésicale idiopathique -
3. 11/06/2014 - Procoralan® (ivabradine) : dans l'attente de l'évaluation complète des résultats de l'étude SIGNIFY dans le cadre de la réévaluation en cours du bénéfice/risque, rappel sur les conditions d'utilisation dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique afin d'éviter la survenue d'une bradycardie potentiellement dangereuse -
4. 27/05/2014 - Invirase (saquinavir) : Actualisation des recommandations électrocardiographiques -
5. 19/05/2014 - Stagid 700 mg, comprimé sécable - Rupture temporaire d'approvisionnement - Adaptations posologiques nécessaires lors du remplacement par une alternative thérapeutique -
6. 07/05/2014 - PRAZINIL 50mg (carpipramine), comprimé pelliculé : retrait de son autorisation de mise sur le marché à compter du 2 septembre 2014 -
7. 08/04/2014 - Attention aux risques d'erreurs médicamenteuses : mise à disposition d'un nouveau dispositif d'administration de la spécialité KANEURON 5,4 %, solution buvable en gouttes
8. 07/04/2014 - Rupture de stock de DI-HYDAN 100 mg (phénytoïne) – Importation à titre exceptionnel d'une spécialité comparable DIPHANTOINE 100 mg (phénytoïne sodique) -
9. 03/04/2014 - Vercyte 25 mg, comprimé (pipobroman) : Restriction de l'indication, information sur la sécurité et arrêt de commercialisation fin 2014 -
10. 03/04/2014 - Pixuvri 29 mg, poudre à diluer pour solution de perfusion: risque d'erreur de posologie
11. 02/04/2014 - Spécialités contenant du thiocolchicoside administrées par voie générale: information relative aux indications, modalités de traitement, contre-indications et mises en garde-
12. 01/04/2014 - Furadantine® 50 mg gélule (nitrofurantoïne) : Rappels sur le bon usage (indications et durée de traitement) -
13. 28/03/2014 - Risque de syndrome de fuite capillaire associé au lenograstim (Granocyte®) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains -
14. 24/03/2014 - Protelos® (ranélate de strontium) : nouvelles restrictions d'indication et recommandations concernant la surveillance du traitement -
15. 04/03/2014 - Spécialités à base de métoclopramide : actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque (principalement neurologique) d'effets indésirables -
16. 26/02/2014 - Soriatane (acitrétine) : Informations importantes sur son bon usage et sa sécurité d'emploi.
17. 20/02/2014 - Mise en garde de l'ANSM sur l'utilisation des médicaments contenant de la

dompéridone
18. 17/02/2014 - Periolimel N4E / Olimel N7, N7E, N9 et N9E (produits pour nutrition parentérale) - Réduction du débit maximal de perfusion par heure chez les enfants âgés de 2 à 11 ans -
19. 12/02/2014 - Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels.
20. 07/02/2014 - Rappel de lots des spécialités Jext et échange par les spécialités semblables EpiPen -
21. 29/01/2014 - Mise à disposition de la spécialité Buprénorphine EG et informations importantes sur le bon usage -
22. 22/01/2014 - Abraxane® (paclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine) : filaments visibles dans la poche pour perfusion intraveineuse -
23. 21/01/2014 - Erivedge® (vismodegib) - Précaution relative aux étiquettes des flacons afin de garantir la sécurité d'emploi -
24. 13/01/2014 - Diane 35 et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde -
25. 06/01/2014 - Alerte - Erbitux (cétuximab) : importance de la détermination du statut mutationnel des gènes RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS) avant d'instaurer un traitement par Erbitux -

En 2013, le nombre de ces lettres s'est élevé à 58. Viennent s'ajouter les messages concernant les « ***Ruptures de stock et arrêts de commercialisation des médicaments*** », « ***Retraits de lots et de produits*** », « ***Autres mesures de sécurité*** » et les « ***Communiqués / Points presse*** ».
Certaines de ces alertes concernent le signalement de nouveaux effets indésirables mis en évidence après la mise sur le marché du médicament concerné. Vu sous l'angle de la qualité et de la sécurité des soins, les informations qu'elles contiennent sont donc importantes.
Il existe un contraste assez saisissant entre le nombre de communiqués publiés et la rareté des études mesurant l'impact des alertes sanitaires relatives au médicament sur la pratique quotidienne des professionnels de santé. Ceci est vrai à l'étranger comme en France. En 2012, une équipe de chercheurs néerlandais a effectué une revue systématique de la littérature traitant de l'impact de ces alertes. Ces chercheurs ont identifié 50 articles publiés entre janvier 2006 et janvier 2010. Aucun d'entre eux ne concernait un travail effectué en France. En résumé, il est apparu que quelques unes de ces alertes ont au mieux un impact qui est le plus souvent modeste. D'autres n'ont pas modifié les pratiques. Certaines ont eu des effets inattendus [292 Piening S 2012]. Notre recherche personnelle nous a permis d'identifier une étude publiée en 2011 par une équipe française [293 Théophile H 2011]. Nous avons repris les principaux éléments de ce travail dans les lignes qui suivent. Après des signalements réitérés de malaises survenus chez des nourrissons immédiatement après l'administration orale de deux marques de solution de vitamine D, une *lettre aux professionnels de santé* contenant des recommandations pour l'administration de la vitamine D a été envoyée à tous les pédiatres et les pharmacies françaises et aux médecins généralistes ayant une pratique très orientée pédiatrie. La lettre et un communiqué de presse ont été publiés sur le site de l'Agence française du médicament et distribués via une liste de diffusion. L'objectif de cette étude était d'évaluer son efficacité. Un questionnaire a été envoyé à un échantillon tiré au hasard de 145 pédiatres, 680 médecins généralistes et 230 pharmaciens. 49 % des répondants pédiatres, 48% des médecins généralistes et 67 % des pharmaciens avaient pris connaissance du contenu de cette lettre. Soixante huit pour cent des pharmaciens répondants ont déclaré avoir modifié leur conseil lors de la dispensation. Cette enquête portant sur un échantillon national de professionnels de santé tirés au sort a révélé que la plupart des répondants ont prêté peu d'attention à cette lettre. Ils étaient donc peu susceptibles de changer leurs pratiques [293 Théophile H 2011].

D'une manière générale, les communiqués de l'ANSM sont postés sur le site de l'agence. Ils sont envoyés par courriel aux professionnels qui ont fait la démarche de s'abonner. Les informations concernant une spécialité médicamenteuse sont aussi transmises par voie postale à tout ou partie des médecins et pharmaciens par la firme qui la commercialise.

L'impact de ces communiqués et des courriers sur les pratiques de prescription et de dispensation n'est pas systématiquement étudié. Quand il l'est, les résultats sont parfois ceux attendus. C'est le cas des recommandations qui ont concerné les contraceptifs oraux de 3ème et 4ème générations. En 2013, l'ANSM a régulièrement communiqué sur les données de consommation des contraceptifs oraux qui confirment une baisse très importante de leur utilisation (- 45 %) et une hausse de l'utilisation des contraceptifs de 1ère et 2ème générations (+ 30 %). [294 ANSM juillet 2014]. Concernant les contraceptifs oraux, le relais opéré par les médias grand public a très certainement joué un rôle décisif.

Il arrive aussi que l'effet des recommandations s'atténue au cours du temps voire disparaisse. C'est le cas pour les hypnotiques. En décembre 2013, l'ANSM a rendu public un rapport faisant un état des lieux sur la consommation de benzodiazépines [186 ANSM déc 2013]. Ce rapport était une actualisation du rapport précédent publié en janvier 2012. L'ensemble des nouvelles données a confirmé la reprise de la consommation de benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques en lien avec une prescription importante de ces molécules et pour une durée souvent trop longue. Devant le constat d'une consommation toujours très importante de benzodiazépines, d'une large prescription en particulier pour des durées trop longues et de la présence de risques liés à leur utilisation, les autorités sanitaires vont mettre en place un nouveau plan d'actions. L'ANSM a annoncé qu'à cette fin, les professionnels de santé, médecins prescripteurs et pharmaciens seront consultés et impliqués directement dans la mise en place de mesures qui devraient survenir dans le courant de l'année 2014 [186 ANSM déc 2013].

Un travail portant sur les interventions émises et saisies dans ACT-IP© entre septembre 2006 et février 2009 par les pharmaciens hospitaliers français sur les médicaments psychotropes est en cours de parution [295 Parent G 2014]. Ses auteurs ont montré que le type d'intervention le plus fréquent a été l'adaptation de posologie, le plus souvent en raison d'un surdosage. Près de 45 % concernaient l'adaptation de la posologie du zopiclone ou du zolpidem chez des patients de plus de 65 ans [295 Parent G 2014]. Ce travail montre que des pharmaciens hospitaliers sont sensibilisés à la problématique des hypnotiques.

A la lumière de l'ensemble de ces données, nous proposons que le contenu d'ACT-IP© soit examiné comme pouvant potentiellement informer sur le degré d'appropriation et de relais par les pharmaciens des messages sanitaires, relatifs aux médicaments, délivrés par les agences de santé. Le taux d'acceptation des médecins donnerait une indication complémentaire sur leur adhésion à voir le pharmacien exercer un tel rôle.

IV.3.6. Apporter un éclairage sur les performances collectives et individuelles[25].

Nous définissons la performance du pharmacien lors de l'analyse des prescriptions par sa capacité à identifier les problèmes liés au médicament. Un pharmacien très performant identifierait tous les problèmes.
D'une manière générale, l'étude de cette capacité à détecter un problème médicamenteux souffre d'un déficit de recherche [78 Krska J 2008]. Rares sont les études de la performance du pharmacien dans le cadre de l'analyse des prescriptions [296 Haavik S 2006] [78 Krska J 2008] [79 LaFleur J 2009] [297 Laaksonen R 2010] [298 Beex-Oosterhuis MM 2013] [299 Kwint HF 2014]. Essentiellement étrangères, elles concernent l'exercice officinal à l'exception d'une seule [298 Beex-Oosterhuis MM 2013]. Une d'entre elles a mis en évidence que la fréquence d'intervention pouvait varier d'un facteur un à dix d'un pharmacien à l'autre

[25] Nous n'aborderons pas ici l'aspect économique attaché aux interventions du pharmacien tant en milieu hospitalier qu'en officine. Cette thématique est l'objet d'une recherche en cours par une doctorante travaillant au sein de la même école doctorale que celle qui nous a accueilli. Le lecteur intéressé pourra se tourner vers le document suivant : Vo TH, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose FX, Bosson JL, Conort O, Allenet B, Bedouch P. Methods assessing the potential significance of a pharmacist intervention – a systematic review. En cours de soumission.

[296 Haavik S 2006]. En France, deux publications ont abordé cette question par le biais de comparaison de la performance d'internes en pharmacie avant et après la mise en place d'un programme de formation dédié à cette activité [69 Charpiat B 2003] [28 Planus C 2007].
Parmi ces travaux, on distingue deux approches méthodologiques différentes. La première porte sur des dossiers patients. Elle consiste à comparer les problèmes médicamenteux détectés par des praticiens avec ceux relevés par des «experts» s'appuyant sur un mode opératoire défini a priori et validé. Le nombre d'experts était variable: un expert [297 Laaksonen R 2010], ou deux et plus [78 Krska J 2008] [79 LaFleur J 2009] [299 Kwint HF 2014]. Ces experts sont présentés comme ayant plusieurs années d'exercice dans le domaine d'intérêt ainsi qu'une connaissance approfondie des recommandations cliniques nationales.
La seconde méthode consistait à introduire 40 erreurs de prescriptions dans neuf dossiers patients. Les dossiers ont été sélectionnés par cinq pharmaciens hospitaliers dont un pharmacologue. Ce sont ces mêmes praticiens qui ont défini les erreurs à introduire [298 Beex-Oosterhuis MM 2013]. Ces dossiers ont ensuite été soumis à l'analyse de pharmaciens et de techniciens en pharmacie exerçant dans 57 hôpitaux néerlandais. Sur l'ensemble des centres participants, le pourcentage moyen de détection des problèmes médicamenteux a été de 59% [valeurs extrêmes : 7 % - 88 %]. Le pourcentage moyen de solution correcte proposée pour résoudre le problème détecté a été de 57 % [valeurs extrêmes : 7 % - 80 %]. Dans la majorité des cas, les problèmes détectés ont été gérés correctement. Ce travail apporte un éclairage important sur le taux élevé d'erreurs qui n'ont pas été détectées (41 % en moyenne) et sur la très grande variabilité inter centres relative à la capacité de détection [298 Beex-Oosterhuis MM 2013].
Le second mode de lecture du contenu de la base ACT-IP© que nous proposons apparaît complémentaire aux deux méthodes recensées. Les lacunes identifiées pourraient ensuite être sélectionnées comme erreurs de prescription à introduire dans des dossiers tests destinés à alimenter des programmes de formation continue.

Intuitivement, on est amené à se dire que de telles différences de capacité à détecter et résoudre des problèmes médicamenteux doivent avoir des conséquences cliniques. Cependant, notre recherche bibliographique ne nous a pas permis de trouver de publication sur les conséquences cliniques attachées à la variabilité de la performance des pharmaciens. Ce type de recherche reste probablement à concevoir et à mettre en œuvre.

Nous avons néanmoins trouvé un travail qui a étudié la relation entre la variabilité de la performance individuelle et ses conséquences cliniques. Il nous a semblé utile d'en présenter les résultats ici. **Cela nous permettra de revenir ensuite à ces données dans le dernier paragraphe de cette discussion qui traitera des conditions d'exploitation du contenu de la base ACT-IP©.** L'objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre l'habileté opératoire de 20 chirurgiens et les complications survenues chez 10343 patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique [299 Birkmeyer JD 2013]. Chaque opération a fait l'objet d'un enregistrement vidéo. Ces vidéos ont été anonymisées. Elles ont ensuite été analysées par dix chirurgiens. Le score d'habileté technique établi sur une échelle graduée de zéro à cinq a varié de 2,6 à 4,8 selon les chirurgiens évalués. Cinq chirurgiens avaient un score d'habileté égal à 2,9 et cinq chirurgiens avaient un score d'habileté égal à 4,4. Les résultats ont montré qu'il existe une relation entre le score d'habileté et la survenue de complications. Les chirurgiens les moins habiles avaient un temps d'opération le plus long (137 minutes versus 98 minutes). Le taux de complication pour les plus habiles était de 5,2 % versus 14,5 % pour les moins habiles. Parmi les complications particulières observées, les moins habiles avaient un taux d'infection plus élevé que les plus habiles (4,6 % versus 1,04 %), un taux de complications pulmonaires plus élevé (3,91 % versus 0,71 %). Il en était de même pour la mortalité (0,26 % versus 0,05 %). Cette étude met en évidence que les compétences techniques et les habiletés varient grandement d'un praticien à l'autre et que tout ceci a un impact sur le taux de complication et la mortalité. Ce travail met en lumière

toute l'utilité qu'il y a de développer une analyse des pratiques par les pairs [300 Birkmeyer JD 2013].

IV.3.7. Concevoir un module d'analyse du contenu d'ACT-IP© à des fins pédagogiques.

Des pharmaciens hospitaliers délèguent une partie du travail d'analyse des prescriptions à des internes. Imaginons que ces internes aient reçu des enseignements spécifiques à la détection des erreurs de prescription d'une manière générale [301 Peeters MJ 2009], au repérage des interactions médicamenteuses [302 Trujillo J 2009] ou encore au signalement des effets indésirables [303 Christensen ST 2011]. L'outil de codification de la SFPC leur offre la possibilité de dresser une cartographie des IP qu'ils réalisent. Il apparaît donc possible en réalisant des études de type avant – après de déterminer si le registre des interventions s'est élargi. Les mêmes principes de travail pourraient être appliqués aux étudiants en stage hospitalier de 5ème année.
De notre point de vue, la mise en commun de ces données au sein d'un service, associée à la collaboration entre internes, étudiants de 5ème année et praticiens donne la possibilité à chacun de se situer. L'analyse des données produites par chaque interne et leur intégration dans les programmes d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) conduits par les praticiens leur permettraient d'identifier les domaines d'intervention pour lesquels ils ne sont pas encore ou pas assez préparés. Récemment Bourne et coll ont développé une telle approche dans le cadre du programme EPP de leur service [25 Bourne C 2014].

Pour en revenir à l'analyse du contenu d'ACT-IP®, on est donc tenté de suggérer aux développeurs de concevoir un module d'analyse facilitant l'évaluation des pratiques professionnelles individuelles au sein d'un même service. Ce module servirait tout autant aux praticiens qu'aux internes et aux étudiants qu'ils encadrent à l'hôpital.

IV.3.8. Analyser dans l'espace et dans le temps le nombre et la nature des IP enregistrées dans ACT-IP©.

Les données collectées dans ACT-IP© comportent notamment l'hôpital, le département et la date de l'intervention pharmaceutique[26]. On peut aisément imaginer la constitution d'un film retraçant en trois dimensions sur une carte de la France la progression sous forme d'histogrammes géolocalisés du nombre cumulé d'interventions pharmaceutiques saisies. On pourrait regarder cette modélisation comme un moyen direct d'apprécier l'appropriation de l'outil de codification de la SFPC et d'ACT-IP© par les pharmaciens hospitaliers français. Là encore, l'histoire serait à écrire avec ce qu'on y trouve et ce qu'on n'y trouve pas. Nous rappelons ici, qu'en France, on ne dispose pas actuellement d'études similaires à celles conduites aux Etats-Unis ou dans d'autres pays relatives aux activités des pharmaciens

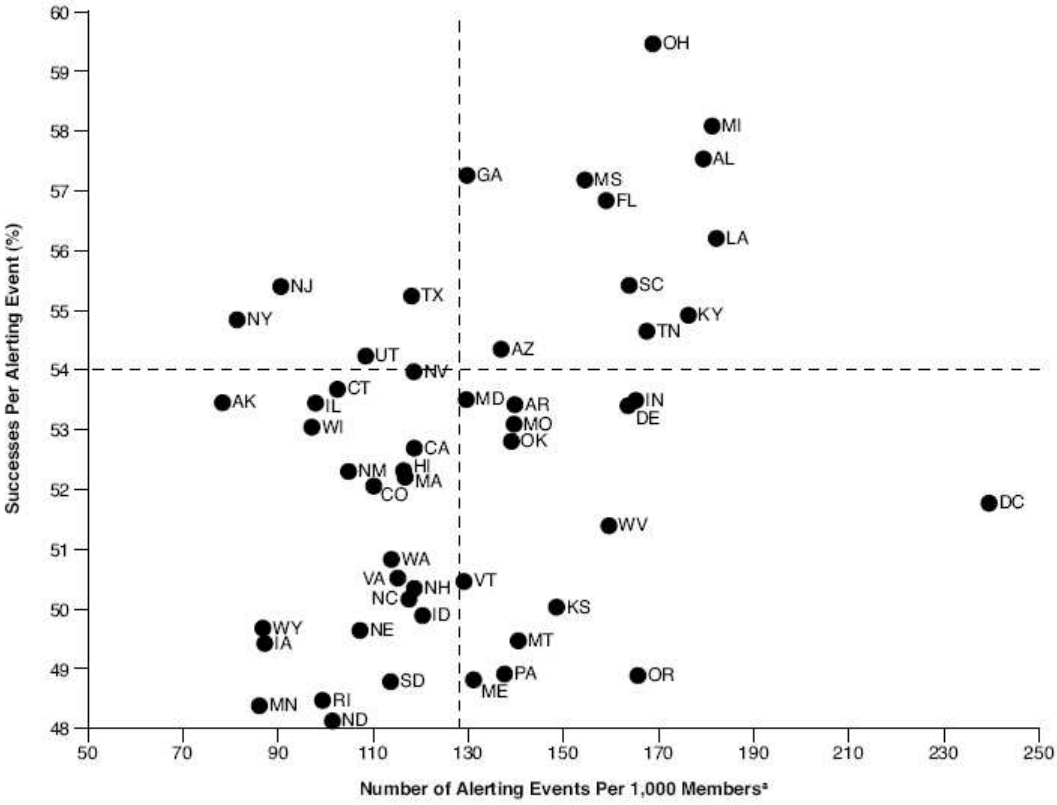
---

26 Nous invitons le lecteur à réfléchir à l'idée que le contenu d'ACT-IP© comporte une dimension historique. L'histoire contemporaine de la pharmacie hospitalière française reste à écrire. Il en est de même pour l'histoire du développement en France de la pharmacie clinique et du soin pharmaceutique. En se servant du contenu d'ACT-IP©, l'historien sera en mesure de pointer du doigt les mythes qui ont émergé. Son travail contribuera à relativiser la portée des textes hagiographiques supportant ces mythes qui ne manqueront pas de voir le jour, voire découragera leurs auteurs potentiels de les écrire. Compte tenu de la nature des informations recueillies dans ACT-IP©, notamment *Numéro de la Fiche de saisie par ordre d'entrée, Date, Centre : identité de l'hôpital, Nom du Pharmacien, Qualité du pharmacien intervenant: praticien hospitalier, assistant, interne* le chercheur pourra opérer une déconstruction et une reconstruction dans l'espace et dans le temps des utilisateurs de l'outil de codification des IP de la SFPC qui ont contribué à alimenter ACT-IP©. En combinant ces données avec les publications ayant pour support l'outil de codification des IP de la SFPC et pour thèmes la pharmacie clinique et le soin pharmaceutique, l'historien pourra faire la part des choses entre les intentions, les exhortations, les proclamations et les réalisations.

hospitaliers. Aussi, cette modélisation serait un moyen d'identifier des zones de croissance (lente, moyenne ou rapide – termes ici à définir) et de repérer la persistance de zones désertiques. Ce type de modélisation dynamique pourrait aussi être appliqué à la nature des problèmes détectés, des interventions réalisées et des médicaments concernés. De nombreuses publications sont maintenant réalisées ou complétées au moyen de films que l'on peut visionner sur Internet. Il serait intéressant de déterminer s'il existe des modèles de diffusion géo-spatio-temporelle des IP. Y a-t-il des sites de gisement de nouvelles IP et quelle est la cinétique de leur diffusion ? Un travail étatsunien donne une idée de ce que pourrait apporter ce type d'approche [304 Feifer RA 2010]. Des chercheurs ont étudié la répartition géographique des alertes transmises aux médecins prescripteurs par un organisme privé d'assurance en santé (MEDCO Health Solution). Cet organisme dispose d'un système d'alerte nommé RationalMed. Ce programme comporte des milliers d'algorithmes qui analysent en continu les données contenues dans les dossiers patients afin d'identifier des risques médicamenteux. Quand un problème médicamenteux est détecté, tel qu'une contre-indication, le prescripteur est alerté par un courriel ou par un fax. Une analyse des alertes a été réalisée sur l'année 2008. Elle a concerné 12,6 millions de patients adhérents répartis dans tous les Etats-Unis. Les auteurs ont étudié la prévalence des prescriptions potentiellement dangereuses pour 1000 patients, ceci pour chaque état. Le taux d'acceptation de ces alertes par le prescripteur a aussi été calculé lorsque la prescription était modifiée. Le nombre d'alertes a été en moyenne de 128 pour 1000 adhérents. Le taux d'acceptation global a été de 54 %. Quand on regarde dans les détails, on se rend compte que la prévalence variait de 78 pour 1000 en Alaska à 240 pour 1000 dans l'état de Washington. Le taux d'acceptation était le plus bas en Dakota du Nord (48,1 %) et le plus élevé dans l'Ohio (59,5 %). A titre d'illustration, la figure 9 présente le taux d'alertes pour 1000 adhérents et le pourcentage d'acceptation dans l'ensemble des états américains [304 Feifer RA 2010].

Figure 9 : Répartition du nombre d'alertes concernant des prescriptions potentiellement dangereuses pour 1000 adhérents et du nombre d'acceptation dans l'ensemble des états américains selon l'étude de Feifer RA publiée en 2010.

FIGURE 2 Potential Safety Issues and Prescriber Responsiveness to Alerts by State



[a]A member is an enrolled person of any age whose plan sponsor uses the safety alerting program, regardless of whether the member filled any prescriptions during 2008.

IV.3.9. Réfléchir à la manière de porter le contenu d'ACT-IP à la connaissance des patients qui un jour pourraient s'y intéresser, tout en assurant la protection des données et la protection de ceux qui les produisent.

Nous avons choisi de terminer cette discussion par un sujet de réflexion qu'il nous apparaît essentiel d'amorcer. Il nous semble que la Société Française de Pharmacie Clinique devrait prendre l'initiative de porter ce projet.

Notre argumentaire comportera deux parties :

- Pour quelles raisons les patients pourraient-ils s'intéresser au contenu d'ACT-IP© ?
- Pourquoi assurer la protection des données et garantir la protection de ceux qui les produisent ?

IV.3.9.1. Pour quelles raisons est-ce que les patients pourraient s'intéresser au contenu d'ACT-IP© ?

Dans le paragraphe IV.3.6, nous avons montré que l'analyse du contenu d'ACT-IP© pouvait apporter un éclairage sur les performances collectives et individuelles. Ce paragraphe s'achevait par un exemple d'évaluation de performance issu du domaine de la chirurgie [300 Birkmeyer JD 2013]. Cette étude a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM). Quelques semaines plus tard, le *Journal of American Medical Association Internal Medicine* commentait tout l'intérêt que présentait l'annonce faite par Medicare&Medicaid[27]

[27] Medicare est le système d'assurance-santé géré par le gouvernement des États-Unis au bénéfice des personnes de plus de 65 ans ou répondant à certains critères. http://fr.wikipedia.org/wiki/Medicare

de permettre au grand public d'accéder aux données anonymisées relatives au paiement individuel des praticiens par Medicare [305 Milstein A 2014]. Cette décision était notamment motivée par un souci de prévenir des fraudes médicales. La réflexion se poursuivait ensuite en s'appuyant sur les résultats de l'étude publiée dans le NEJM pour dire tout l'intérêt qu'auraient les patients à connaître les performances de leurs médecins [305 Milstein A 2014]. Cela nous conduit donc à imaginer qu'un jour peut-être, en France, les patients s'attacheront à connaître les performances de leurs pharmaciens[28].

IV.3.9.2 Pourquoi assurer la protection des données et garantir la protection de ceux qui les produisent ? [29]

Les professionnels de santé exercent dans un environnement où sont mis en jeu des intérêts financiers considérables. Actuellement, ils concernent en tous premiers lieux les industriels qui commercialisent des produits de santé et les firmes qui commercialisent les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC). Dans ces NTIC, on trouve les logiciels de prescriptions incluant le module permettant l'analyse pharmaceutique. Les données générées par l'emploi de ces outils alimentent le dossier patient. Quelques chiffres donnent une idée des sommes mises en jeu. En 2009, le chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique au niveau mondial a été estimé à **837 milliards de dollars** [306 Karamehic J 2013]. Pour ce qui est des NTIC, les sommes mises en jeux sont elles aussi très importantes. Ainsi en 2011, en France, la Direction Générale de l'Organisation des Soins annonçait un budget de 750 millions d'euros pour le déploiement des systèmes d'information hospitaliers dans le cadre du plan Hôpital 2012 [307 DGOS 2011]. Aux Etats-Unis, le budget voté par le congrès en 2009 pour le développement des technologies de l'information en santé et notamment l'informatisation du dossier patient était de **787 milliards de dollars** [308 Grams R 2012].

Lorsque des intérêts contradictoires s'affrontent, cela provoque de fortes turbulences. Quand ces turbulences surviennent dans le domaine de la santé, elles deviennent un obstacle à un exercice professionnel quotidien serein. C'est ce qui se produit actuellement avec la politique affichée par les pouvoirs publics de réduction des dépenses de santé, qui en pratique, devrait s'opposer aux contraintes de rentabilité à deux chiffres des firmes pharmaceutiques. Lorsque des intérêts contradictoires s'affrontent, alors chaque professionnel de santé devrait avoir à l'esprit les éléments suivants :

Medicaid est un programme créé aux États-Unis qui a pour but de fournir une assurance maladie aux individus et aux familles à faibles revenus et ressources. Il est géré par les États qui le subventionnent conjointement avec le gouvernement fédéral. http://fr.wikipedia.org/wiki/Medicaid.

[28] Nous saisissons l'occasion pour soumettre au lecteur l'interrogation suivante: quelles sont les actions à mettre en œuvre et les conditions à rassembler pour qu'un jour chaque patient s'interroge sur les "performances" de son pharmacien ? Concernant le grand public, le terme *performance* pourrait être remplacé par "*ses compétences"*, "*ce qu'il sait faire"*, "*ce qu'il propose dans le domaine du soin médicamenteux"*. Les organisations professionnelles devraient tenter d'y répondre en s'associant avec des chercheurs en sciences humaines et sociales par exemple. Les enseignants des facultés de pharmacie pourraient aussi inviter les étudiants à se pencher sur cette question le plus tôt possible dans le cursus des études.

[29] Nous espérons que ce qui est développé dans ce paragraphe ne donnera pas comme idée au lecteur que l'auteur voit le mal partout. L'auteur tient à souligner qu'il ne perd pas de vue que les professionnels de santé, par leur engagement dans le soin sauvent des vies et soulagent la douleur. Ils contribuent à prévenir certaines maladies et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de pathologies chroniques. Pour cela on peut dire qu'ils font un travail honorable, respectable et formidable. Néanmoins, pour pouvoir faire un travail aussi honorable, respectable et formidable que faire se peut, l'auteur a pris pour habitude au cours de ses trente années de pratique professionnelle de toujours garder un œil rivé – afin de les tenir à bonne distance - sur les éléments qui pourraient empêcher ce travail de rester honorable, respectable et formidable.

- La corruption se développe. C'est ce que mettait en lumière un éditorial du *Lancet* commentant un rapport de l'organisation non gouvernemental Transparency International [309 Lancet 2006]. Ce rapport montrait que la France n'était pas épargnée;
- Les acteurs du marketing redoublent d'imagination. Celle-ci devient débordante soutenue par des budgets dont les montants sont astronomiques [310 OMS 2013];
- Quand des chercheurs, des professionnels de santé et des journaux indépendants attirent l'attention sur les risques associés à la consommation de biens courants, dont les médicaments, ils s'exposent à des mesures d'intimidation. C'est le cas, par exemple, pour ceux qui ont publié sur le **tabac** [311 Proctor RN 2014], **le Médiator** ® [312 Ouest-France 2011], **le sel pour l'alimentation** [313 Prescrire 2008e] [314 Olivier V 2011], **le rofécoxib** [315 Prescrire 2004].

Pour ce qui est des NTIC, leur développement s'est accompagné d'une évolution de la répartition des pouvoirs au sein des organisations au profit de ceux qui détiennent l'information [316 Ash JS 2007]. On observe, de la part de certaines firmes qui commercialisent des NTIC, les mêmes stratégies marketing et de lobbying que celles qui ont été observées avec les firmes qui commercialisent des produits de santé [317 Hillestad R 2005] [318 Koppel R 2009]. Il en est ainsi des manœuvres d'intimidation au travers, par exemple, de clauses de confidentialité qui imposent une véritable loi du silence, notamment sur les accidents et les erreurs médicamenteuses induites par les outils informatiques [318 Koppel 2009] [319 Koppel R 2010] [320 Freudenheim M 2012].

Certains logiciels de prescription actuellement commercialisés en France ont intégré, dans le module accessible au pharmacien, l'outil de codification des interventions pharmaceutique de la SFPC. Les interventions faites par chaque pharmacien se trouvent donc tracées.

Les données de santé générées et stockées au sein des NTIC ont intégré le monde des big data[30] [321 Schneeweiss S 2014]. Les industriels de la santé revendiquent l'accès à ces données [322 Jain SH 2014]. A l'étranger, des établissements hospitaliers et des industriels ont établi des contrats de partenariat qui donnent accès à ces données aux industriels [322 Jain SH 2014].

C'est faire preuve de lucidité et de réalisme que d'imaginer que les industriels des produits de santé et ceux des NTIC ont des intérêts convergents. Certains de ces intérêts ne serviront peut-être pas forcément ceux de la société en général, ni ceux des patients en particulier. On peut aussi raisonnablement supposer que la défense de ces intérêts pourra perturber les conditions d'exercice des professionnels de santé.

Dans le paragraphe IV.3.5, nous avons parlé de mesurer l'impact et le degré d'appropriation des alertes et recommandations émises par les agences de santé. Nous aurions pu aussi écrire « mesurer l'impact et le degré d'appropriation par les pharmaciens du contenu des journaux adhérents à l'International Society of Drug Bulletins (ISDB)[31] comme la revue

[30] Les big data, littéralement les « grosses données », ou mégadonnées, désignent des ensembles de données qui deviennent tellement volumineux qu'ils en deviennent difficiles à travailler avec des outils classiques de gestion de base de données ou de gestion de l'information [http://fr.wikipedia.org/wiki/Big_data].

[31] International Society of Drug Bulletins (ISDB)
Prescrire est un membre fondateur de l'International Society of Drug Bulletins, un réseau mondial de bulletins thérapeutiques indépendants, un réseau d'entraide et d'actions. Fondé en 1986, l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) est un réseau mondial de plus de 60 bulletins et revues de thérapeutique indépendants des firmes pharmaceutiques, d'environ 40 pays différents, implantés sur les 5 continents. Prescrire est membre de l'ISDB depuis sa création en 1986. Depuis l'Assemblée générale de l'ISDB en 2008 au Nicaragua, Prescrire reste Secrétaire général de l'ISDB, continue à

BIP31 [32] (www.bip31.fr) ou encore la Revue Prescrire ». On peut donc imaginer qu'un pharmacien convaincu du bien fondé des arguments développés par ces revues intervienne systématiquement pour faire arrêter un médicament présentant une balance bénéfice risque défavorable. En systématisant cette posture, il va à l'encontre des intérêts financiers des firmes qui commercialisent les spécialités concernées. En faisant cela, il protège le patient contre un risque injustifié. C'est pour cette raison que les patients peuvent être intéressés de connaître les pharmaciens qui leur évitent une exposition inutile à une substance[33] potentiellement dangereuse. A la lumière de ces éléments, il est aussi légitime d'imaginer que des firmes tentent d'accéder au contenu d'ACT-IP© ou au contenu des dossiers patients qui comportent notamment les prescriptions médicamenteuses et les interventions pharmaceutiques qui en ont résulté. Il est donc indispensable d'amorcer une réflexion collective sur la protection de ces données et de ceux qui les ont générées.

---

gérer la bibliothèque des bulletins ISDB et, en coordination avec d'autres membres du Comité, à coordonner l'élaboration du bulletin de liaison des membres de l'ISDB, l'ISDB Newsletter.
Un réseau d'entraide. Les revues membres de l'ISDB poursuivent des objectifs communs familiers aux abonnés à Prescrire : publication de l'information la plus fiable possible; volonté d'agir sur la société afin d'améliorer la qualité des soins ; etc. Elles partagent aussi la préoccupation de la mise au point des méthodes de recherche documentaire, de la formation des rédacteurs, de la plus large diffusion possible.

[32] Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse Faculté de Médecine, 37 allée Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France,

[33] Personnellement, il ne nous est plus possible d'employer le terme « médicament » pour des substances dont le balance bénéfice risque est nettement défavorable.

Conclusion

Conclusion
Des savoirs nécessaires aux savoirs sollicités lors de l'exercice pharmaceutique clinique : déconstruction et reconstruction à partir du contenu de la base ACT-IP© de la Société Française de Pharmacie Clinique.

La quantité de savoirs dans laquelle doivent puiser les professionnels de santé est considérable. Rien que pour le médicament, le nombre de connaissances de base à mobiliser est de l'ordre de 1,5 millions, si l'on s'en réfère au contenu des résumés caractéristiques produit. La collaboration entre professionnels de santé et la sollicitation des outils documentaires sont donc de mise. La collaboration qui lie médecins et pharmaciens est centrée sur le médicament. Quand un pharmacien s'entretient avec un patient, qu'il l'écoute, qu'il l'observe et qu'il examine le contenu de son dossier afin d'analyser l'ordonnance, il est souvent amené à faire une intervention auprès du médecin.

L'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique et la base de données ACT-IP © ont été mis au point par le groupe Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique. Ces outils se sont avérés facile d'emploi en routine clinique. L'augmentation régulière du nombre d'IP enregistrées, du nombre de centres participants, des pharmaciens inscrits et des publications qui s'appuient sur ces outils en atteste. Elle renseigne aussi de manière indirecte sur le développement de cette collaboration entre pharmaciens et médecins.

La base ACT-IP© mise en ligne permet à chaque pharmacie de recueillir et d'analyser ses interventions. L'ensemble des données collectées autorise aussi des études multicentriques voire de dimension nationale.

La première idée qui vient à l'esprit est d'étudier le nombre et la nature des interventions qui ont été collectées. Concernant le nombre et la nature des IP saisies dans ACT-IP©, le champ d'investigation est vaste. La recherche peut porter sur un médicament ou une classe de médicaments, un groupe de patients, une tranche d'âge, une spécialité médicale, une catégorie de médecins, un service hospitalier, un hôpital, plusieurs hôpitaux, plusieurs hôpitaux dans différents pays etc…. et la combinaison de tous ces paramètres.
Il est possible de regarder ce contenu comme apportant un éclairage sur les erreurs de prescriptions. Cependant, les résultats de notre travail nous invitent à insister sur le fait que de sérieuses précautions méthodologiques doivent encadrer cette voie d'investigation. Il est important qu'elles intègrent toutes les variables explicatives, qui sont à même de - ou de ne pas - générer une intervention pharmaceutique.

Au-delà de la thématique portant sur le nombre et la nature des interventions pharmaceutiques, nous avons fait diverses propositions qui élargissent très nettement le champ d'investigation.

Le fait qu'il existe une structure commune entre les modèles proposés relatifs respectivement aux connaissances nécessaires pour prescrire, au contenu d'ACT-IP© et à la composition des bases d'information sur le médicament, ouvre la voie à des connexions entre ces ensembles. Ces connexions faciliteront les requêtes informatiques destinées à systématiser l'identification des interventions pharmaceutiques absentes. Ces interventions absentes seront à mettre en lien avec les caractéristiques des outils documentaires actuellement disponibles et ainsi objectiver leurs insuffisances. D'autres domaines restent à étudier, tels que la mesure de l'impact et du degré d'appropriation des alertes et recommandations émises par les agences de santé, les performances collectives et individuelles des pharmaciens ou encore la conception d'un outil à finalité pédagogique pour les étudiants et les internes.

Avec le paracétamol, le potassium et le Médiator®, nous avons illustré de quelle manière il est possible de faire une autre lecture du contenu de la base ACT-IP©. L'identification des absences à partir des évidences justifie les réserves émises à destination de ceux qui voudraient regarder le contenu d'ACT-IP© sous un angle essentiellement épidémiologique. Ainsi la recherche de ce qui normalement aurait dû se trouver dans cette base, et qui s'est de fait avéré absent, révèle de quelle manière la performance des pharmaciens peut apparaître insuffisante, voire prise en défaut. Vu sous cet angle, notre travail apporte le défaut de lecture comme un élément supplémentaire à l'ensemble des facteurs latents d'iatrogénie médicamenteuse.
En déconstruisant le contenu de la base ACT-IP©, nous avons montré qu'il résultait de la combinaison de multiples processus. Cela nous conduit à poser qu'il est imprudent de le résumer au seul versant épidémiologique, nature et nombre des IP. Cette approche s'avère trop restrictive. Elle pourrait se révéler biaisée par des facteurs de fluctuations non identifiés.

Démontrer que le contenu d'ACT-IP© se caractérise aussi par les IP absentes alors qu'elles auraient dues être présentes confirme que cette base de données ne peut pas se revendiquer comme une épidémiologie des erreurs de prescription. Cette démonstration permet d'affirmer que ce contenu d'ACT-IP© constitue avant tout une base solide d'analyse des pratiques des pharmaciens qui valident des prescriptions.

Au total, jusqu'en 2011, dans le domaine de l'analyse des pratiques, la France apparaissait très en retard comparativement à des pays voisins et à l'Amérique du Nord. Si un nombre croissant de pharmaciens adhèrent aux nouvelles orientations proposées par la SFPC et reprises par diverses organisations professionnelles, ces derniers auront les moyens d'objectiver enfin la qualité et le niveau de leurs pratiques professionnelles et *in fine* une partie du service rendu aux patients et à la société. A moyen terme, la pharmacie française, si elle décide de d'engager plus avant dans le soin pharmaceutique, devrait rejoindre le concert des publications internationales en ce qui concerne la recherche sur les pratiques professionnelles et la mesure de l'impact de ces pratiques sur la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients.

Bibliographie

1. [Calop J 1986] Calop J. La pharmacie clinique : pourquoi ? Comment ? Paris, Collection « Marketing » ? Ellipses éditeur, 1986.

2. [LeBlanc JM 2005] LeBlanc JM, Dasta JF. Scope of international hospital pharmacy practice. Ann Pharmacother 2005;39:183-191.

3. [OMS – FIP 2006] Organisation mondiale de la santé et Fédération internationale pharmaceutique. Elargir la pratique pharmaceutique Recentrer les soins sur les patients. Manuel Edition 2006. Consultable à l'adresse suivante : https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeFR.pdf

4. [Cipolle RJ 1998] Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care pactice. New York: McGraw Hill; 1998

5. [Dooley MJ 2004] Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J 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; 57:513-21.

6. [Conort O 2004] Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. Journal de Pharmacie Clinique 2004 ; 23 : 141-7.

7. [Allenet B 2006] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci 2006 ; 28 : 181-8.

8. [Bedouch P 2007] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose FX, Escoffier L, Conort O, Allenet B. Documentation des interventions pharmaceutiques sur le site Internet de la Société française de pharmacie clinique : finalité, mode d'emploi et perspectives. Journal de Pharmacie Clinique 2007; 26 : 40-4.

9. [Bedouch P 2008a] Bedouch P. Diffusion des bonnes pratiques de prescription: Modélisation des interventions pharmaceutiques. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Pharmacie clinique : Lyon 1 : 26 juin 2008 Université Claude Bernard - Lyon 1.

10. [Tully MP 2009] Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. Drug Saf 2009;32:819-36.

11. [Ostini R 2009] Ostini R, Hegney D, Jackson C, Williamson M, Mackson JM, Gurman K, Hall W, Tett SE: Systematic review of interventions to improve prescribing. Ann Pharmacother 2009;43:502-513.

12. [Husson MC 2008] Husson MC. Thériaque® : base de données indépendante sur le médicament, outil de bon usage pour les professionnels de santé. Ann Pharm Fr. 2008 Nov-Dec;66(5-6):268-77.).

13. [Bergk V WE 2005] Bergk V WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam M. Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:327-35.

14. [Health Canada non daté] Health Canada. Drug Product Database. Available at [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php]. Last consultation April 1st 2013.

15. [Drugs & Medications non daté] Drugs & Medications. Drug Index A to Z. Available at [http://www.drugs.com/] Last consultation April 1st 2013.

16. [LEM non daté] Les Entreprises du Médicament. Le marché intérieur. Available at [http://www.leem.org/article/marche-interieur] Last consultation April 1st 2013.

17. [CHSRF non daté] Canadian Health Services Research Foundation. Mythbusters. Available at [http://www.chsrf.ca/Migrated/PDF/myth25_e.pdf] Last consultation April 1st 2013.

18. [Nicholson D 2006] Nicholson D, Hersh W, Gandhi TK, Weingart SN, Bates DW. Medication errors: not just a few "bad apples". J Clin Outcomes Manag 2006;13:114-115.

19. [Legault F 2009] Legault F, Humbert J, Amos S, Hogg W, Ward N, Dahrouge S, Ziebell L. Difficulties encountered in collaborative care: logistics trumps desire. J Am Board Fam Med 2012;25:168-76.

20. [Anthierens S 2010] Anthierens S, Tansens A, Petrovic M, Christiaens T. Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy. BMC Family Practice 2010;11:65.

21. [Duke JD 2010] Duke JD, Li X, Grannis SJ. Data visualization speeds review of potential adverse drug events in patients on multiple medications. J Biomed Inform 2010;43:326-31.

22. [Bedouch P 2009] Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu E, Foroni L 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 Fr 2009;67:3-15.

23. [Rhalimi M 2011] Rhalimi M, Mangerel K, Armand-Branger S. Les activités de pharmacie clinique : point de vue de pharmaciens évoluant dans un établissement gériatrique. J Pharm Clin 2011;30:175-87.

24. [Morice E 2011] Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge C. Évaluation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. Pharm Hosp Clin 2011; 46: e33–e48.

25. [Bourne C 2014] Bourne C, Périchou J, Brutel A, Laleuf A, Bergheau F. Comment améliorer nos pratiques de validation d'ordonnance ? Le staff EPP pharmacie Clinique. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien (sous presse).

26. [Coursier S 2008] Coursier S, Bontemps H, Brantus JF, Allenet B. Impact économique des interventions pharmaceutiques: quelle problématique? Illustration dans un service de rhumatologie. J Pharm Belg 2008;63:103-9.

27. [Rose FX 2009] Rose FX, Escofier L, Conort O, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Bedouch P, Allenet B. Etude multicentrique de l'impact économique des interventions pharmaceutiques. Gestions Hospitalières 2009, 490: 549-554.

28. [Planus C 2007] Planus C, Charpiat B, Calop N, Allenet B. Effects of training program on the practice of hospital pharmacy residents in the field of prescription analysis. Pharmacy Education 2007;7:1009-115.

29. [Feldman D 2013] Feldman D, Moal F, Rondeau F, Vidal F, Lepelletier A, Navas D et al. Analyse pharmaceutique des prescriptions: une formation régionale par échanges d'expériences. Pharm Hosp Clin 2013 ;48 :157-174.

30. [Gaillard K 2006] Gaillard K, Bohand X, Beranger C, Boulliat C, Guevel C. Évaluation des interventions pharmaceutiques à l'hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne dans le cadre d'une dispensation journalière individuelle et nominative. J Pharm Clin 2006;25;39-47.

31. [Armoiry X 2006] Armoiry X, Lassiaz C, Jurus V, Charpiat B. Activité d'analyses pharmaceutiques des ordonnances : comparaison avant et après informatisation de la prescription au sein d'un service de chirurgie. Techniques Hospitalières 2006, 696:29-36.

32. [Demange C 2007] Demange C. Analyse pharmaceutique des prescriptions en unité de soins à l'aide de la fiche d'intervention de la Société française de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2007;26:45-52.

33. [Cabelguenne D 2007] Cabelguenne D, Sourty A, Meunier F, Beaupere P, Bert A, Pittel-Buttez MA. Comment concilier pharmacie clinique et évaluation des pratiques professionnelles : exemple de la démarche des équipes médicales et pharmaceutique des prisons de Lyon. J Pharm Clin 2007;26:158-65.

34. [Benoit P 2007] Benoit P, Mangerel K, Garreau I, Vonna P, Juste M. Évaluation des moyens mis en œuvre et acceptation d'une présence pharmaceutique dans les services de soins. J Pharm Clin 2007;26:83-90.

35. [Bedouch P 2008b] Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose FX, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. Ann Pharmacother 2008;42:1095-103.

36. [Coursier S 2009] Coursier S, Bontemps H. Quantification des activités de pharmacie clinique: utilisation au quotidien de l'outil proposé par la Société française de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2009;28:207-11.

37. [Bedouch P 2009] Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson JL et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. J Clin Pharm Ther 2009;34:187-95.

38. [Arques-Armoiry E 2010] Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N et al. Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un CHU. Rev Med Interne 2010;31:804-11.

39. [Tanguy-Goarin C 2011] Tanguy-Goarin C, Mugnier N. L'activité de pharmacie clinique en hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie améliore significativement l'efficacité des actions pharmaceutiques et la prévention des problèmes pharmacothérapeutiques. Pharm Hosp 2011;46:4-12.

40. [Belaiche S 2012a] Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. J Nephrol 2012;25:782-8.

41. [Bedouch P 2012] Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarere J, Foroni L, Calop J, Bosson JL, Allenet B. Computerized physician order entry system combined with on-ward pharmacist: analysis of pharmacists' interventions. J Eval Clin Pract 2012;18:911-8.

42. [Belaiche S 2012b] Belaiche S, Romanet T, Bell R, Calop J, Allenet B, Zaoui P. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. J Nephrol 2012;25:558-65.

43. [Charpiat B 2012a] Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. Ann Pharm Fr 2012;70:213-8.

44. [Charpiat B 2012b] Charpiat B, Goutelle S, Schoeffler M, Aubrun F, Viale JP, Ducerf C et al. Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study. Acta Anaesthesiol Scand 2012;56:1047-51.

45. [Chabia Y 2012] Chabia Y, Galveza O, Granetb JP, Mattonc T, Merlina C, Rey P. Évaluations de la qualité rédactionnelle des prescriptions médicamenteuses et des interventions pharmaceutiques à l'HIA Legouest à Metz. Médecine et armées, 2012;40:281-88.

46. [Al-Hajje AH 2012] Al-Hajje AH, Atoui F, Awada S, Rachidi S, Zein S, Salameh P. Drug-related problems identified by clinical pharmacist's students and pharmacist's interventions. Ann Pharm Fr 2012;70:169-76.

47. [Prot-Labarthe S 2013] Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussières JF, Brion F, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries. Int J Clin Pharm 2013;35:251-9.

48. [Raimbault-Chupin M 2013] Raimbault-Chupin M, Spiesser-Robelet L, Guir V, Annweiler C, Beauchet O, Clerc MA, et al. Drug related problems and pharmacist interventions in a geriatric unit employing electronic prescribing. Int J Clin Pharm 2013;35:847-53.

49. [Parent G] Parent G, Bedouch B, Conort O, Allenet B, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose F-X. Analyse multicentrique des interventions pharmaceutiques émises par les pharmaciens hospitaliers et concernant les médicaments psychotropes. Encéphale 2014 (accepté pour publication)

50. [Queneau 2006] Queneau P. La Saga du paracétamol. Médecine, 2006;2:158-9.

51. [Charpiat B 2013a] Charpiat B. Risquer sa vie avec le paracétamol par défaut d'information. La Revue Prescrire 2013;356:471-2.

52. [Charpiat 2013b] Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, Allenet B. Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals. Ann Pharm Fr. 2013;71(6):410-7.

53. [Boudjemai Y 2013] Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, Géffard F, Leboucher G, Brazier JL, Allenet B, Charpiat B. Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department. Ann Pharm Fr. 2013;71(4):260-7.

54. [Vernardet S 2005] Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. [Pharmaceutical analysis and validation of hospital prescriptions, a 5-year study]. Presse Med. 2005;34(14):990-6.

55. [Berthet S 2010] Berthet S, Charpiat B, Mabrut JY. Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. J Visc Surg. 2010 Apr;147(2):e13-8.

56. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, Skalli S, Janoly-Dumenil A. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. La Presse Médicale. 2013;42(2):e53-62.

57. [Skalli S 2014] Skalli S, Bertin C, Charhon N, Mouchoux C, Huet E, Charpiat B, Janoly-Dumenil A. Interventions des pharmaciens sur les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons dans un centre hospitalier universitaire. Ann Pharm Fr (2014, soumis pour publication)

58. [Rovers J 2011] Rovers J, Miller MJ, Koenigsfeld C, Haack S, Hegge K, McCleeary E. A guided interview process to improve student pharmacists' identification of drug therapy problems. Am J Pharm Educ 2011;75:16.

59. [Armstrong EP 2003] Armstrong EP. Community pharmacists' opinions about having diagnostic data provided with prescriptions. J Pharm Pract 2003;16(5):361.

60. [Aronson JK 2009] Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. Br J Clin Pharmacol 2009 Jun;67(6):599-604.

61. [Adelman JS 2012] Adelman JS, Kalkut GE, Schechter CB, Weiss JM, Berger MA, Reissman SH, Cohen HW, Lorenzen SJ, Burack DA, Southern WN. Understanding and preventing wrong-patient electronic orders: a randomized controlled trial. J Am Med Inform Assoc 2013;20:305-10.

62. [Horsky J 2005] Horsky J, Kuperman GJ, Patel VL. Comprehensive analysis of a medication dosing error related to CPOE. J Am Med Inform Assoc 2005;12:377-82.

63. [van der Sijs H 2010] van der Sijs H, van Gelder T, Vulto A, Berg M, Aarts J. Understanding handling of drug safety alerts: a simulation study. Int J Med Inform 2010;79:361-9.

64. [Bouchand F 2007] Bouchand F, Thomas A, Zerhouni L, Dauphin A, Conort O. Interventions pharmaceutiques avant et après informatisation de la prescription dans un service de médecine interne. Presse Med 2007;36(3 Pt 1):410-8.

65. [Charpiat B 2012c] Charpiat B, Bedouch P, Conort O, Rose FX, Juste M, Roubille R, Allenet B. Opportunités d'erreurs médicamenteuses et interventions pharmaceutiques dans le cadre de la prescription informatisée: revue des données publiées par les pharmaciens hospitaliers français. Annales Pharmaceutiques Françaises 2012;70(2):62-74.

66. [Westbrook JI 2012] Westbrook JI, Reckmann M, Li L, Runciman WB, Burke R, Lo C, Baysari MT, Braithwaite J, Day RO. Effects of two commercial electronic prescribing systems on prescribing error rates in hospital in-patients: a before and after study. PLoS Med 2012;9:e1001164.

67. [Westbrook JI 2013] Westbrook JI, Baysari MT, Li L, Burke R, Richardson KL, Day RO. The safety of electronic prescribing: manifestations, mechanisms, and rates of system-related errors associated with two commercial systems in hospitals. J Am Med Inform Assoc

2013;20:1159-67.

68. [Weideman RA 1999] Weideman RA, Berstein IA, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: 1524-9.

69. [Charpiat B 2003] 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. Journal de Pharmacie Clinique, 2003 ;22 :215-220

70. [Charpiat B 2011] Charpiat B, Bornet C, Bourdon O, Calop J, Dode X, Grassin J, Juste M, Lagrange F. Gestion des interactions médicamenteuses en routine clinique : avons-nous le bon outil ? Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2011; 46 :282-84.

71. [Jean-Bart E 2013] Jean-Bart E, Charpiat B, Bourdon O, Grassin J, Bornet C, Dode X, Calop J. État des lieux des outils documentaires pour l'analyse d'ordonnance accessibles sur Internet: pouvons nous conjuguer multiplicité avec efficacité? Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2013; 47:230-237.

72. [Charpiat B 2013c] Charpiat B, Jean-Bart E, Klegou S, Bourdon O, Grassin J, Bornet C, Dode X, Calop J. Prescription médicamenteuse chez le patient insuffisant hépatique : disposons-nous des bons outils documentaires ? In "Hépatologie aiguë en anesthésie, réanimation, urgence". Sous la direction de F Aubrun et S Duperret, Pôle Santé Editions Arnette 2013 pp 91-100.

73. [Bernard E 2014] Bernard E, Charpiat B, Mabrut JY, Ducerf C. Prescription médicamenteuse chez le patient présentant un tube digestif remanié: disposons-nous des bons outils documentaires ? (En cours de soumission).

74. [Lee SS 2009] Lee SS, Schwemm AK, Reist J, Cantrell M, Andreski M, Doucette WR, Chrischilles EA, Farris KB. Pharmacists' and pharmacy students' ability to identify drug-related problems using TIMER (Tool to Improve Medications in the Elderly via Review). Am J Pharm Educ. 2009 May 27;73(3):52.

75. [Robertson J 2010] Robertson J, Walkom E, Pearson SA, Hains I, Williamsone M, Newby D. The impact of pharmacy computerised clinical decision support on prescribing, clinical and patient outcomes: a systematic review of the literature. Int J Clin Pharm Pract 2010;18: 69-87.

76. [Peterson-Clark G 2010] Peterson-Clark G, Aslani P, Williams KA. Pharmacists' online information literacy: an assessment of their use of Internet-based medicines information. Health Info Libr J 2010;27:208-16.

77. [Shah VS 2011] Shah VS, Weber RJ, Nahata MC. Contradictions in contraindications for drug-drug interactions. Ann Pharmacother 2011;45:409-11.

78. [Krska J 2007] Krska J, Avery AJ. Evaluation of medication reviews conducted by community pharmacists: a quantitative analysis of documented issues and recommendations. Br J Clin Pharmacol 2008;65:386-96.

79. [LaFleur J 2009] LaFleur J, Larson BS, Gunning KM, Stoddard GJ, Madden CA, Oderda L, Steinvoort C, Oderda GM. Agreement Between Pharmacists for Problem Identification: An Initial Quality Measurement of Cognitive Services. Ann Pharmacother 2009;43:1173-80.

80. [Celino G 2007] Celino G, Gray N, Blenkinsopp A, Bond C, Inch J. General practitioners' experiences of medicines use review: qualitative from the national evaluation of the community pharmacy contractual framework in England and Wales. Int J Pharm Pract 2007; 15(Suppl. 2):B20–B21.

81. [Bindoff IK 2012] Bindoff IK, Stafford A, Peterson G, Kang B, Tenni P. The potential for intelligent decision support systems to improve the quality and consistency of medication reviews. J Clin Pharm Ther. 2012;37:452–8.

82. [Bindoff IK 2014] Bindoff IK, Peterson GM, Curtain C. Computer system to support medication reviews: a good but not new concept. Int J Clin Pharm 2014;36(2):218-9.

83. [Roberts LL 2010] Roberts LL, Ward MM, Brokel JM, Wakefield DS, Crandall DK, Conlon P. Impact of health information technology on detection of potential adverse drug events at the ordering stage. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(21):1838-46.

84. [Larousse 1986] Larousse. Dictionnaire de la langue Française. Sous la direction de J Dubois. Librairie Larousse pour la première édition 1986,ISBN 2-03-320211-9.

85. [ANSM 2012]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Semaine de la sécurité des patients : l'Afssaps s'engage aux côtés des acteurs du système de soins pour une utilisation plus sûre des médicaments – Communiqué, November 22, 2011. http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Semaine-de-la-securite-des-patients-l-Afssaps-s-engage-aux-cotes-des-acteurs-du-systeme-de-soins-pour-une-utilisation-plus-sure-des-medicaments-Communique (accessed 31 October 2013).

86. [ANSM 2008a] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Fiche d'aide à la dispensation du paracétamol (01/07/2008). Accessible à l'adresse suivante http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b160fb16140cb64440f685bd82ceb6ad.pdf (consulté le 25/05/2014).

87. [ANSM 2008b] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risque d'hépatotoxicité inhérent au paracétamol et en particulier aux solutions pour perfusion PERFALGAN® (paracétamol) 07/07/2008 Accessible à l'adresse suivante http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-d-hepatotoxicite-inherent-au-paracetamol-et-en-particulier-aux-solutions-pour-perfusion-PERFALGAN-R-paracetamol (consulté le 25/05/2014)

88. [Albertson TE 2010] Albertson TE, Walker VM Jr, Stebbins MR, Ashton EW, Owen KP, Sutter ME. A population study of the frequency of high-dose acetaminophen prescribing and dispensing. Ann Pharmacother 2010;44:1191-5.

89. [Gokhale M 2012] Gokhale M, Martin BC. Prescription-acquired acetaminophen use and potential overuse patterns: 2001-2008. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:226-30.

90. [Clark R 2012] Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. BMC Clin Pharmacol 2012 Jun 18;12:11.

91. [Claridge LC 2010] Claridge LC, Eksteen B, Smith A, Shah T, Holt AP. Acute liver failure after administration of paracetamol at the maximum recommended daily dose in adults. BMJ 2010;341:c6764. doi: 10.1136/bmj.c6764.

92. [Zhou L 2012] Zhou L, Maviglia SM, Mahoney LM, Chang F, Orav EJ, Plasek J, et al. Supratherapeutic dosing of acetaminophen among hospitalized patients. Arch Intern Med 2012;172:1721-28.

93. [Hill G 1990] Hill G. The KCl killer. J Med Defence Union 1990;6:10-1.

94. [Faraggi L 2007] Faraggi L, Quenon JL, Pohyer A, DeSarasqueta. Le circuit du médicament et sa sécurité. Résultats du projet régional aquitain Securimed. Gestions hospitalières. 2007 Fev;463:130-4

95. [Tubman M 2005] Tubman M, Majumdar SR, Lee D, Friesen C, Klassen TP. Best practices for safe handling of products containing concentrated potassium. BMJ 2005;331(7511):274-7.

96. [Lankshear AJ 2005] Lankshear AJ, Sheldon TA, Lawson KV, Watt IS, Wright J. Evaluation of the implementation of the alert issued by the UK National Patient Safety Agency on the storage and handling of potassium chloride concentrate solution. Qual. Saf. Health Care 2005;14: 196-201.

97. [Bonvin A 2008] Bonvin A, Vantard N, Charpiat B, Leboucher G, Pral N, Philip Girard F, Viale JP. Injection intraveineuse accidentelle d'une solution concentrée de chlorure de potassium : état des lieux deux ans plus tard. Techniques Hospitalières 2008; 710:27-33.

98. [Bonvin A 2010] Bonvin A, Vantard N , Charpiat B, Pral N, Leboucher G, Philip Girard F, Viale JP. Injection intraveineuse accidentelle de chlorure de potassium: facteurs contributifs et obstacles à la réduction du risque. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2009;28(5):436-41.

99. [Charpiat B 2010] Charpiat B, Leboucher G, Martin I, Richet C, Viale JP. Impact de campagnes de promotion de l'administration de potassium par voie orale après une injection directe accidentelle d'une solution concentrée. La Presse Médicale. 2010 Presse Med. 2010 Jul-Aug;39(7-8):835-6.

100. [AFSSAPS 2006] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solution injectables de médicaments – Recommandations 2e version. 21 décembre 2006. http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/morphine/reco_harmon_isation_etique_tage.pdf consulté le 15 décembre 2007

101. [ANSM AMM 2011] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Commission d'AMM du 13 octobre 2011 VERBATIM. Spécialités à base de chlorure de potassium - rectificatif de classe. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a31f2f8418a0ed7bb4e6ff5e25aa7c88.pdf

102. [Le Télégramme de Brest 2012] Le Télégramme de Brest. Saint-Malo. Décès d'un enfant à l'hôpital : une surdose de médicaments ? 10 août 2012 http://www.letelegramme.fr/ig/generales/regions/ille-et-vilaine/saint-malo-deces-d-un-enfant-a-l-hopital-une-surdose-de-medicaments-10-08-2012-1803401.php

103. [ARS 2012] Agence régionale de santé de Bretagne. Compte-rendu de la réunion de l'OMEDIT du 21 Novembre 2012. http://www.omeditbretagne.fr/IMG/pdf/_CR_Reunion_OMEDIT_21_11_2012_v7_.pdf

104. [World Health Organization 2007] World Health Organization. Patient Safety Solutions. Control of concentrated electrolyte solutions. Patient Safety Solutions volume 1, May 2007 http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution5.pdf (accessed 31 October 2013).

105. [Kim GH 2002] Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. Nephron 2002;92 Suppl 1:28-32.

106. [Swanson D 2003] Swanson D. Implementing an IV potassium policy. Hospital Pharmacy 2003;10:348-352.

107. [Alfonzo AV 2006] Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. Resuscitation 2006;70:10-25.

108. [Rhoda KM 2011] Rhoda KM, Porter MJ, Quintini C. Fluid and electrolyte management: putting a plan in motion J Parenter Enteral Nutr 2011;35:675-685.

109. [Levene DL 1973] Levene DL. Potassium chloride: absorption and excretion. Can Med Assoc J 1973 7;108:853-855.

110. [Lowance DC 1982] Lowance DC, Murad F, Darrow WR, Bonus L. Bioequivalence of a slow-release potassium tablet and a liquid potassium supplement. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1982;20:204-208.

111. [Toner JM 1985] Toner JM, Ramsay LE. Pharmacokinetics of potassium chloride in wax-based and syrup formulations. Br J ClinPharmacol 1985;19:489-494.

112. [Melikian AP 1988] Melikian AP, Cheng LK, Wright GJ, Cohen A, Bruce RE. Bioavailability of potassium from three dosage forms: suspension, capsule, and solution. J Clin Pharmacol 1988 ;28:1046-1050.

113. [Kuper KM 2008] Kuper KM. Intravenous to oral conversion therapy. Competence Assessment Tools for Health-System Pharmacies, Chapter 29 Fourth Edition, Copyright, 2008, ASHP. http://www.ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/ClinicalSpecialistsandScientists/IVtoPO.pdf (accessed 2014, march 15).

114. [Frachon I 2014] Frachon I. Hors-Champs Laure Adler reçoit Irène Frachon, médecin français et lançeuse d'alerte dans le cadre de l'affaire du Mediator. France Culture, 16 juin 2014. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.franceculture.fr/emission-hors-champs-irene-frachon-2014-06-16 .

115. [Bensadon AC 2011] Bensadon AC, Marie E, Morelle A. Enquête sur le MEDIATOR®. Inspection générale des affaires sociales. Janvier 2011 – Consultable à l'adresse suivante http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000028/0000.pdf

116. [Mullard A 2011] Mullard A. MEDIATOR® scandal rocks French medical community. Lancet 2011;377:890-2.

117. [URCAM Bourgogne 1998] URCAM Bourgogne. Faut-il revoir les conditions de prise en charge du MEDIATOR® ? Etude sur le respect des indications thérapeutiques. Mars 1998 Consultable à l'adresse suivante http://www.syndicardio.com/IMG/pdf/urcamBourgogne.pdf Consulté le 30/05/2014.

118. [Ménard D 2011] Ménard D. Dans la prescription du MEDIATOR® : les médecins coupables ou victimes ? Pratiques, les cahiers de la médecine utopique.10 mai 2011. [consultable à l'adresse suivante :http://pratiques.fr/Dans-la-prescription-du-MEDIATOR-R.html]

119. [Mugnier P 2011] Mugnier P, Kauffman E, Appriou C, Diverrez K. Pharmaciens et Mediator®: entre marteau et enclume. La revue Prescrire 2011;31(331): 388.

120. [Prescrire 1986] Prescrire Rédaction. Médiator°, activité ou non ? Rev Prescrire 1986 ; 6 (58) : 42.

121. Prescrire Rédaction. Benfluorex antidiabétique ? : Mediator° comprimés Rev Prescrire 1997a ; 17 (173) : 326-328.

122. [Prescrire 1997] Prescrire Rédaction. Benfluorex pour quoi faire ? Mediator° comprimés. Rev Prescrire 1997b ; 17 (179) : 807-809.

123. [Prescrire 1999a] Prescrire Rédaction. URCAM : Mediator° à la loupe. Rev Prescrire 1999a ; 19 (191) : 66-67.

124. [Prescrire 1999b] Prescrire Rédaction. Benfluorex: what use ? Rev Prescrire 1999b ; 19 (197) : 549.

125. [Prescrire 2002] Prescrire Rédaction. Baisses de prix Rev Prescrire 2002 ; 22 (234) : 820.

126. [Prescrire 2003] Prescrire Rédaction. Les amphétaminiques "cachés" : du sevrage tabagique au diabète. Rev Prescrire 2003 ; 23 (243) : 677-679.

127. [Prescrire 2005a] Prescrire Rédaction. Benfluorex interdit en Espagne. Rev Prescrire 2005a ; 25 (264) : 589.

128. [Prescrire 2005b] Prescrire Rédaction. Quelles priorités ? Rev Prescrire 2005b ; 25 (264) : 564.

129. [Prescrire 2005c] Prescrire Rédaction. Prescrire en questions : l'Agence française des produits de santé est-elle avant tout au service des patients, ou au service des firmes pharmaceutiques ? Rev Prescrire 2005c ; 25 (266) : 793-796.

130. [Prescrire 2006a] Prescrire Rédaction. Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et troubles neuropsychiatriques Rev Prescrire 2006a ; 26 (273) : 427.

131. [Prescrire 2006B] Prescrire Rédaction. Anorexigènes et hypertension pulmonaire : un risque prolongé. Rev Prescrire 2006b ; 26 (273) : 429

132. [Prescrire 2006c] Prescrire Rédaction. Obésité : le régime hypocalorique et l'activité physique restent le meilleur choix. Rev Prescrire 2006c; 26 (273) : 446.

133. [Prescrire 2006d] Prescrire Rédaction. Conflits d'intérêt à l'Afssaps : la transparence progresse et dévoile les mauvaises habitudes. Rev Prescrire 2006d; 26 (272) : 382.

134. [Prescrire 2006e] Prescrire Rédaction. Comment faire émerger des progrès thérapeutiques malgré un système d'innovation en faillite. Rev Prescrire 2006e ; 26 (270) : 225-228.

135. [Prescrire 2007a] Prescrire Rédaction. Déremboursements post-réévaluation : encore des simagrées. Rev Prescrire 2007 ; 27 (281) : 181.

136. [Prescrire 2008a] Prescrire Rédaction. Benfluorex et retrait d'indication : une demi-mesure lamentable. Rev Prescrire 2008a; 28 (291): 19.

137. [Prescrire 2008b] Prescrire Rédaction. Benfluorex : données défavorables en France, mais toujours pas de retrait. Rev Prescrire 2008b ; 28 (300) : 748.

138. [Prescrire 2009a] Prescrire Rédaction. Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires et valvulopathies, encore. Rev Prescrire 2009a ; 29 (307): 349.

139. [Prescrire 2009b] Prescrire Rédaction. Comportement violent : parfois dû au médicament. Rev Prescrire 2009b; 29 (313) : 828.

140. [Prescrire 2009c] Benfluorex : de plus en plus de valvulopathies notifiées. Rev Prescrire 2009c ; 29 (314) : 912.

141. [Prescrire 2009d] Prescrire Rédaction. Les copies du mois - benfluorex : un amphétaminique à bannir. Rev Prescrire 2009d; 29 (314): 901.

142. [Prescrire 1994a] Prescrire Rédaction. L'Art de la publicité en matière de médicaments. Rev Prescrire 1994 ; 14 (140) : 310

143. [Prescrire 1994b] Prescrire Rédaction. La publicité pharmaceutique destinée aux professionnels de la santé est-elle vraiment contrôlée ? Rev Prescrire 1994 ; 14 (139) : 224-227.

144. [Prescrire 2001] Prescrire Rédaction. Industrie : les milliards de la promo. Rev Prescrire 2001 ; 21 (214) : 145

145. [Zaugg C 2008] Zaugg C, Marty S, Beney J. SFPC ou PCNE : quel outil pour codifier nos interventions ? Congrès GSASA, nov 20—21 Lucerne 2008 ; site Internet: http://www1.ichv.ch/downloads/Publications/GSASA_SFPC_ou_PCNE_CZ.pdf (accès en date du 26/07/2014)

146. [Civan JM 2014] Civan JM, Navarro V, Herrine SK, Riggio JM, Adams P, Rossi S. Patterns of acetaminophen use exceeding 4 grams daily in a hospitalized population at a tertiary care center. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(1):27-34.

147. [Kjeldsen LJ 2014a] Kjeldsen LJ, Birkholm T, Fischer H, Graabæk T, Kibsdal KP, Ravn-Nielsen LV, Truelshøj TH. Characterization of drug-related problems identified by clinical pharmacy staff at Danish hospitals. Int J Clin Pharm. 2014 Apr 16. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24736894.

148. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose FX, Bosson JL, Conort O, Allenet B; the French Society of Clinical Pharmacy's Act-IP© Group. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory. J Clin Pharm Ther. 2014 Oct 10. doi: 10.1111/jcpt.12214. [Epub ahead of print]

149. [Strand LM 1990] Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. Drug Intell Clin Pharm 1990;24:1093–97.

150. [Weidle P 1999] Weidle P, Bradley L, Gallina J, Mullins CD, Thorn D, Seigel LP. Pharmaceutical care intervention documentation program and related cost savings at a university hospital. Hosp Pharm 1999;34:43–52.

151. [Schaeffer M 2002] Schaeffer M. Discussing basic principles for coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc . Pharm World Sci 2002;24:120–7.

152. [Comité de Consenso 2002] Comité de Consenso: Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. Ars Pharmaceutica 2002; 43 (3-4): 175-184.

153. [Santos H 2004] Santos H, Iglésias P, Fernández-Llimós F, Faus MJ, Rodrigues LM. [Second Consensus of Granada on pharmacotherapy failure. Cross-cultural translation from Spanish to Portuguese (European)]. Acta Med Port. 2004 Jan-Feb;17(1):59-66.

154. [Van Mil JWF 2004] Van Mil JWF, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer M. Drug-related problem classification system. Ann Pharmacother 2004;38: 859–67.

155. [Ganso M 2007] Ganso M, Areschin S, Lange P, Emser A, Rössler J, Krämer I. Verlaesslichkeit eines Klassifikationssystem für pharmazeutische Interventionen [Reliability of a coding system for pharmaceutical interventions]. Krankenhauspharmazie, 2007;28:273–278.

156. [Ruths S 2007] Ruths S, Viktil KK, Blix HS. [Classification of drug-related problems]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127:3073-6.

157. Hoth AB, Carter BL, Ness J, Bhattacharyya A, Shorr RI, Rosenthal GE, Kaboli PJ. Development and reliability testing of the clinical pharmacist recommendation taxonomy. Pharmacotherapy 2007;27:639-46.

158. [Hohmann C 2012]Hohmann C, Eickhoff C, Klotz JM, Schulz M, Radziwill R. Development of a classification system for drug-related problems in the hospital setting (APS-Doc) and assessment of the inter-rater reliability. J Clin Pharm Ther 2012;37:276-81.

159. [Fernández-Llamazares CM 2012] Fernández-Llamazares CM, Manrique-Rodríguez S, Pérez-Sanz C, Durán-García ME, Sanjurjo-Sáez M, Calleja-Hernández MA. Validation of a method for recording pharmaceutical interventions. J Clin Pharm Ther. 2012 Aug;37(4):459-63.

160. [Kjeldsen LJ 2014b] Kjeldsen LJ, Birkholm T, Fischer H, Graabæk T, Hansen MK, Kibsdal KP, Ravn-Nielsen LV, Truelshøj TH. A national drug related problems database: evaluation of use in practice, reliability and reproducibility. Int J Clin Pharm. 2014 Jun 5. [Epub ahead of print]

161. [Kaboli PJ 2006] Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. Arch Intern Med 2006;166:955-64.

162. [Graabaek T 2013] Graabaek T, Kjeldsen LJ. Medication reviews by clinical pharmacists at hospitals lead to improved patient outcomes: a systematic review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2013;112:359-73.

163. [Basger BJ 2014] Basger BJ, Moles RJ, Chen TF. Application of drug-related problem (DRP) classification systems: a review of the literature. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jul;70(7):799-815.

164. [Westerlund T 2013] Westerlund T, Gelin U, Pettersson E, Skärlund F, Wågström K, Ringbom C. A retrospective analysis of drug-related problems documented in a national database. Int J Clin Pharm. 2013 Apr;35(2):202-9.

165. [Kempen TG 2014] Kempen TG, van de Steeg-van Gompel CH, Hoogland P, Liu Y, Bouvy ML. Large scale implementation of clinical medication reviews in Dutch community pharmacies: drug-related problems and interventions. Int J Clin Pharm. 2014 Jun;36(3):630-5.

166. [APEC 2014] APEC 2014, Association pour l'emploi des cadres (APEC). Analyste financier http://annuaire-metiers.cadres.apec.fr/metier/analyste-financier . Consulté le 27 juin 2014.

167. [Prescrire 2009f] Prescrire Rédaction. Agence européenne du médicament et obligations de transparence : 4 ans d'évaluation par Prescrire. Rev Prescrire 2009 ; 29 (309) : 534-540

168. [Prescrire 2008c] Prescrire Rédaction. Trimétazidine : mouvements anormaux et hallucinations Rev Prescrire 2008 ; 28 (301) : 828.

169. [Prescrire 2008d] Prescrire Rédaction. Effets indésirables extrapyramidaux de la trimétazidine. Rev Prescrire 2008 ; 28 (301) : 833.

170. [Prescrire 2009e] Prescrire Rédaction Trimétazidine : faiblesse des agences. Rev Prescrire 2009 ; 29 (309) : 493.

171. [Prescrire 2010a] Prescrire Rédaction. Trimétazidine : bilan français à prendre en compte. Rev Prescrire 2010 ; 30 (315) : 28.

172. [Prescrire 2014a] Prescrire Rédaction Bilan 2014 des médicaments à écarter : cardiologie Rev Prescrire 2014 ; 34 (364) : 139-140.

173. [Monami M 2014] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Jul;24(7):689-97.

174. [Doggrell SA 2014] Doggrell SA, Dimmitt SB. Gliptins - do they increase cardiovascular risk or benefit? Expert Opin Drug Saf. 2014 May;13(5):675-80. doi:

175. [Mikhail N 2014] Mikhail N. Effects of incretin-based therapy in patients with heart failure and myocardial infarction. Endocrine. 2014 Feb 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24493030.

176. [Mikhail N 2013] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.

177. [Nathan JP 2012] Nathan JP, Grossman S. Professional reading habits of pharmacists attending 2 educational seminars in New York City. J Pharm Pract. 2012 Dec;25(6):600-5.

178. [CNOP 2013] http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/Les-pharmaciens-Panorama-au-1er-janvier-2013

179. [Prescrire 2013a] Prescrire Rédaction. Les finances de l'Association Mieux Prescrire : bilan de l'exercice 2011-2012. Rev Prescrire 2013;353 164-165

180. [Prescrire 2013b] Test de Lecture mensuel session 2011-2012 : la Promotion 2013 des Lecteurs Émérites de Prescrire ! Rev Prescrire 2013 ; 33 (351) : 62 .

181. [Prescrire 2014b] Prescrire Rédaction. Test de Lecture mensuel session 2012-2013 : la Promotion 2014 des Lecteurs Émérites de Prescrire ! Rev Prescrire 2014 ; 34 (363) : 58

182. [Lagrange F 2014] Lagrange F. Les œuvres de l'esprit sont du DPC Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2014; 49 :1-2.

183. [IGAS 2014] Inspection Général des Affaires Sociales. Deumie B, Georges P, Natali JP. Contrôle de l'organisme gestionnaire du développement professionnel continu et évaluation du développement continu des professionnels de santé. Rapport définitif. Avril 2014 ;

184. [Bismuth M 2011] Bismuth M, Oustric S, Boyer P, Escourrou B, Brillac T, Mesthe P, Boutin A, Arlet P, Montastruc JL. La pharmacie familiale : enquête auprès d'un échantillon de patients en Midi-Pyrénnées. Thérapie 2011 ;66 :131-134.

185. [ANSM juin 2013] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. Juin 2013, 32 pages.

186. [ANSM déc 2013] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Décembre 2013 - Rapport d'expertise de l'Agence. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information Consulté le 16 août 2014.

187. [Zink DA 2005] Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(10):1203-9.

188. [Marie I 2007] Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot MF, Robaday S, Hervé F, Lévesque H. Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine. Rev Med Interne 2007;28(2):86-93.

189. [Batuwitage BT 2007] Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J. 2007;83(975):66-8.

190. [Thachil J 2008] Thachil J. Overprescribing PPIs: Time for a hospital antacid policy on Clostridium difficile. BMJ. 2008;336(7636):109.

191. [Forgacs I 2008] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ. 2008;336(7634):109.

192. [Haroon M 2013] Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. JRSM Short Rep. 2013;4(8): 2013. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study.

193. [Maire P 2007] Maire P. Le remède : de l'esquisse à l'esquive. Penser, représenter, nommer, classer les spécialités pharmaceutiques. *In* Représenter, classer, nommer. Regard sur la médecine. L Obadia et G Carret ed. Proximités E.M.E., 2007. ISBN : 978-2-930-481-14-2.

194. [Pignarre P 1997] Pignarre P. Qu'est-ce qu'un médicament ? Un objet étrange, entre science, marché et société. (1997)

195. Bernays E. "Propaganda". 1928 Zones / Éditions La Découverte, Paris, 2007, 144 pages.

196. [Charpiat B 2014] Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, Allenet B. Mise à disposition de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique: bilan à 10 ans et perspectives. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014 (sous presse).

197. [HPST 2009] LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. JORF n°0167 du 22 juillet 2009 page 12184. [consultable à l'adresse suivante : http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=F1DE0309FA34C2CA22BAC256FB17D26C.tpdjo13v_1?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id].

198. [Sylvoz N 2009] Sylvoz N. Typologie des interventions pharmaceutiques et acceptation par les prescripteurs : à propos de l'observatoire national de la Société Française de Pharmacie Clinique. Master Santé et Population, spécialité Evaluation en Santé et Recherche Clinique. Soutenu le 22 septembre 2009, Université Claude Bernard Lyon 1.

199. [Bedouch 2014a] Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Rose FX, Juste M, Conort O, Allenet B, Groupe de Nouvelle version du site Internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : Act-IP© version 2. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014, 49 :e111-e112. Présenté au Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique 5-7 février 2014 Grenoble.

200. [Bedouch 2014b] Bedouch P, Allenet B, Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R. Act-IP site internet de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques : Act-IP v2 nouvelle version juillet 2013. Présentation faite au Conseil d'Administration SFPC 10 juin 2014, Paris.

201. [ANSM juin 2014] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013. Paris le 24 juin 2014. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique. Consulté le 16 août 2014.

202. [van Mil JW 1996] van Mil JW, Tromp TF. Pharmaceutical care in The Netherlands. History, definition and projects. Pharm World Sci 1996;18(6):237-40.

203. [van Mil JW 2005] van Mil JW. Pharmaceutical care in community pharmacy: practice and research in the Netherlands. Ann Pharmacother 2005;39(10):1720-5.

204. [Rossing C 2003] Rossing C, Hansen EH, Krass I. The provision of pharmaceutical care in Denmark: a cross-sectional survey. J Clin Pharm Ther 2003;28:311–8.

205. [Herborg H 2007] Herborg H, Sørensen EW, Frøkjaer B. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Denmark. Ann Pharmacother 2007;41(4):681-9.

206. [Jones EJ 2005] Jones EJ, Mackinnon NJ, Tsuyuki RT. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Canada. Ann Pharmacother 2005;39(9):1527-33.

207. [Benrimoj SI 2005] Benrimoj SI, Roberts AS. Providing patient care in community pharmacies in Australia. Ann Pharmacother 2005;39(11):1911-7.

208. [Gastelurrutia MA 2005] Gastelurrutia MA, Faus MJ, Fernández-Llimós F. Providing patient care in community pharmacies in Spain. Ann Pharmacother 2005;39(12):2105-10.

209. [Guignard E 2006] Guignard E, Bugnon O. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Switzerland Ann Pharmacother 2006;40:512–517.

210. [Eickhoff C 2006] Eickhoff C, Schulz M. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Germany. Ann Pharmacother 2006;40(4):729-35.

211. [Westerlund LT 2006] Westerlund LT, Björk HT. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Sweden. Ann Pharmacother 2006;40(6):1162-9.

212. [Christensen DB 2006] Christensen DB, Farris KB. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in the US. Ann Pharmacother 2006;40:1400–1406.

213. [Yamamura S 2006] Yamamura S, Yamamoto N, Oide S, Kitazawa S. Current state of community pharmacy in Japan: practice, research, and future opportunities or challenges. Ann Pharmacother 2006 ;40(11):2008-14.

214. [Noyce PR 2007] Noyce PR. Providing patient care through community pharmacies in the UK: policy, practice, and research. Ann Pharmacother. 2007;41(5):861-8.

215. [Tonna AP 2007] Tonna AP, Stewart D, West B, McCaig D. Pharmacist prescribing in the UK – a literature review of current practice and research. J Clin Pharm Ther 2007;32(6):545-56.

216. [Bell JS 2007] Bell JS, Väänänen M, Ovaskainen H, Närhi U, Airaksinen MS. Providing patient care in community pharmacies: practice and research in Finland. Ann Pharmacother 2007;41(6):1039-46.

217. [de Castro MS 2007] de Castro MS, Correr CJ. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Brazil. Ann Pharmacother 2007;41(9):1486-93.

218. [Alvarez-Risco A 2007] Alvarez-Risco A, van Mil JW. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Peru. Ann Pharmacother 2007;41(12):2032-7.

219. [Volmer D 2008] Volmer D, Vendla K, Vetka A, Bell JS, Hamilton D. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Estonia. Ann Pharmacother 2008;42(7):1104-11.

220. [Basak SC 2009] Basak SC, van Mil JW, Sathyanarayana D. The changing roles of pharmacists in community pharmacies: perception of reality in India. Pharm World Sci 2009;31(6):612-8.

221. [Puisieux F 2001]. Puisieux F. Activités et responsabilités du pharmacien dans ses secteurs professionnels habituels. Évolution, situation actuelle, raison à la base de cette situation, propositions Enquête réalisée, en 1999 – 2000, par l'Académie nationale de Pharmacie 93 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.acadpharm.org/dos_public/academie2.pdf Dernière consultation le 10 août 2014.

222. [Calop J 2009] Calop J, Baudrant M, Bedouch P, Allenet B. Pharmactuel 2009 ; 42 suppl 1 :34-39.

223. [Chamba G 1999] Chamba G, Bauguil G, Gallezot J. The role of the French community pharmacist in drug dispensing. Pharm World Sci 1999; 21: 142–3.

224. [Lefèvre T 2011] Lefèvre T. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales, au sein d'une officine de pharmacie. J Pharm Clin 2011;30:155-8.

225. [van Mil JW 2004] van Mil JW, Schulz M, Tromp TF. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. Pharm World Sci. 2004;26(6):303-11.

226. [Hughes CM 2010] Hughes CM, Hawwa AF, Scullin C, Anderson C, Bernsten CB, Björnsdóttir I, Cordina MA, da Costa FA, De Wulf I, Eichenberger P, Foulon V, Henman MC, Hersberger KE, Schaefer MA, Søndergaard B, Tully MP, Westerlund T, McElnay JC. Provision of pharmaceutical care by community pharmacists: a comparison across Europe. Pharm World Sci. 2010;32(4):472-87.

227. [Zamparutti P 1995] Zamparutti P, Le Duff M. Evaluation de la fréquence et de la nature des interventions pharmaceutiques effectuées depuis la pharmacie de l'hôpital comparativement à celles effectuées dans une unité de soins. Le Pharmacien Hospitalier 1995; 30:31-3.

228. [Maugin D 1995] Maugin D, Josse AM, Stam B, Chapaux B. Les avis pharmaceutiques au centre hospitalier général de Saint Nazaire. La Pharmacie Hospitalière Française 1995;114: 229-32.

229. [Zamparutti P 1997] Zamparutti P, Nicolle I, Polard E, Le Duff M. Analyse de prescription: résultats obtenus dans un service de gériatrie. La Pharmacie Hospitalière Française 1997;119:12-6.

230. [Bontemps H 1997] Bontemps H, Fauconnier J, Bosson JL, Brilloit C, François P, Calop J. Evaluation de la qualité de la prescription des médicaments dans un C.H.U. J Pharm Clin 1997;16: 49-53.

231. [Chedru V 1997] Chedru V, Juste M. Evaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. J Pharm Clin 1997;16:254-8.

232. [Schmitt E 1999] Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial. Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Paris: Masson; 1999.

233. [Dumortier G 1999] Dumortier G, Van Nieuwenhuyse V, Zerrouk A, Chebili S, Glikman J, Degrassat K. Démarche qualité dans le circuit du médicament grâce à l'analyse

pharmaceutique des ordonnances dans un établissement de soins psychiatriques. L'Encéphale 1999; 25:323-8.

234. [Brudieu E 1999] Brudieu E, Grain F, Bosson JL, Bontemps H, Guimier C, Sang B et al. Analyse pharmaceutique dans le cadre de la prescription informatisée. J Pharm Clin 1999;18:227-32.

235. [Tissot E 1999] Tissot E, Henon T, Cornette C, Jacquet M. Prescription incomplète : erreur de médication potentielle. Presse Med 1999;28:625-8.

236. [Stolar MH 1976] Stolar MH. National survey of selected hospital pharmacy practices. Am J Hosp Pharm 1976;33(3):225-30.

237. [Pedersen CA 2014] Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing-2013. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(11):924-42.

238. [Kern KA 2014] Kern KA, Kalus JS, Bush C, Chen D, Szandzik EG, Haque NZ. Variations in pharmacy-based transition-of-care activities in the United States: a national survey. Am J Health Syst Pharm 2014;71(8):648-56.

239. [Pedersen CA 2013] Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education--2012. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(9):787-803.

240. [Rascati EJ 1991] Rascati EJ, Kirk KW. National survey of state psychiatric hospital pharmacies. Am J Hosp Pharm 1991;48(5):974-9.

241. [ACCP 2008] American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy 2008;28:817–8. Available from http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf . Accessed March 24, 2014

242. [ACCP 2013] American College of Clinical Pharmacy. Qualifications of pharmacists who provide direct patient care: perspectives on the need for residency training and board certification. Pharmacotherapy 2013;33:888–91.

243. [ACCP 2014] American College of Clinical Pharmacy. Standards of Practice for Clinical Pharmacists Pharmacotherapy 2014;34(8):794–797.

244. [Cooke J 2005] Cooke J, Mason AR, Drummond MF, Towse AK. Medication management in English National Health Service hospitals. Am J Health Syst Pharm 2005;62(2):189-95.

245. [Collignon U 2010] Collignon U, Oborne CA, Kostrzewski A. Pharmacy services to UK emergency departments: a descriptive study. Pharm World Sci 2010 Feb;32(1):90-6. doi: 10.1007/s11096-009-9347-3.

246. [Lau HS 2000] Lau HS, Riezebos J, Abas V, Porsius AJ, De Boer A. A nation-wide study on the practice of euthanasia and physician-assisted suicide in community and hospital pharmacies in The Netherlands. Pharm World Sci 2000 Feb;22(1):3-9.

247. [HP Canada 2013] Hospital Pharmacy in Canada Editorial Board. Hospital Pharmacy in Canada 2011 / 2012 Report 2013, 116 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante: http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/2012_report/Full%20reportF.pdf

248. [O'Leary KM 2004] O'Leary KM, Allinson YM. Pharmacy Clinical and Distribution Service Delivery Models in Australian Public Hospitals. Journal of Pharmacy Practice and Research 2004;34:114-121.

249. [Alsultan MS 2012] Alsultan MS, Khurshid F, Salamah HJ, Mayet AY, Al-Jedai AH. Hospital pharmacy practice in Saudi Arabia: Prescribing and transcribing in the Riyadh region. Saudi Pharm J 2012 Jul;20(3):203-10.

250. [Ab Rahman AF 2012] Ab Rahman AF, Ahmed Abdelrahim HE, Mohamed Ibrahim MI. A survey of therapeutic drug monitoring services in Malaysia. Saudi Pharm J 2013 ;21(1):19-24.

251. [Ise Y 2014] Ise Y, Morita T, Katayama S, Kizawa Y. The activity of palliative care team pharmacists in designated cancer hospitals: a nationwide survey in Japan. J Pain Symptom Manage 2014 Mar;47(3):588-93.

252. [Penm J 2014] Penm J, Chaar B, Moles R. Hospital pharmacy services in the Pacific Island countries. J Eval Clin Pract. 2014 Jul 15. doi: 10.1111/jep.12227. [Epub ahead of print]

253. [Bond C 2007] Bond C. The relevance of practice research to policy. Int J Pharm Pract 2007 ;15 :1-2

254. [Prescrire 2014 PH] Pharmaciens hospitaliers : acteurs du soin médicamenteux Rev Prescrire 2014 ; 34 (366) : 306.

255. [JORF 2005] [23] Ministère de la santé et des solidarités. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. JORF. 2005; 198: texte 13.

256. [SECURIMED 2009] Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Sous-direction de la qualité et du fonctionnement des établissements de santé. Bureau de la qualité et de la sécurité des soins en établissements de santé. Étude d'impact organisationnelle et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé Octobre 2009, 128 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/RAPPORT_NATIONAL_SECURIMED.pdf , consulté le 10 août 2014

257. [SYNPREFH 1994] Syndicat National des Pharmaciens Praticiens et Résidents des Etablissements Français Hospitaliers. Livre Blanc de la Pharmacie Hospitalière Française 1994.

258. [SYNPREFH 2008] Syndicat National des Pharmaciens Praticiens et Résidents des Etablissements Français Hospitaliers. Livre blanc - Horizon 2012, 88 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.synprefh.org/presentation/livre-blanc/index.phtml Dernière consultation le 7 août 2014.

259. [SYNPREFH 2013] Syndicat National des Pharmaciens Praticiens et Résidents des Etablissements Français Hospitaliers. Livre blanc - Cap 2020, 52 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.synprefh.org/presentation/livre-blanc/index.phtml Dernière consultation le 7 août 2014.

260. [SFPC 1997] Société Française de Pharmacie Clinique. Référentiel de pharmacie hospitalière 1997, 368 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.optimiz-sih-circ-

med.fr/Documents/SFPC_r%C3%A9f%C3%A9rentiel_pharmacie_hospitali%C3%A8re_1997.pdf. Dernière consultation le 7 août 2014.

261. [SFPC 2010] Société Française de Pharmacie Clinique Référentiel de Pharmacie Hospitalière Elaboré en partenariat avec la Haute Autorité de Santé Version 2010, 248 pages. ISBN 978-2-9526010-4-7. Téléchargeable à l'adresse suivante: http://www.sfpc.eu/fr/pratiques-professionelles/referentiel-pharmacie-hospitalier.html. Dernière consultation le14 septembre 2014.

262. [Etchells E 2012] Etchells E, Koo M, Daneman N, McDonald A, Baker M, Matlow A, Krahn M, Mittmann N. Comparative economic analyses of patient safety improvement strategies in acute care: a systematic review. BMJ Qual Saf. 2012 Jun;21(6):448-56.

263. [Christensen M 2013] Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD008986. doi: 10.1002/14651858.CD008986

264. [Ryan R 2014] Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, Kaufman C, Cowie G, Taylor M. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 29;4:CD007768.

265. [Hatah E 2014] Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. Br J Clin Pharmacol. 2014 Jan;77(1):102-15.

266. [Tan EC 2014] Tan EC, Stewart K, Elliott RA, George J. Pharmacist services provided in general practice clinics: A systematic review and meta-analysis. Res Social Adm Pharm. 2014 July - August;10(4):608-622.

267. [SFPC 2011] Société Française de Pharmacie Clinique, Ordre national des pharmaciens, Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, Union Nationale des Pharmacies de France, Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine. Travaux pharmaceutiques collaboratifs. Etat d'avancement au 12 0ctobre 2011, 4 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://www.sfpc.eu/phocadownload/Synthese%20travaux%20SFPC%20Ordre%20Syndicats%20121011.pdf . Consulté le 15 août 2014.

268. [CNOP 2014] Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Appel à projet de recherche sur l'évaluation du Dossier Pharmaceutique : Le CNOP retient deux projets d'étude. Paris, le 20 janvier 2014, 3 pages. Téléchargeable à l'adresse suivante http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Evaluation-du-DP. Consulté le 15 août 2014.

269. [Charpiat B 2008] Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Juste M, Rose FX, Conort O. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses. La Presse Médicale. 2008 Apr;37(4 Pt 2):654-64.

270. [Prescrire Rédaction 2007 RCP] Prescrire Rédaction. RCP des médicaments : trop d'incohérences et de lacunes Rev Prescrire 2007 ; 27 (290) : 935

271. [Lalande L 2014] Lalande L, Charpiat B, Leboucher G, Tod M. Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs. Clinical Pharmacokinetics 2014 May 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24861189.

272. [Westphal JF 1997] Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. Drug Saf 1997;17:47-73.

273. [Delcò F 2005] Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. Drug Saf 2005;28:529-45.

274. [Klotz U 2007] Klotz U. Antiarrhythmics: elimination and dosage considerations in hepatic impairment. Clin Pharmacokinet 2007;46:985-96.

275. [Verbeeck RK 2008] Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1147-61.

276. [Haute Autorité de Santé 2007] Haute Autorité de Santé- Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. Septembre 2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_argumentaire.pdf. Dernière consultation le 19 octobre 2014.

277. [Lucena MI 2002] Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, De La Cuesta FS; Spanish Collaborative Study Group On Therapeutic Management In Liver Disease. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:435-40.

278. [Amarapurkar DN 2011] Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. Int J Hepatol 2011;2011:519-526

279. [Duke JD 2010] Duke JD, Li X, Grannis SJ. Data visualization speeds review of potential adverse drug events in patients on multiple medications. J Biomed Inform. 2010 Apr;43(2):326-31.

280. [Prescrire 2011] La Revue Prescrire. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique, 2011, 79 pages. Téléchargeable sur prescrire.org.

281. [Sackett DL 1998] Sackett DL, Straus SE. Finding and applying evidence during clinical rounds: the "evidence cart". JAMA 1998;280:1336-38.

282. [Ramos K 2003] Ramos K, Linscheid R, Schafer S. Real-time information-seeking behavior of residency physicians. Fam Med 2003;35:257–60.

283. [Ely JW 2005] Ely JW, Osheroff JA, Chambliss ML, Ebell MH, Rosenbaum ME. Answering physicians' clinical questions: obstacles and potential solutions. J Am Med Inform Assoc. 2005 Mar-Apr;12(2):217-24.

284. [HAS INCA 2011] Haute Autorité de Santé et Institut National du CancerTumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de l'estomac 2011, 47 pages. Téléchargeables sur www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr. Dernière consultation le 14 septembre 2014.

285. [HAS 2014] Haute Autorité de Santé. Chirurgie de l'obésité chez l'adulte : Prise en charge préopératoire minimale. 5 août 2014, 10 pages. Téléchargeables sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/ipaqss_fiche_descriptive_obe.pdf. dernière consultation le 14 septembre 2014.

286. [Gubbins PO 1991] Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. Clin Pharmacokinet. 1991;21(6):431-47.

287. [Severijnen R 2004] Severijnen R, Bayat N, Bakker H, Tolboom J, Bongaerts G. Enteral drug absorption in patients with short small bowel : a review. Clin Pharmacokinet. 2004;43(14):951-62.

288. [Ward N 2010] Ward N. The impact of intestinal failure on oral drug absorption: a review. J Gastrointest Surg. 2010 Jun;14(6):1045-51.

289. [Padwal R 2010] Padwal R, Brocks D, Sharma AM. A systemic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev. 2010 Jan;11(1):41-50.

290. [Darwich AS 2012] Darwich AS, Henderson K, Burgin A, Ward N, Whittam J, Ammori BJ, Ashcroft DM, Rostami-Hodjegan A. Trends in oral drug bioavailability following bariatric surgery: examining the variable extent of impact on exposure of different drug classes. Br J Clin Pharmacol 2012;74:774–787.

291. [De Smet J 2013] De Smet J, Van Bocxlaer J, Boussery K. The influence of bypass procedures and other anatomical changes in the gastrointestinal tract on the oral bioavailability of drugs. J Clin Pharmacol. 2013;53:361-76.

292. [Piening S 2012] Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Vries JT, van der Elst ME, de Graeff PA, Straus SM, Mol PG. Impact of safety-related regulatory action on clinical practice: a systematic review. Drug Saf. 2012 May 1;35(5):373-85.

293. [Théophile H 2011] Théophile H, Miremont-Salamé G, Robinson P, Moore N, Bégaud B, Haramburu F. Relevance of a "Dear Doctor letter" to alert healthcare providers to new recommendations for vitamin D administration. Eur J Clin Pharmacol. 2011 Jul;67(7):681-6.

294. [ANSM juillet 2014] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité 2013 de l'ANSM. Paris le 16 juillet 2014. Téléchargeable à l'adresse suivante : http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles . Consulté le 16 août 2014.

295. [Parent G 2014] Parent G, Bedouch B, Conort O, Allenet B, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose F-X. Analyse multicentrique des interventions pharmaceutiques émises par les pharmaciens hospitaliers et concernant les médicaments psychotropes. L'Encéphale 2014 (accepté pour publication)

296. [Haavik S 2006] Haavik S, Horn AM, Mellbye KS, Kjønniksen I, Granås AG. [Prescription errors--dimension and measures]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(3):296-8. Norwegian. Cité par Mandt I, Horn AM, Ekedahl A, Granas AG. Community pharmacists' prescription intervention practices--exploring variations in practice in Norwegian pharmacies. Res Social Adm Pharm 2010;6:6-17.

297. [Laaksonen R 2010] Laaksonen R, Duggan C, Bates I. Performance of community pharmacists in providing clinical medication reviews. Ann Pharmacother 2010;44:1181-90.

298. [Beex-Oosterhuis MM 2013] Beex-Oosterhuis MM, de Vogel EM, van der Sijs H, Dieleman HG, van den Bemt PM. Detection and correct handling of prescribing errors in Dutch hospital pharmacies using test patients. Int J Clin Pharm 2013;35:1188-202.

299. [Kwint HF 2014] Kwint HF, Faber A, Gussekloo J, Bouvy ML. Completeness of medication reviews provided by community pharmacists. J Clin Pharm Ther. 2014 Jun;39(3):248-52.

300. [Birkmeyer JD 2013] Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, Oerline M, Carlin AM, Nunn AR, Dimick J, Banerjee M, Birkmeyer NJ; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. N Engl J Med. 2013;369(15):1434-42.

301. Peeters MJ, Kamm GL, Beltyukova SA. A computer-based module for prescribing error instruction. Am J Pharm Educ 2009;73(6):101.

302. [Trujillo J 2009] Trujillo J. A drug interactions elective course. Am J Pharm Educ 2009;73:72.

303. [Christensen ST 2011] Christensen ST, Søndergaard B, Honoré PH, Bjerrum OJ. Pharmacy student driven detection of adverse drug reactions in the community pharmacy setting. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:399-404.

304. [Feifer RA 2010] Feifer RA, James JM. Geographic variation in drug safety: potentially unsafe prescribing of medications and prescriber responsiveness to safety alerts. J Manag Care Pharm 2010;16(3):196-205.

305. [Milstein A 2014] Milstein A, Kocher R. Widening gaps in the wall obscuring physician performance differences. JAMA Intern Med 2014 ;174 :839-840.

306. [Karamehic J 2013] Karamehic J, Ridic O, Ridic G, Jukic T, Coric J, Subasic D, Panjeta M, Saban A, Zunic L, Masic I. Financial aspects and the future of the pharmaceutical industry in the United States of america. Mater Sociomed. 2013 Dec;25(4):286-90. doi: 10.5455/msm.2013.25.286-290.

307. [DGOS 2011] La DGOS dévoile sa "stratégie hôpital numérique" pour les cinq prochaines années. http://www.ticsante.com/show.php?id=941&page=story.

308. [Grams R 2012] Grams R. The Obama EHR Experiment. J Med Syst (2012) 36:951–956.

309. [Lancet 2006] Corruption in health care costs lives. Lancet. 2006 Feb 11;367(9509):447. Cet éditorial du Lancet commentait [Transparency International 2006] For Transparency International's Global Corruption Report 2006 see http://www.transparency.org/ publications/gcr/download_gcr

310. [OMS 2013] Organisation Mondiale de la Santé et Action Internationale pour la Santé Projet collaboratif. Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Un manuel pratique. Edition originale 2009 Première version pour expérimentation et évaluation. Traduction française 2013 http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_DAP_94.11_fre.pdf.

311. [Proctor RN 2014] Proctor RN. Golden Holocaust. La conspiration des industriels du tabac. Editions des Equateurs, 2014, 698 pages.

312. [Ouest-France 2011] Ouest-France. Affaire du Mediator. Irène Frachon raconte les pressions et menaces France - 27 Janvier 2011 http://www.ouest-france.fr/mediator-irene-frachon-raconte-les-pressions-et-menaces-quelle-vecues-11120

313. [Prescrire 2008e] Lobbies : affronter l'intimidation. Rev Prescrire 2008 ; 28 (296) : 460.

314. [Olivier V 2011] Olivier V. Pierre Meneton, l'obstiné. L'Express 25/01/2011 http://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/pierre-meneton-l-obstine_956016.html#pQtTjT05MEcY57Hi.99. Dernière consultation le 19 octobre 2015.

315. [Prescrire 2004] Intimidation : une firme attaque en justice un bulletin indépendant membre de l'ISDB, et perd... Rev Prescrire 2004 ; 24 (249) : 298-299 http://www.prescrire.org/fr/3/31/23444/0/NewsDetails.aspx. Dernière consultation le 19 octobre 2015.

316. [Ash JS 2007] Ash JS, Sittig DF, Poon EG, Guappone K, Campbell E, Dykstra RH. The extent and importance of unintended consequences related to computerized provider order entry. J Am Med Inform Assoc 2007;14:415-23.

317. [Hillestad R 2005] Hillestad R et coll "Can electronic medical record systems transform health care? Potential health benefits, savings, and costs" Health Aff (Millwood). 2005;24(5):1103-17.

318. [Koppel JAMA 2009] Koppel R, Kreda D Health care information technology vendors' "hold harmless" clause: implications for patients and clinicians JAMA 2009 ;301(12):1276-8.

319. [Koppel R 2010 SHTI] Koppel R, Kreda DA. Healthcare IT usability and suitability for clinical needs: challenges of design, workflow, and contractual relations. Stud Health Technol Inform. 2010;157:7-14.

320. [Freudenheim M 2012] Freudenheim M. "The ups and downs of electronic medical records" The New York Times, October 8, 2012 http://www.nytimes.com/2012/10/09/health/the-ups-and-downs-of-electronic-medical-records-the-digital-doctor.html?_r=0. Dernière consultation le 19 octobre 2015.

321. [Schneeweiss S 2014] Schneeweiss S. Learning from big health care data. N Engl J Med. 2014;370(23):2161-3.

322. [Jain SH 2014] Jain SH, Rosenblatt M, Duke J. Is big data the new frontier for academic-industry collaboration? JAMA. 2014;311(21):2171-2.

RÉSUMÉ en français
En 2003, un groupe de travail de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a mis au point un outil codifiant les interventions relatives aux problèmes médicamenteux détectés au cours de l'analyse de prescription par les pharmaciens ainsi qu'une base de données (ACT-IP©) destinée à la collecte de ces interventions. Notre recherche a eu pour objectifs de préciser les conditions et le potentiel d'analyse du contenu d'ACT-IP© et de fixer les limites de cette analyse. Le travail se décline en quatre séquences : 1. quantifier le savoir nécessaire pour prescrire et dispenser des médicaments 2. déconstruire ce contenu afin de rapporter de quoi une intervention pharmaceutique est le résultat 3. rechercher ce qui normalement aurait dû y être présent et qui est absent 4. dessiner les sujets de recherche à venir. Notre travail démontre que le contenu d'ACT-IP© constitue avant tout une base solide d'analyse des pratiques des pharmaciens.

TITRE en anglais
From necessary knowledge to solicited one's during clinical pharmacy practice: deconstruction and reconstruction from the analysis of the content of the ACT-IP© database of the French Society of Clinical Pharmacy.

RÉSUMÉ en anglais
In 2003, a working group of the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) validated an instrument for documentation of pharmacist's interventions in French speaking hospitals. To extend the documentation of these interventions to every pharmacist, a Web site database (ACT-IP©) was created. The aim of our research was to explore the potential and conditions for analyzing the ACT-IP© content and define the limits of this analysis. The work is divided into four sequences: 1. quantifying the necessary knowledge to prescribe and dispense drugs 2. deconstruction of this content in order to capture the elements that lead to pharmacist interventions 3. identifying interventions types that are absent whereas they normally should be present 4. define areas for future research as a connection of ACT-IP content with a fully structured drug information database in order to extend the field of hospital pharmacist practice studies. Our work demonstrates that the content of ACT-IP© primarily constitutes a basis for the analysis pharmacist professional practices instead of a database of prescribing errors.

DISCIPLINE
Sciences de la Vie et de la Santé – Pharmacie Clinique

MOTS-CLÉS
Pharmacie clinique, pratique professionnelle, base de données, problème lié au médicament, hôpital, analyse de prescription.

MOTS-CLÉS en anglais
Clinical pharmacy, professional practice, database, drug-related problem, hospital, medication review, prescription analysis.

INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE OU DE L'UFR
Laboratoire TIMC/IMAG équipe ThEMAS «Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé », UMR CNRS 5525, Université Joseph FOURIER, Grenoble –Alpes, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex