



HAL
open science

Méthodologie de la validation de l'ordonnance : application aux ordonnances destinées aux patients

Lilia Bakir-Khodja Chorfa

► **To cite this version:**

Lilia Bakir-Khodja Chorfa. Méthodologie de la validation de l'ordonnance : application aux ordonnances destinées aux patients. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01131846

HAL Id: dumas-01131846

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01131846>

Submitted on 16 Mar 2015

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1er exemplaire



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année 2006-2007

N° d'ordre : **7009**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

**MÉTHODOLOGIE DE LA VALIDATION D'ORDONNANCE :
APPLICATION AUX ORDONNANCES DESTINÉES AUX
PATIENTS**

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Par **Lilia BAKIR-KHODJA épouse CHORFA**

Le 23 mars 2007

Devant le **JURY** composé de :



PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Jean CALOP

MEMBRES : Monsieur le Professeur et Doyen Pierre DEMENGE
Monsieur le Docteur Benoît ALLENET
Monsieur le Docteur Bernard CHAMPON
Madame le Docteur Brigitte SANG

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci – La Tronche

Année 2006-2007

N° d'ordre :

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

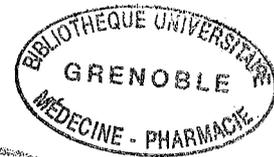
***MÉTHODOLOGIE DE LA VALIDATION D'ORDONNANCE :
APPLICATION AUX ORDONNANCES DESTINÉES AUX
PATIENTS***

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Par Lilia BAKIR-KHODJA épouse CHORFA

Le 23 mars 2007

Devant le JURY composé de :



PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Jean CALOP

MEMBRES : Monsieur le Professeur et Doyen Pierre DEMENGE

Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Monsieur le Docteur Bernard CHAMPON

Madame le Docteur Brigitte SANG

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 – La Tronche

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**
 Vice-Doyenne : **Mme A. VILLET**

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés pharmaceutiques (GRNR, INSERM E03 40)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (IVMS)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique (D.P.M.)
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (I.V.M.S.)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.A.N.)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GOULON	Chantal	Physique (E.S.F.R.)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (CHU)
LECLERC	Gérard	Chimie organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (N.V.M.C.)
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Emérite
STEIMAN	Régine	Biologie cellulaire (T.I.M.C.)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 – La Tronche

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**

Vice-Doyenne : **Mme A. VILLET**

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie – Mycologie (L.A.P. / UMR CNRS 5163)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (CHU/ThEMAS TIMC-IMAG)
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacologie et Physiologie
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (INSERM E-0221 Bioénergétique Fondamentale et Appliquée)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.A.N.)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique structurale (I.V.M.S.)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé (Lyon)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C.)
DESIRE	Jerôme	Chimie Bio-organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (I.V.M.S. /CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique (T.I.M.C.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (N.V.M.C.)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie (L.E.C.A.)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie – Mycologie Médicale (CHU / CIB))
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.A.N.)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IATB)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (I.V.M.S.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio organique (D.P.M.)
VILLEMMAIN	Danielle	Biostatistiques (Radio pharmaceutiques Bio cliniques, INSERM E03 40)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	TRAVIER Lactitia	Immunologie
½ ATER	SACCONI Patrick	Mycologie
1 ATER	MICHALLET Serge	Pharmacognosie
1 ATER	KHALEF Nawel	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM, E03 40)
1 ATER	BEGUIN Pauline	Physiologie

PROFESSEUR AGREGE

ROUTABOUL

Christel

Chimie Générale (D.P.M.)

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements,

A Madame et Messieurs les membres du jury, pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

*Au Professeur **Jean CALOP**,*

Qui me fait l'honneur de présider ce jury ;

Qui m'a enseigné la Pharmacie Clinique ;

Pour sa générosité ;

Puisse cette thèse être le témoignage de ma gratitude et de mon sincère remerciement pour son soutien constant sans lequel cette thèse n'eût pu voir le jour.

*Au Professeur et Doyen **Pierre DEMENGE**,*

Qui me fait l'insigne honneur de siéger parmi les membres du jury ;

Qui a accepté de porter un intérêt à ce travail et de le juger ;

Que cette thèse soit la manifestation de mon remerciement.

*Au Docteur **Benoît ALLENET**,*

Qui a accepté de siéger parmi les membres du jury ;

Pour son aide ;

Que cette thèse soit l'expression de ma reconnaissance.

*Au Docteur **Bernard CHAMPON***

Qui a été plein de sollicitude ;

Qui a accepté de faire des relectures critiques et m'a prodigué ses conseils avisés ;

Que cette thèse soit la matérialisation de mes sincères remerciements.

*Au Docteur **Brigitte SANG***

Qui a accepté de juger ce travail, qui m'a accordé sa confiance pour les premières vacations au CHU et fait partager son expérience de pratique pharmaceutique au quotidien.

Pour sa disponibilité ;

Que cette thèse soit l'expression de mon vif remerciement.

Au Docteur Marie-José Robein-Dobremez,

Pour la spontanéité avec laquelle elle m'a aidé et fait bénéficier de son expérience,

Pour le temps qu'elle m'a accordé ;

Pour sa relecture méticuleuse et rigoureuse ;

Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance.

A tous les Internes, les Pharmaciens du Département de Pharmacie du CHU de Grenoble, qui ont participé peu ou prou à ce travail, notamment tous ceux qui ont aidé à la relecture des deux tomes édités. Je remercie tout particulièrement Alexandre Tessier et Akram Barrak.

A toute l'équipe du Département de Pharmacie du CHU de Grenoble, pour leur encouragement.

A toute l'équipe du Moniteur des pharmacies et des laboratoires, pour leur engagement dans la formation continue.

Que ce travail soit une pierre dans l'édifice de la formation en pharmacie clinique.

A Nathalie, à Manon et Julia, à Dominique, à Jacky, à Anne et Pierre, à Jacqueline et Michel, à Michèle, à tous les amis...

A la mémoire de mes parents,

A mes frères,

A mon époux,

A mes enfants et beaux enfants :

Ahlem-Jemylia, Guillaume, Hanène, Taky et Mayana ;

A Ilyes,

Pour la joie et le bonheur qu'il sème sur son passage et pour ses manifestations affectives et son babil ;

A Zana ;

A Barbara et Klaus.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX.....	15
LISTES DES ANNEXES.....	16
LISTE DES ABREVIATIONS.....	96
INTRODUCTION	17
PARTIE 1 – ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	19
1. La pharmacie clinique	20
1.1. Historique	20
1.2. Définition	20
2. La validation d'ordonnance, « cœur du métier »	21
3. Pourquoi valider une ordonnance ?	22
3.1. L'évolution réglementaire	22
3.2. L'iatrogénie médicamenteuse	23
3.2.1. Définitions	23
3.2.2. Les différents types d'erreurs médicamenteuses	25
3.2.3. Données épidémiologiques	28
3.2.4. Les enjeux économiques	28
3.3. L'optimisation thérapeutique	29
3.3.1. Optimisation posologique	29
3.3.1.1. Posologie et plan de prise	29
3.3.1.2. Adaptation posologique	31
3.3.2. Optimisation de l'administration	31
3.3.3. Prévention de l'iatropathologie	31

3.3.3.1. Prévention des risques majeurs	31
3.3.3.2. Prévention des effets indésirables	31
3.3.4. Information au patient	31
3.3.4.1. Qualité de l'information	32
3.3.4.2. Support de l'information	32
3.3.5. Suivi et éducation thérapeutiques	33
3.3.5.1. Suivi thérapeutique	33
3.3.5.2. Education thérapeutique	33
4. Description des différentes méthodes de validation d'ordonnance	34
4.1. Méthode de Ferry.	34
4.2. Méthode de Calop	36
4.3. Méthode du Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE)	36
4.4. Méthode de Calop selon Clary	37
4.5. Méthode du guide de stage : Sevin, Gazengel et Lepage	38
4.6. Méthode de Dupin-Spriet dite « la validation en poche »	40
4.7. Méthode de Chamba	42
4.8. Méthode de Han-Dupont (ADAPCO)	43
PARTIE 2 - MATERIEL ET METHODE	45
1. Matériel	46
1.1. Le Centre assurance qualité de l'acte pharmaceutique	46
1.2. Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires	47
1.3. Les ordonnances	47
1.3.1. Origine	47
1.3.2. Critères de choix	47

1.4. Outils indispensables à une validation optimale	48
1.4.1. Référentiels scientifiques	48
1.4.2. Documentation nécessaire à la validation d'ordonnance	48
1.4.3. Documents synthétiques de pharmacologie	49
1.4.4. Observation pharmaceutique : un outil d'aide à la validation	49
1.4.5. Opinion pharmaceutique et dossier patient	50
1.5. Méthode de Calop ou méthode de l'algorithme	51
1.5.1. Définition d'un algorithme	51
1.5.2. Description de la méthode de validation d'ordonnance	51
1.5.1.1. Lors d'une première dispensation	53
1.5.1.2. Lors d'un renouvellement	55
2. Méthode	59
2.1. Application des « points critiques de Calop à « l'ordonnance à la loupe »	59
2.2. Différentes phases du travail effectué	59
2.2.1. Les phases proprement dites	60
2.2.2. La rédaction des ordonnances	61
PARTIE 3 - RESULTATS	62
1. Construction des « ordonnances à la loupe »	63
1.1. L'« ordonnance à la loupe »	6
1.2. L'« ordonnance-piège »	70
1.3. Intervention pharmaceutique (IP)	70
2. Tableau des « 100 ordonnances à la loupe »	71
3. Approche critique des différentes méthodes de validation	74
3.1. Tableau synoptique	74

3.2. Commentaire concernant le tableau	76
3.2.1. Etape « La prescription »	76
3.2.2. Etape « Le patient »	76
3.2.3. Etape « Les médicaments de l'ordonnance ».....	77
3.2.4. Etape « Les soins pharmaceutiques »	77
3.2.4. Etape « Méthode de validation pour qui ? »	78
PARTIE 4 - DISCUSSION	80
CONCLUSION	87
RESUME	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
ABREVIATIONS	96
ANNEXES	100
Annexes A : Outils de validation	102
Annexes B : Législation et réglementation (extraits)	129

LISTE DES FIGURES

<i>Figure n°1 : Place de la validation d'ordonnance dans le processus global de prise en charge thérapeutique d'un patient</i>	22
<i>Figure n°2 : Diagramme de Lang Levy-Bencheon : Le circuit du médicament, les risques d'erreurs.</i>	27
<i>Figure n°3 : Variations rythmiques pouvant induire des fluctuations dans l'effet pharmacologique d'un médicament selon JL Saulnier et M. Talbert</i>	30
<i>Figure n°4 : Schéma de validation d'ordonnance selon Clary</i>	38
<i>Figure n°5 : Support pour commentaires et délivrance de Sevin, Gazengel et Lepage</i>	39
<i>Figure n°6 : Validation d'une ordonnance version originale de Lille</i>	41
<i>Figure n°7 : Support « Analyse et validation » de l'ordonnance, méthode lyonnaise</i>	42
<i>Figure n°8 : Les grilles d'analyse utilisées par la méthode de l'ADAPCO</i>	44
<i>Figure n°9 : « De l'Opinion Pharmaceutique au Dossier Patient » (selon le CNOP)</i>	50
<i>Figure n°10 : Algorithme de validation d'ordonnance selon J. Calop</i>	52
<i>Figure n°11 a et b : Schéma de validation d'ordonnance (1) selon J. Calop</i>	57 et 58

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau n° 1 : Grades de recommandations de la HAS</i>	48
<i>Tableau n° 2 : Les 100 « ordonnances à la loupe » classées par spécialité</i>	71 à 73
<i>Tableau n°3 : Présence des items nécessaires à une validation d'ordonnance dans les différentes méthodes</i>	75

LISTE DES ANNEXES

Les listes de médicaments ci après ne sont pas exhaustives.

<u>Annexes A</u> : Outils de validation	102
<i>Annexe n°1</i> : Principaux médicaments à marge thérapeutique étroite : fourchettes thérapeutiques	103
<i>Annexe n°2</i> : Principaux signes d'alerte de surdosage pour les médicaments à marge thérapeutique étroite	104
<i>Annexe n°3</i> : Quelques médicaments leur affinité pour les protéines plasmatiques	105
<i>Annexe n°4</i> : Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques	106
<i>Annexe n°5</i> : Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs enzymatiques	107
<i>Annexe n°6</i> : Quelques médicaments hépatotoxiques	108
<i>Annexe n°7</i> : Quelques médicaments néphrotoxiques	109
<i>Annexe n°8</i> : Quelques médicaments « torsadogènes »	110
<i>Annexe n°9</i> : Principaux médicaments photosensibilisants	111
<i>Annexe n°10</i> : Principales interactions « contre-indiquées »	112
<i>Annexe n°11</i> : Guide d'interrogation du patient hospitalisé selon Calop J.	115
<i>Annexe n°12</i> : Les cinq catégories de médicaments soumis à prescription restreinte	117
<i>Annexe n°13a</i> : Fiche de recueil des interventions pharmaceutiques (recto)	118
<i>Annexe n°13b</i> : Fiche de recueil des interventions pharmaceutiques (verso).....	119
<i>Annexe n°14</i> : Fiche d'utilisation de la grille de cotation des problèmes médicamenteux	120
<i>Annexe n°15</i> : Fiche d'utilisation de la grille de cotation des recommandations pharmaceutiques	121
<i>Annexe n°16</i> : Version du Moniteur de la méthode de validation d'ordonnance de Dupin-Spriet	122
<i>Annexe n°17</i> : Une application de la méthode retenue : Ordonnance d'une patiente épileptique sous AVK-..	123
<u>Annexes B</u> : Législation et réglementation (extraits):	129

« La vraie faute est celle qu'on ne corrige pas ».

Confucius

INTRODUCTION

Selon le code de la Santé publique (art. R. 4235-48 – ancien R. 5015-48 du CSP), l'activité professionnelle de dispensation est ainsi définie :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

« 1 – l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

« 2 – la préparation éventuelle des doses à administrer ;

« 3 – la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament ;

« 4 – la délivrance proprement dite des médicaments.

« Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

En matière de refus de dispensation, le Code dispose : « Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. » (art. R. 4235-48 – ancien R. 5015-48 du CSP).

La tâche de *validation de l'ordonnance* requise par l'article R. 4235-48 – ancien R.5015-48 du CSP, permet d'optimiser la thérapeutique médicamenteuse et de prévenir toute iatrogénie médicamenteuse génératrice de surcoût pour le système de soins.

L'assurance qualité de « l'acte pharmaceutique » permet de garantir une dispensation *sécurisée et efficiente*, que ce soit au sein d'une pharmacie hospitalière ou d'une pharmacie de ville.

Au quotidien, deux questions se posent pour les pharmaciens :

- Comment valider une ordonnance de *manière efficace* et en *temps réel* afin de la dispenser en toute sécurité?
- Quelle méthodologie adopter ?

Le travail présenté ici se propose de décrire la mise en application d'une méthode de validation d'ordonnance standard afin de répondre à ces questions.

Dans une première partie bibliographique, après un bref rappel historique et définition de la pharmacie clinique et après avoir exposé les enjeux de la validation d'ordonnance, les différentes méthodes existantes seront détaillées. La méthode utilisée sera décrite et illustrée par des exemples choisis parmi les cent ordonnances groupées en deux tomes et qui constituent le résultat final de notre travail.

PARTIE 1 - ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

1. La pharmacie clinique

1.1. Historique

Née aux Etats-Unis en 1950 à l'université du Michigan, la pharmacie clinique s'est développée à l'université de Kentucky vers la fin des années 1960 avec David Burkholder, Paul Parker et Charles Walton [1]. Son développement a fait suite aux plaintes des patients et de leurs avocats contre des médecins accusés d'avoir commis une erreur thérapeutique ou provoqué une iatrogénie induite par le traitement. Pour se protéger, les médecins américains ont souhaité intégrer au sein de leur équipe un pharmacien clinicien, un pharmacien participant aux visites médicales et aux staffs décisionnels de la prise en charge thérapeutique.

Selon Alderman et al [2] « *le rôle du pharmacien clinicien est d'assurer que le bon patient reçoit la dose optimale du médicament le plus approprié, dans une situation spécifique, grâce à une forme galénique et un plan de prise adaptés, pendant une période appropriée* ».

C'est en 1974-1975 que la pharmacie clinique s'est imposée au Canada, dans les universités de Québec et de Montréal ainsi que dans les hôpitaux québécois et c'est à la même période que la notion, de « soins pharmaceutiques » est apparue. Hepler et Strand les définissent comme « *l'engagement du pharmacien à assumer envers son patient la responsabilité de l'atteinte des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie* » [3].

En France, la concrétisation du concept de pharmacie clinique date des années 1982-1983. La réforme des études pharmaceutiques de 1984 a été accompagnée de la « naissance » en assemblée constitutive de la Société française de pharmacie clinique (SFPC), le 18 novembre 1986, à l'initiative des pharmaciens hospitaliers.

1.2. Définition

La pratique de la pharmacie clinique à l'hôpital peut se définir comme, « *l'activité du pharmacien au lit du patient et centrée sur le patient* » [4].

Selon Ch. Walton la pharmacie clinique se définit comme, « *L'utilisation du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'optimiser l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients* ».

2. La validation d'ordonnance, « cœur du métier »

Les contraintes économiques et sécuritaires ont induit une évolution des pratiques professionnelles du pharmacien ainsi qu'une réorganisation de la prise en charge thérapeutique plus centrée sur le patient [5]. A l'hôpital, cette évolution est corrélée à l'intégration du pharmacien dans l'équipe médicale des unités de soins avec la présence des internes en pharmacie dans les services cliniques.

L'activité de pharmacie clinique se fait « au lit du patient » à l'hôpital, pour les patients ambulatoires à l'officine si le patient vient chercher lui-même son traitement.

Le pharmacien doit contribuer à :

- la prise en charge globale du patient dite « *pharmaceutical care* » des anglo-saxons ;
- la recherche de l'individualisation thérapeutique ;
- l'évaluation du rapport risques/bénéfices,
- la maîtrise des dépenses de santé : proposition des génériques à l'officine.

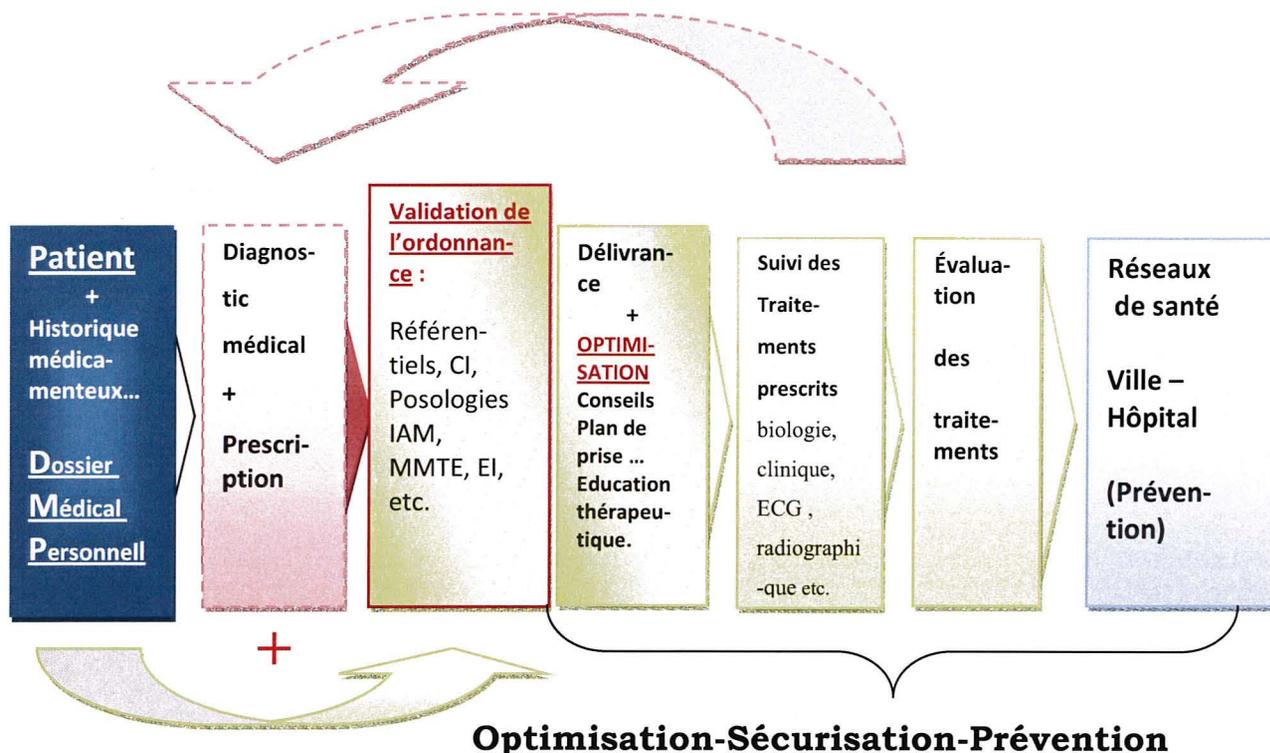
La validation de l'ordonnance est une étape importante qui permet de sécuriser la dispensation et de générer s'il y a lieu, des interventions pharmaceutiques (IP) dont l'impact sera clinique et/ou économique [5, 6].

Cette tâche de validation est le « *processus d'analyse et de décision qui engage la responsabilité scientifique et juridique, originale personnelle irréductible du pharmacien face au médecin et au malade.* » [7].

Elle s'inscrit dans un processus plus global allant de l'historique médicamenteux au suivi des traitements prescrits. Schématiquement ce processus global est le suivant :

(Figure n°1, page suivante).

Figure n°1 : Place de la validation d'ordonnance dans le processus global de prise en charge thérapeutique d'un patient



Lors de la prise en charge thérapeutique du patient, si l'une des étapes concernant la tâche de dispensation est *mal* ou *non* accomplie, le patient *retournera* (flèche du haut) en consultation pour inefficacité du traitement ou apparition d'effets indésirables ou encore aggravation de sa pathologie.

Il ressort de ce qui précède que la validation menée de façon conséquente est capitale. A l'inverse une mauvaise validation est une « porte ouverte » à l'iatrogénie médicamenteuse.

3. Pourquoi valider une ordonnance ?

3.1. L'évolution réglementaire

La validation d'ordonnance est requise par l'article R. 4235-48 – ancien R. 5015-48 du code de la Santé publique.

Cette évolution réglementaire lie le remboursement à la qualité de l'exercice professionnel :

➔ En ville : la Convention pharmaceutique

- La Convention pharmaceutique approuvée par arrêté du 11 juillet 2006 définit clairement le cadre de validation (analyse de l'ordonnance, dispensation, sécurisation de la dispensation, suivi du patient).

→ A l'hôpital : contrat de bon usage des médicaments

- 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 L162-22-7 du code de la Sécurité sociale (3ème partie).

- Décret N° 2004-546 du 15 Juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente des médicaments au public par certains établissements de santé.

[6, 8].

- Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique.

3.2. L'iatrogénie médicamenteuse

3.2.1. Définitions

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur de santé publique.

Parmi les accidents thérapeutiques médicamenteux (ATM) une distinction doit être faite entre :

- ceux pouvant survenir au cours de la mise en place de stratégies diagnostiques lors d'examen exploratoires pour confirmer un diagnostic,
- et ceux pouvant survenir au cours de la mise en route des traitements (médicamenteux, chirurgicaux, kinésithérapie, soins infirmiers) ainsi que les infections nosocomiales [9, 10].

→ Le mot « *Iatrogénie* », a pour étymologie les termes grecs *iatros* = médecin et *genos* = origine, causes. Son sens est donc « qui est induit, généré par le médecin et ses thérapeutiques ».

Les causes de l'*iatrogénie médicamenteuse* peuvent être liées :

- à une situation physiopathologique acquise ou constitutionnelle d'un patient donné ;
- aux interactions médicamenteuses (IAM) à proscrire ou à déconseiller ;
- aux effets indésirables (EI) des médicaments ;
- aux arrêts brutaux de certains traitements ;
- aux sous-dosages / surdosages ;
- à l'absence de surveillances clinique, biologique, thérapeutique, électro-cardiographique, radiologique et autres.

→ L'« *iatropathologie* » se définit comme la maladie provoquée par le médecin lors de son intervention sur le malade. Plusieurs pathologies induites peuvent être regroupées sous ce terme par exemple :

- la pose d'une prothèse de genou qui se surinfecte par une bactérie nosocomiale ; une infection par le Virus de l'Hépatite C (VHC) lors d'une dialyse etc.
- un acte chirurgical : déchirure vésicale lors d'une hystérectomie ; perforation de l'artère coronaire lors d'une pose de stent, etc.
- un ou plusieurs médicaments non prescrits ou mal prescrits interagissant ou mal administrés.

→ L'« *iatropathologie médicamenteuse* », il s'agit de pathologie liée à l'administration d'un ou plusieurs médicaments prescrits par un médecin. [11, 12].

→ Le terme « *événement iatrogène médicamenteux* » (EIM) regroupe l'ensemble des EI et ATM pouvant se produire consécutivement soit aux effets propres des médicaments, soit aux circonstances de leur utilisation, *y compris les erreurs médicamenteuses*.

→ L'« *effet indésirable* » de médicament, selon la définition commune de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Communauté européenne (directive 2000/38/CE de la commission du 5 juin 2000 et article R.5121-153 du CSP) est défini comme toute « *réaction nocive et non voulue d'un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit* » [13, 14].

Cet EI, « *adverse drug event* », des anglo-saxons, peut être prévisible ou non prévisible, gérable, évitable ou non, plus ou moins fréquent et dont les conséquences peuvent être plus ou moins graves. Les organismes de pharmacovigilance sont chargés de répertorier les EI.

- L'EI *inattendu* : « *EI dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP du médicament* » (article R.5121-153 du CSP).
- L'EI *grave* « *EI léthal, susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale* » (article R.5121-153 du CSP).

→ Pour le terme « *erreur médicamenteuse ou erreur de médication* », « *medication error* », des anglo-saxons, il y a trois définitions dont les deux premières se complètent, à savoir :

1 - « *Toute erreur survenant au sein du circuit du médicament quel que soit le moment où elle est commise* » c'est-à-dire au cours des étapes de prescription, dispensation, préparation et administration du médicament, de l'observance thérapeutique du patient et du suivi du traitement [10, 15, 16].

2 - « Erreur définie par une déviation de la prise d'un (ou de plusieurs) médicament(s) par rapport à celui (ou ceux) prescrit(s) par le médecin sur l'ordonnance ou en référence à un protocole thérapeutique écrit et validé » [10, 17].

Dans cette deuxième définition les erreurs liées à la prescription médicale sont exclues. Elle concerne donc le point critique du circuit du médicament sur lequel le pharmacien peut intervenir.

3 - La troisième définition due l'Association pour l'Assurance qualité en thérapeutique et l'évaluation (AAQTE, 2000) [18] retient :

« Tout évènement iatrogène médicamenteux évitable résultant d'un dysfonctionnement non intentionnel dans l'organisation de la prise en charge thérapeutique du patient. De tels événements peuvent s'avérer secondaires à la prescription, la communication des ordonnances, l'étiquetage des médicaments, leur emballage et leur dénomination, leur préparation, leur délivrance et leur dispensation, leur administration par un professionnel de santé, l'information et l'éducation du patient, le suivi thérapeutique ainsi que les modalités d'utilisation et l'observance » [18, 19].

3.2.2. Les différents types d'erreurs médicamenteuses

Les erreurs médicamenteuses, surtout en milieu hospitalier, peuvent survenir à n'importe quelle étape du circuit du médicament.

Leurs sources sont *multidisciplinaires* et *multifactorielles*. Dans le processus de la mise en place d'une stratégie thérapeutique, différents points sensibles peuvent être évoqués comme causes potentielles d'erreurs. On distingue les :

→ Erreurs scientifiques

Il s'agit-là d'une non-conformité aux connaissances scientifiques et médicales actuelles. Elles se situent essentiellement au niveau de la prescription par le médecin [20]. Leur incidence est estimée à 4 pour 1000 prescriptions. Ces erreurs sont de différents types :

- Erreur de diagnostic ;
- Erreur dans le choix du médicament ;
- Erreur de posologie ;
- Erreur d'association de médicaments entre eux (interaction médicamenteuse) ;
- Erreur de non prescription.

→ Erreurs techniques

Ces erreurs concernent l'exécution pratique des prescriptions par le pharmacien et/ou le préparateur mais aussi par le personnel infirmier (HAD, en unités de soins ou infirmier libéral). Elles relèvent de deux types :

- Erreur au niveau de la préparation des médicaments ;

- Erreur au niveau de la dispensation des médicaments.

→ Erreurs au niveau de l'administration du médicament

Elles concernent spécifiquement le corps infirmier mais aussi le patient ambulatoire. Elles ont une incidence comprise entre 3,3% et 6,6% [21, 22] et peuvent être la conséquence d'erreurs de prescription [23, 24]. Elles génèrent 26% des effets indésirables dus à des erreurs de médication [25].

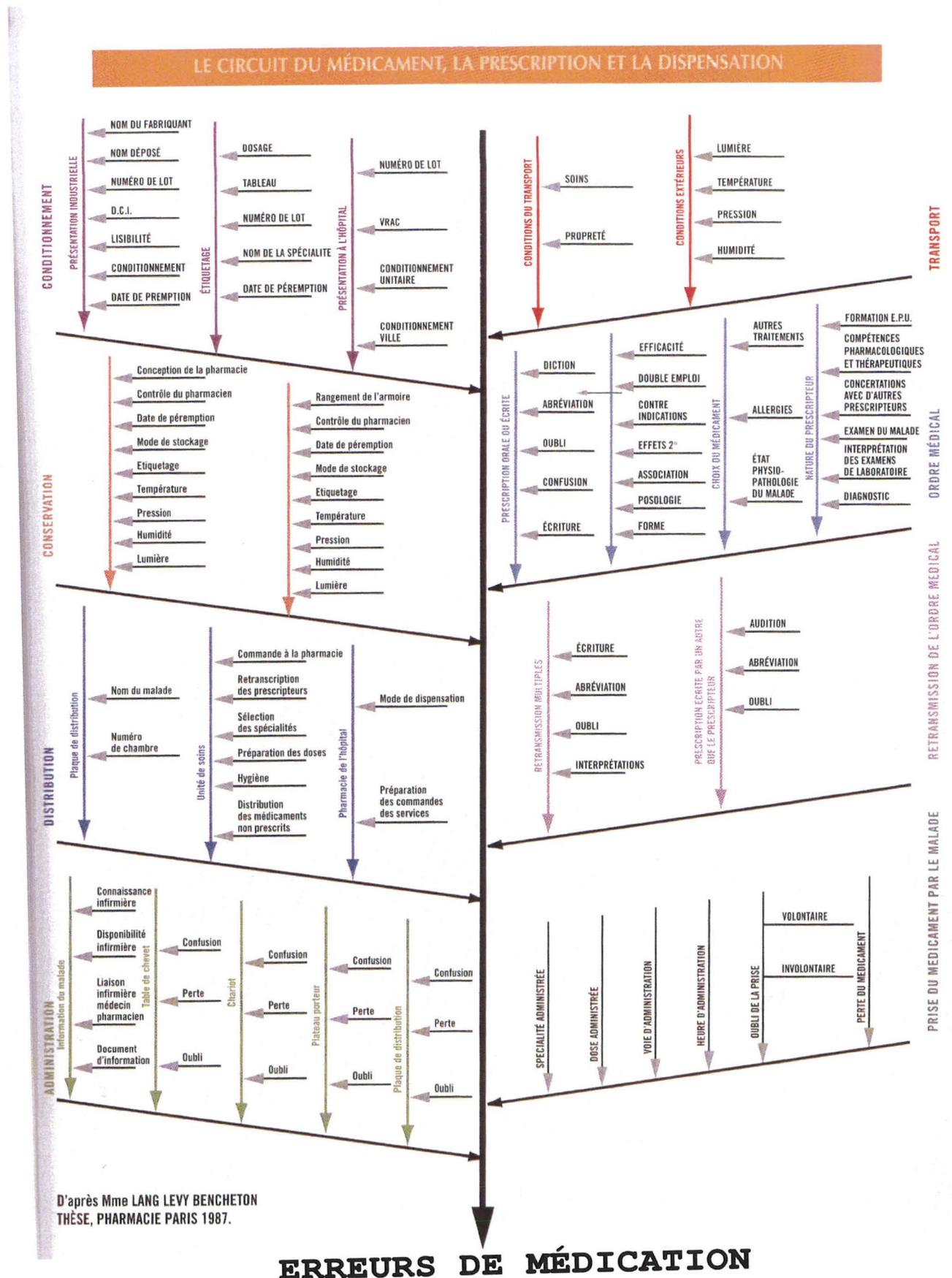
→ Erreurs pratiques d'utilisation des médicaments

Ce genre d'erreur est dû à une mauvaise utilisation du médicament.

La validation de l'ordonnance, objet de ce travail, ne concerne que les erreurs médicamenteuses inhérentes à la prescription.

Lang Levy Bencheton illustre les différentes sources d'évènements iatrogènes par un diagramme selon le modèle d'Ischikawa (*Figure n°2*, page suivante) [26].

Figure n°2 : Le circuit du médicament, les risques d'erreurs.



D'après Mme LANG LEVY BENCHETON
THÈSE, PHARMACIE PARIS 1987.

3.2.3. Données épidémiologiques de l'iatrogénie

➔ Aux USA en 1994, les erreurs de prescription et de suivi thérapeutique ont été identifiées comme étant les causes majeures de ces erreurs médicamenteuses (28% des EIM) [12, 13, 19, 27].

D'après Leape et al 1,3 millions d'Américains par an sont concernés par un problème dû à une thérapeutique médicamenteuse. L'origine du problème est attribuée à une connaissance insuffisante du médicament dans 22% des cas et à un manque d'information sur le patient dans 14% des cas.

Lazarou et al, montrent que plus d'un patient sur dix hospitalisé a présenté un EIM [28].

Avec 98000 à 106 000 décès par an, les problèmes médicamenteux représentaient la 4^{ème} cause de décès.

➔ En France, différents travaux historiques traitent des données épidémiologiques [29, 30].

- L'étude ENEIS (2004) apporte des données multicentriques de grande valeur méthodologiques. Selon cette « Etude épidémiologique nationale sur les événements indésirables liés aux soins » les événements indésirables graves (EIG) à l'origine d'une d'hospitalisation constituent [32] :

- ♦ 3 à 5% de l'ensemble des admissions en médecine et en chirurgie, soit 175 000 à 250 000 par an ;
- ♦ Les 2/3 de ces EIG évitables ou non, sont imputables à une prise en charge en médecine de ville, le 1/3 relevant d'une hospitalisation antérieure.
- ♦ 46,2% des EIG (54% en médecine et 36% en chirurgie) ont été considérés comme « évitables », ce qui correspond respectivement à 70 000 et à 110 000 admissions par an.
- ♦ Près de 50% des EIG ayant motivé une hospitalisation étaient associés à des produits de santé dont 38,7% étaient des médicaments et la moitié de ces EIG étaient évitables

3.2.4. Enjeux économiques

Les erreurs médicamenteuses ont un coût élevé pour la collectivité en termes de recours aux soins, de pertes de production ou de *pretium doloris* pour le malade.

Il est prouvé, par ailleurs, qu'elles contribuent à l'augmentation de la morbi-mortalité hospitalière et au coût de la prise en charge globale des soins.

Depuis la loi Kouchner de mars 2002, l'indemnisation des victimes d'ATM connaît une hausse. Il y a une tendance à la "judiciarisation" des rapports avec les patients qui n'hésitent plus à demander des comptes au corps médical et à exiger des indemnisations en cas de problème.

➔ Aux USA, le coût estimé des problèmes liés aux médicaments est évalué à 76 milliards de dollars par an avec un coût moyen de 5000 dollars par événement [33, 34, 35].

- D'après Bates *et al*, les EIM détectés dans deux hôpitaux objet de leur étude, sont liés à une majoration de la durée de séjour de 2,2 jours (4,6 pour les événements évitables) [33]. Le coût annuel estimé attribuable à ces EIM est de 5,2 millions de dollars pour un CHU de 700 lits.

→ En France, peu d'études permettent de chiffrer ce coût, compte tenu de la difficulté de la mise en place d'une méthodologie fiable. Néanmoins, nous citerons deux études :

- selon le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, 115 effets indésirables ont été déclarés pour 113 patients suivis durant six mois (étude qui a eu lieu du 16 août 1999 au 16 novembre 1999). Le coût total de ces effets indésirables est évalué à 610 110 €, le coût global moyen étant estimé à 5305 € par effet indésirable [36] ;

- selon une étude française mentionnée par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé (ANAES), le coût moyen de la prise en charge des effets indésirables est de 4150 €, principalement en raison de l'augmentation de la durée moyenne de séjour [37].

3.3. L'optimisation thérapeutique

L'optimisation thérapeutique comprend : *l'optimisation posologique, l'optimisation de l'administration, la prévention de l'iatropathologie et les conseils au patient.*

Cette approche qualitative permet de développer un véritable *suivi* du malade, de *prévenir* de façon beaucoup plus fine les risques d'échecs et d'ATM et de promouvoir un *conseil adapté* aux caractéristiques personnelles de chaque patient.

3.3.1. Optimisation posologique

3.3.1.1. Posologies et plan de prise

L'individualisation thérapeutique maximale est l'objectif majeur de l'optimisation posologique.

Les doses sont précisées en fonction des caractéristiques du patient (biométriques, physiopathologiques, IR, IH, etc.) et les éventuelles différences de posologie liées à la gravité d'atteinte des différentes fonctions.

La validation d'ordonnance doit être finalisée par un plan de prise adapté à la vie du patient compte tenu des impératifs liés aux propriétés pharmacologiques de chaque médicament. Le plan prend en compte :

- l'effet du repas, de la boisson et/ou du tabac sur la pharmacocinétique, l'activité ou la toxicité du médicament ;
- les paramètres susceptibles d'influencer l'heure de prise à savoir excitation, somnolence, chronopharmacologie.

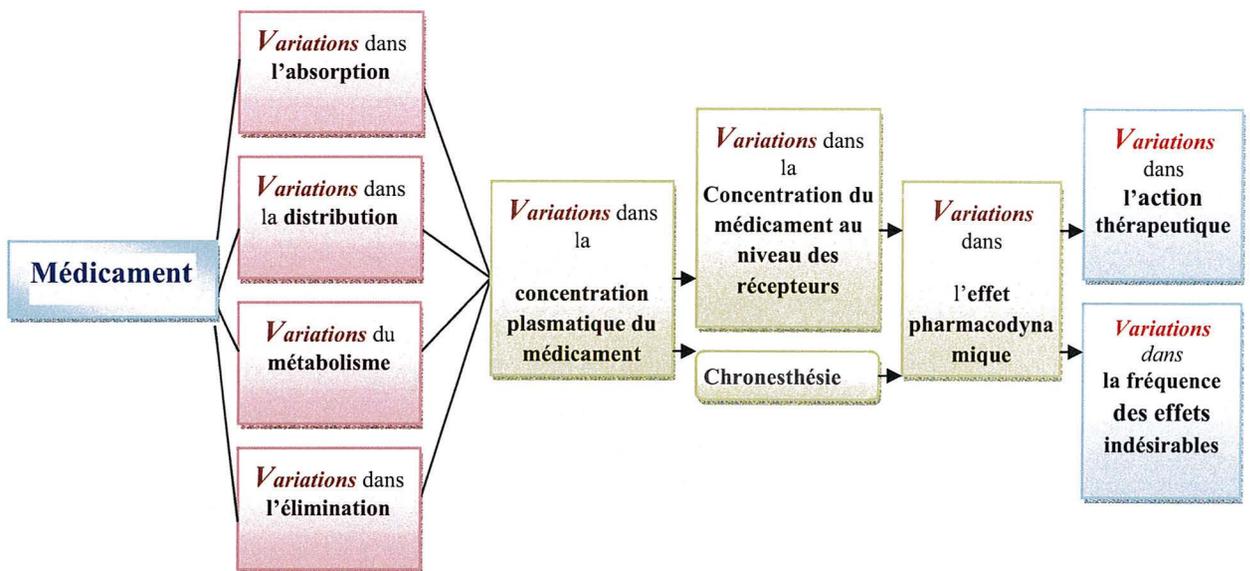
La chronopharmacologie correspond à « l'étude des variations de l'effet du médicament en fonction des temps biologiques ou de leur influence sur les paramètres qui caractérisent les rythmes biologiques endogènes » [38].

L'approche de ces variations périodiques recouvre trois notions fondamentales :

- la **chronocinétique** qui décrit les changements rythmiques de la pharmacocinétique d'un médicament au cours des quatre phases : absorption, distribution, métabolisation et élimination ;
- la **chronesthésie** qui correspond aux changements rythmiques de susceptibilité des biosystèmes cibles et des récepteurs vis-à-vis d'un médicament ;
- la **chronergie**, autrement dit l'ensemble des effets au niveau de l'organisme entier. C'est la résultante de la chronesthésie du système cible et de la chronocinétique du médicament. Les effets obtenus pouvant être souhaités (chrono-efficacité), indésirables (chrono-pharmacovigilance) ou toxiques (chrono-toxicité).

La figure n°3 située à la page suivante illustre notre propos.

Figure n°3 : Variations rythmiques pouvant induire des fluctuations dans l'effet pharmacologique d'un médicament d'après J.L. Saulnier et M. Talbert [38].



En pratique, la notion de chronopharmacologie induit celle de la **chrono-thérapeutique**, c'est à dire le « choix du meilleur moment d'administration d'un médicament afin de rechercher l'obtention d'une meilleure efficacité et/ou une meilleure tolérance ». Ce meilleur moment est matérialisé par le plan de prise et par l'information qui l'accompagne.

3.3.1.2. Adaptation posologique

L'adaptation posologique concerne l'éventuel intérêt de la mesure des concentrations des médicaments dans les liquides biologiques afin d'adapter leur concentration. Dans le cas opposé, l'adaptation peut se faire par la surveillance d'autres critères, par exemple, efficacité, toxicité, interaction médicamenteuse.

3.3.2. Optimisation de l'administration

Elle concerne :

- le choix de la voie d'administration et de la forme galénique la plus adaptée,
- les éventuelles incompatibilités d'administration notamment pour les formes injectables.

3.3.3. Prévention de l'iatropathologie

L'iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique notamment chez la personne âgée, « poly-médicamentée » en raison des poly-pathologies. Cette iatrogénie médicamenteuse explique l'incidence élevée des effets indésirables à l'origine de 5 à 10% des hospitalisations des personnes âgées de plus de 65 ans et de plus de 20% après 80 ans (AFSSaPS, juin 2005).

3.3.3.1. Prévention des risques majeurs

La prévention des risques majeurs porte sur la vérification de l'absence de :

→ *Contre-indications* physiopathologiques du patient : éventuelles insuffisances fonctionnelles et/ou pathologies associées qui interdisent l'utilisation des médicaments prescrits ;

→ Associations *médicamenteuses à proscrire*. Les interactions médicamenteuses de type « contre-indication » ou « association à déconseiller » sont étudiées et gérées.

3.3.3.2. Prévention des effets indésirables

Cela peut concerner un ou des médicaments. Les effets indésirables sont pris en compte : fréquence, sévérité, additivité. Les deux niveaux « à prendre en compte » et « précaution d'emploi » sont gérées par l'adaptation posologique et/ou le plan de prise.

3.3.4. Information au patient

L'information valorise le rôle du pharmacien, qui de ce fait, contribue à la diminution des coûts supportés par l'assurance maladie. C'est une *obligation juridique* pour le pharmacien tenu de s'assurer que le patient a toutes les données concernant l'utilité et les bénéfices thérapeutiques, les effets indésirables et la manière dont ils peuvent être prévenus et / ou traités s'il y a lieu.

L'information du patient ou des proches de celui-ci en cas d'autonomie restreinte, est une activité partagée entre le(s) prescripteur(s), l'infirmière /l'équipe soignante (à l'hôpital) et le pharmacien. Toute incompréhension ou appréhension concernant le traitement doivent être levées.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité découlant de l'information notamment celles de Wilson et al (1993). Dans une étude comparant des enfants asthmatiques éduqués (sensibilisés à leur traitement et à leur maladie) et d'autres n'ayant pas bénéficié d'une éducation spécifique, ils démontrent l'existence d'une réduction significative des symptômes d'asthme diurne et nocturne chez le premier groupe d'enfants [39, 40].

3.3.4.1. Qualité de l'information

« *La meilleure compréhension du traitement et de la maladie par le patient est un pré-requis à l'amélioration de l'observance* » [41].

Une information insuffisante (absence de conseils ou de mises en garde) au moment de la délivrance peut être génératrice d'apparition d'effets indésirables ou d'inefficacité du traitement.

Les actions d'information, voire « *d'éducation* », doivent être adaptées à la situation spécifique de chaque patient (pathologie, culture, habitudes de vie, niveau de compréhension, etc) et formulées de manière claire, précise et surtout compréhensible.

Les informations en *termes positifs* porteront pour tout médicament sur :

- Les indications ; les modes d'administration ; les posologies ; les effets indésirables d'apparition éventuelle et moyens de les éviter ; les signes cliniques de surdosage pour certains principes actifs à signaler (MMTE) et les conservations spéciales de certains médicaments ;
- Certaines interactions alimentaires pouvant se produire ;
- Les mesures hygiéno-diététiques et le mode de vie à respecter pendant le traitement, par exemple, les médicaments photo-sensibilisants ;
- L'automédication autorisée et non autorisée ;
- Les conséquences d'une mauvaise observance ;
- Le suivi biologique ou médical ;

La manière de transmettre les conseils doit amener le patient à mieux gérer sa maladie afin d'en éviter les complications.

3.3.4.2. Support de l'information

Lors de sa délivrance, l'information orale peut être accompagnée d'un support écrit qui serait remis au patient. Ce support sous forme de « *fiche-conseils* » pour chaque médicament de l'ordonnance.

Le support écrit ou une fiche en tenant lieu, peut améliorer l'impact des conseils et de l'observance au traitement. En effet, l'oubli des informations transmises oralement est un facteur favorisant l'erreur au niveau du suivi du traitement.

Deux types de fiches, « la fiche patient » et « la fiche dispensateur », ont été proposés lors des travaux de deux thèses au CHU de Grenoble [41, 42].

3.3.5. Suivi et éducation thérapeutiques

3.3.5.1. Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique, concept essentiellement centré sur le patient, dépend de la relation établie « pharmacien-patient ». Il a pour objectif :

→ La vérification de l'*observance*, définie selon l'OMS comme « *la concordance entre le comportement d'une personne-prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou de modification du mode de vie – et de recommandations du soignant* » [43].

→ La mesure de l'*efficacité du traitement*

→ Le renseignement sur les *effets indésirables des médicaments* (pharmacovigilance)

3.3.5.2. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est déjà pratiquée au Canada et aux USA et a fait l'objet, dans ce pays, d'une loi en 1990, loi tendant à astreindre les pharmaciens à prodiguer des conseils et « éduquer » les patients [44].

Il n'y a pas de définition unique de l'éducation du patient. D'un point de vue théorique, le terme " éducation du patient " recouvre trois niveaux d'activités, ces niveaux étant successifs ou non à savoir, l'éducation :

→ Pour la santé du patient,

→ Du patient à sa maladie,

→ Thérapeutique du patient.

L'éducation thérapeutique n'est pas réglementée actuellement et est largement sous-estimée dans la formation initiale des soignants. La compétence éducative fait appel à des capacités pédagogiques, " psycho-socio-éducatives " et médicales qu'il est nécessaire d'acquérir... ». « *L'éducation thérapeutique du patient ne s'improvise pas* ». (DGS/Maladies chroniques, enfants et vieillissement).

Selon Ivernois (D') JF, Gagnayre R, cette éducation peut se définir comme étant « *un processus par étapes, intégré dans la prise en charge thérapeutique du patient et comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et*

sociale concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et les procédures hospitalières, les comportements de santé et ceux liés à la maladie et destinés à aider le patient (ainsi que ses proches) à comprendre la maladie, et les traitements, à collaborer aux soins, à prendre en charge son état de santé et à favoriser un retour aux activités normales » [40].

Le processus de communication ayant une logique interne de vérification de la compréhension du « message » transmis est dit phénomène de « *feed-back* » [41]. Le pharmacien vérifie la bonne acquisition et la bonne compréhension des informations délivrées en recouvrant des *mots simples* et en posant quelques questions fondamentales sur le traitement.

Les méthodes de communication utilisées sont adaptées aux critères d'âge du patient (enfant, adolescent, adulte, personne âgée), de la catégorie socioculturelle et du lieu où se fait l'éducation, ce lieu requérant par ailleurs un endroit de confidentialité où le patient est confortablement installé.

Il est certain qu'un apprentissage et une observance de traitement ne peuvent être réalisées sans une *réelle motivation de la part du patient* lequel patient doit « accepter » sa maladie d'abord et « être prêt » à en parler. Le patient doit être associé à la conception, la mise en place et à l'évaluation du programme d'éducation thérapeutique [45, 46].

Pour les *maladies chroniques*, l'éducation s'avère être d'un impact réel. En effet, l'éducation thérapeutique contribue à *prévenir l'iatropathologie médicamenteuse, à éviter l'éventuelle ré-hospitalisation du patient et/ou aggravation de sa pathologie (Calop, J.)*.

L'impact attendu est tributaire des stratégies pédagogiques choisies par le pharmacien ainsi que de sa compétence de communication avec le patient, les *besoins et les attentes* de celui-ci étant connus.

4. Les différentes méthodes de validation d'ordonnance

Nous donnons ci-après par ordre chronologique les différentes méthodes de validation d'ordonnance qui existent en respectant le *vocabulaire spécifique* utilisé par leurs auteurs.

Toutes ces méthodes seront comparées et le résultat de la comparaison sera présenté sous forme de tableau synoptique dans la partie « Résultats ».

4.1. Méthode de Ferry

La méthode de Ferry, 1989 parle d'*analyse scientifique* de la prescription [47].

L'analyse scientifique que Ferry propose semble avoir servi de base à toutes les autres.

Nous sommes contraints de la décrire car elle ne propose pas de support. Elle comprend cinq parties, celles-ci se subdivisent en sous-parties :

→ Analyse préalable :

- Lecture totale de la prescription.
- Analyse formelle de l'ordonnance (sa validité légale).
- Contexte de la prescription :
 - Paramètres « *physiologiques* » : âge, sexe, taille, surface corporelle, grossesse, allaitement, régime, diététique, alcool, tabac.
 - Paramètres « *pathologiques* » : antécédents ; pathologies associées ; l'insuffisance hépatique (IH), l'insuffisance rénale (IR), l'hypertension artérielle (HTA), insuffisance pulmonaire, glaucome, hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) grossesse, allaitement etc.
 - Paramètres « *thérapeutiques* » : contraception, dispositif intra-utérin ; thérapeutique en cours ou en automédication, thérapeutique contre-indiquant une voie d'administration (AVK et IM), forme galénique non indiquée dans une pathologie (sirop et diabète).

→ **Contrôle** de la cohérence de la prescription

Nous citerons comme exemples, β -bloquant non cardiosélectif et β -stimulant ; anti-cholinergiques et pilocarpine (glaucome).

→ **Contrôle** de la posologie

Tout médicament doit être prescrit conformément à la posologie retenue par le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et adaptée le cas échéant aux éventuelles insuffisances organiques ou d'interactions médicamenteuses.

→ **Contrôle** des contre-indications et des précautions d'emploi

- Les contre-indications sont fonction de la physiopathologie du patient considéré telles que l'IH, l'IR, l'HTA, grossesse, allaitement, etc.
- Les précautions d'emploi prennent en compte : la posologie, le mode d'administration, les interactions médicamenteuses et la connaissance des effets indésirables.

→ Recherche **des interférences** médicamenteuses

- *Incompatibilités physico-chimiques* : par exemple utilisation concomitante d'antiseptiques mercuriels et iodés car formation d'un complexe caustique (érythème, phlyctènes voire nécroses cutanéomuqueuses) ;
- *Interaction contenu-contenant* ;
- *Interactions médicamenteuses* :
- Interaction de nature pharmacodynamique,

- Interaction de nature pharmacocinétique.

4.2. Méthode de Calop

Calop (Grenoble, 1991) utilise un algorithme dynamique à actualisation annuelle. La dernière version est présentée dans la partie « Matériel et méthode ». C'est la méthode retenue et appliquée pour la validation des ordonnances qui font l'objet de ce travail.

4.3. Méthode du GPUE (Groupement pharmaceutique de l'Union européenne)

Le GPUE (1995) décrit, dans le guide des « Bonnes pratiques pharmaceutiques » les lignes directrices spécifiques concernant la délivrance et l'utilisation des médicaments prescrits et des autres produits de santé [48]. Cette méthode est donc un guide de *Bonnes pratiques* de Pharmacie en Europe pour promouvoir le bon exercice officinal dans l'intérêt du patient. Ce guide recommande le développement des dossiers pharmaceutiques des patients. La méthode de validation reste incomplète.

L'absence de proposition de support, nous contraint à la décrire :

➔ Réception de la prescription et confirmation de l'exactitude de la communication

Le GPUE recommande à toute officine de se doter « *d'une procédure définie pour la réception et la dispensation des prescriptions* »

Des *procédures* appropriées sont retenues en vue de :

- Identifier le patient et le prescripteur ;
- **Contrôler** l'authenticité de la prescription ;
- Interpréter le type de traitement et les intentions du prescripteur ;
- Identifier la médication et de **contrôler** la forme pharmaceutique, le dosage, la posologie, la présentation, le mode d'administration et la durée de traitement.

➔ Analyse de la prescription par le pharmacien

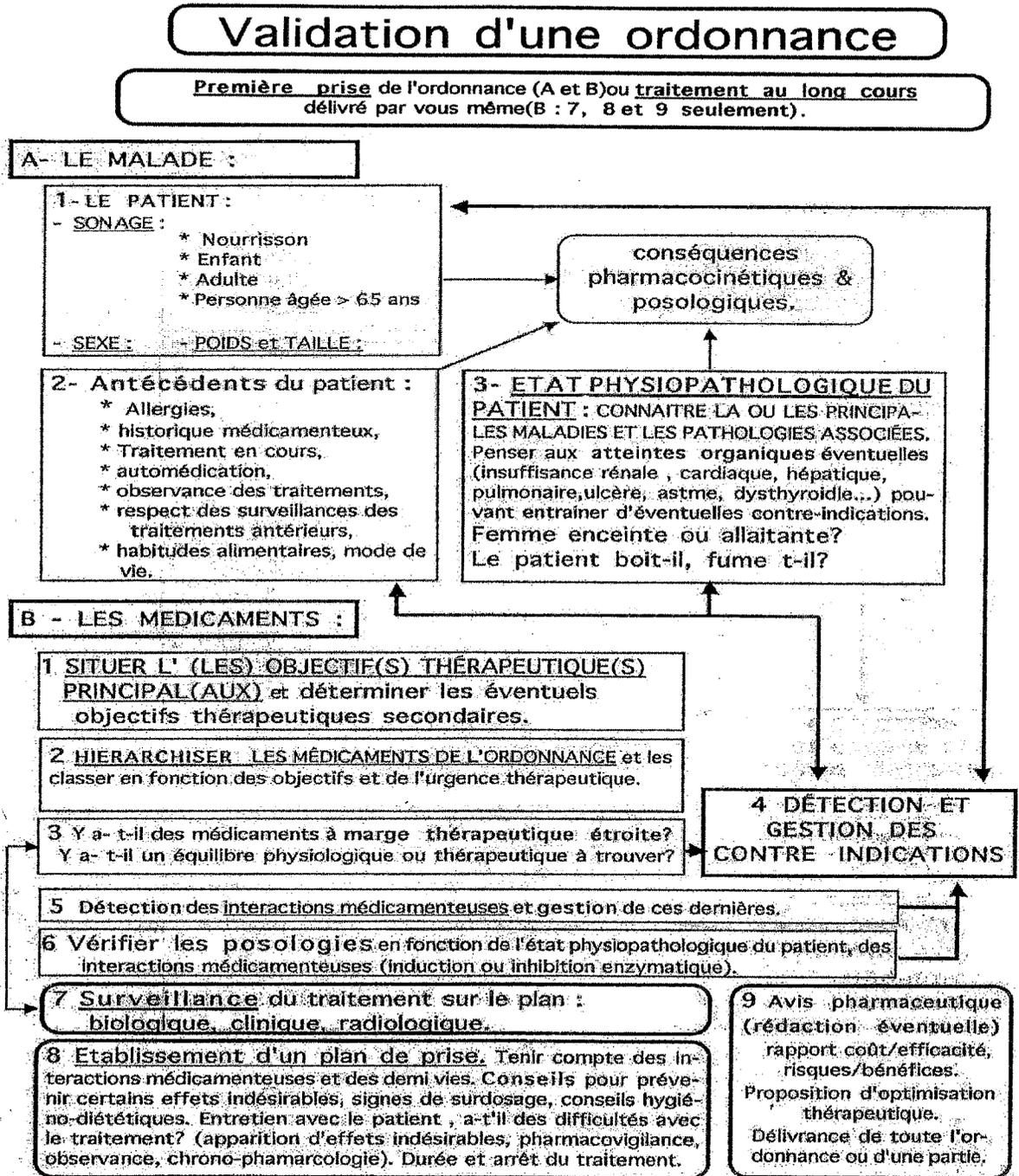
- Aspects thérapeutiques (pharmaceutiques et pharmacologiques) ;
- Adéquation au cas du patient ;
- Contre-indications et interactions ;
- Communication avec le prescripteur si nécessaire.

4.4. Méthode de Calop selon Clary

Cette méthode (Grenoble, 1996) [49] est en fait une simplification de la méthode de Calop. La forme est légèrement changée et le fond reste identique. Les deux étapes qui consistent à s'intéresser au « malade » et aux « médicaments » sont conservées dans le même ordre. Clary a numéroté les différentes sous-étapes ce qui sert de guide dans la démarche de l'algorithme de Calop. Elle facilite de ce fait l'application de la méthode : « *L'ensemble des modifications vise à rendre la méthode plus pratique* » [49]. Le support proposé est présenté à la *figure 4*, page suivante.

Cette méthode aide à la compréhension de la logique de validation en tenant compte des contraintes officinales. Clary l'a mise en pratique à l'officine. Elle est plus facile à appliquer notamment pour les officinaux n'ayant pas connu du tout celle de Calop.

Figure 4 : Validation de l'ordonnance selon J. Calop, modifiée par B. Clary, 1996 ; page suivante



4.5. « Méthode du guide de stage » Sevin, Gazengel et Lepage

Ces auteurs de la méthode du « guide de stage » proposent un « support pour commentaires et délivrance de l'ordonnance » destiné aux étudiants pour l'épreuve orale de commentaire d'ordonnance [50]. Ils la proposent également aux officinaux afin de s'en inspirer en vue d'une application au quotidien.

Cette méthode est celle du CNOP avec quelques rajouts. Les auteurs (membres du groupe de travail du Collège des Pharmaciens Français Conseillers et Maîtres de stage), l'ont complétée en intégrant le contexte clinique du patient (contexte pathologique et caractéristiques cliniques) avant d'aborder l'observation pharmaceutique.

Figure n°5 : Support pour la méthode du « guide de stage ».

SUPPORT POUR COMMENTAIRES ET DÉLIVRANCE DE L'ORDONNANCE

Date de délivrance :
 Patient : H F Age : Poids :
 Date de l'ordonnance :
 Prescripteur : Généraliste Spécialiste Ville Hôpital
 Pathologie chronique :

DC Spécialité	Dosage	Forme	Liste et législation	Classe pharmacologique	Indication et contexte	Interaction	Contre- indication	Posologie adaptée		Validation
								Oui	Non	
XX	XXXX	XXXXX	XXXX	XXXXX	XXXX	XXXXX	XXXX	XXXX	XXX	XXXXX

→ Les questions à poser au patient et les solutions possibles
 → Prise de décision et opinion pharmaceutique
 → Plan de prise de médicaments à adapter aux habitudes de vie du patient

Nom du médicament	Matin*	10 h	Midi*	16 h	20 h*	Coucher
XXXXX	XXXXX	XXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXX	XXXXX	XXXXXX

* Avant repas, pendant repas, après repas.

→ Effets indésirables fréquents et conseils d'utilisation à signaler au patient
 → Conseils hygiéno-diététiques
 → Tarification
 → Remise au patient avec une relecture méthodique

Les étapes proposées sont les suivantes :

- **Lecture** attentive de l'ordonnance avec question préalable : *est-ce un renouvellement ?*
- **Conformité et analyse réglementaire**
- **Contexte clinique** (observation pharmaceutique)
- **Analyse pharmacologique** (objectif thérapeutique, présence de MMTE, associations médicamenteuses, EI, optimisation des conditions de prise)
- **Délivrance et tarification**
 - Explications en termes simples de l'utilité du médicament
 - Dernier **contrôle** par une relecture attentive et par une autre personne habilitée
- **Conseils au patient**
 - Explications au patient et *s'assurer de la compréhension* du traitement par celui-ci.

4.6. Méthode de Dupin-Spriet dite « La validation en poche »

La « validation en poche » est remarquable par son aspect [50].

➔ La méthode lilloise est une synthèse du travail de plusieurs auteurs : JP Belon, O. Bugnon, I. Grimaud et J. Calop.

L'analyse se fait, comme dans la méthode Calop en dichotomie : « 1^{ière} fois » et « renouvellement d'une ordonnance » (traitement mensuel).

Elle propose une « fiche de poche » d'aspect ludique afin de « ne rien n'omettre ». La validation en « 4 fois 4 » étapes avec quatre mots clés. Elle offre un guide de « bien faire » pour assurer la qualité de la dispensation à l'officine. Néanmoins le support proposé, dans « Analyser les risques », manque de précision pour une initiation car seule la posologie est évoquée (pas de CI, IAM, MMTE). Elle ne mentionne pas le dossier patient.

Le support proposé est présenté à la *Figure n° 6*, page suivante.

La version du Moniteur de ce support fait partie des annexes (n°16).

Figure n°6 : Version originale lilloise (source : site de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille)

Validation d'une ordonnance

1 Accueillir le patient



✓ **Patient inconnu**
Pour vous ?
Médicament : autres ?

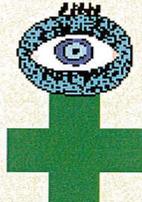


✓ **Renouvellement**
Problème ?



2 Lire rapidement (Forme)

Prescripteur
Patient
Médicament
Mentions particulières



3 Analyser (Risques)



✓ **1ère fois**
Médicament
Patient
Posologie
Modalités d'emploi
(Substitution)



✓ **Renouvellement**
Modification de l'ordonnance
Objectif thérapeutique
Observance
Mesure de l'efficacité
(Substitution)



4 Commenter le bon usage

Plan de prise (+ démonstration)
Mention clé répétée
Mesures d'hygiène de vie
Patient : questions ?
(Prévention : éducation du patient)



1. BELON J.P. Conseils à l'ordonnance. 4ème édition, 2000.
2. BUONOMO, GREMAUD I. Qualité et Développement. L'ordonnance du mois. Le journal suisse de pharmacie. 1998, 7, 259-60.
3. CALLOP J. Algorithme de validation de l'ordonnance. Août 1998.

TDS - Pharmaciechrép - SCP de P. CAZIN - Dept 59211
 N. AZOUAR Labo N.T.A.E. - Faculté de Pharmacie - Lille - 03/2001
 Ordre des Pharmaciens du Nord-Pas de Calais

4.7. Méthode de Chamba

Cette méthode (de Lyon) très concise, propose l'utilisation d'un questionnaire d'« Analyse et validation de l'ordonnance » à compléter [50].

Figure n°7 : Support «Analyse et validation » pour la méthode lyonnaise

ANALYSE ET VALIDATION DE L'ORDONNANCE								
1 ^{re} dispensation <input type="checkbox"/>				Renouvellement <input type="checkbox"/>				
Spécialités essentielles ou complémentaires	Classe pharmacologique	Indication (dans contexte)		Posologie (correcte/faible/forte)		Détection des interactions ou contre-indications		
XXXXX	XXXXXXX	XXXXXX		XXXXXXX		XXXXXXXX		
→ Contexte pathologique du malade → Objectifs attendus du traitement → Problèmes essentiels détectés et solutions possibles → Quelles sont les questions essentielles à poser au malade ? → Plan de prise des médicaments :								
		Nom du médicament	Matin	10 h	Midi	16 h	20 h	Coucher
		XXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXXXXXX	XXXX	XXXXXXXX	XXXXXX
Préciser avant, pendant ou après le repas. Effets indésirables fréquents à surveiller nécessitant une information du patient Surveillance biologique à effectuer Conseils hygiéno-diététiques Prise de décision et solution retenue								

12 | LE MONITEUR DES PHARMACIES > CAHIER II DU N° 2510 DU 15 NOVEMBRE 2003

→ Courte, la méthode lyonnaise a été conçue pour guider la dispensation d'étudiants inexpérimentés en officine. Son but est surtout *pédagogique*.

C'est une *proposition d'apprentissage* avec une procédure de validation pour aider l'étudiant, à partir de la 3^{ème} année, qui commence à travailler en officine et dont les connaissances sur les médicaments sont encore modestes.

Ce questionnaire d'« Analyse et validation de l'ordonnance » à compléter par l'étudiant lui sert de « *fil conducteur* » pour la validation, lui permet d'éviter des oublis qui seraient préjudiciables au patient, et, l'incitent à la constitution d'un dossier patient.

4.8. Méthode de Han-Dupont (ADAPCO ⁽¹⁾)

Selon Han-Dupont, (Paris), la méthode qu'elle propose est « le travail qui se réalise en trois étapes distinctes et articulées qui s'appuient sur l'utilisation de grilles ». [50]. Ces grilles, au nombre de sept, sont représentés par la *figure 8* à la page suivante.

Cette méthode longue et compliquée est complète par ses grilles mais valable pour une formation à la validation de l'ordonnance. Elle est applicable par des officinaux ayant bénéficié d'une excellente formation en pharmacie clinique. Elle n'est cependant pas vraiment adaptée à la pratique officinale en temps réel.

Hormis la première étape (constitution du cas), les questions sont posées dans un ordre spécifique.

Les effets indésirables sont abordés entre la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments et *ce n'est qu'à la dernière grille qu'est évoqué le contexte physiopathologique du patient*. La prise en considération de la réalité officinale doit en être le motif : patient sans aucun historique médicamenteux ?

➔ Première étape : analyse et travail préparatoire

- Cette étape utilise les sept grilles.

Après avoir complété les grilles, l'examen de celles-ci doit permettre d'identifier les problèmes présents dans l'ordonnance (rapport bénéfices/risques) avec, éventuellement, élaboration d'un « avis pharmaceutique ».

➔ Deuxième étape : l'évaluation ou le commentaire proprement dit

- Avis du pharmacien sur le rapport bénéfices/risques
 - Composer un schéma posologique pour optimiser l'équilibre thérapeutique.
 - Anticiper les EI en informant le patient et en participant à la gestion de ceux-ci.
- Plan d'action

Hiérarchiser les objectifs pratiques pour optimiser le rapport bénéfices/risques

- Objectifs thérapeutiques pharmacologiques : vigilance renforcée s'il y a lieu et établissement d'un historique clinique des prescriptions ;
- Objectifs thérapeutiques éducationnels : plan de prise, anticiper sur la symptomatologie des EI, guider l'observance et conseils appropriés.

➔ Troisième étape : les applications ou l'illustration

Cette étape requiert de « répondre aux questions en complétant les grilles », «les réponses recherchées devant découler des applications pratiques de l'analyse et du commentaire synthétisés dans les grilles »

⁽¹⁾ADAPCO : Association pour le développement des applications de la pharmacie clinique.

Figure n°8 : Grilles d'analyse utilisées dans la méthode de l'ADAPCO

LES GRILLES D'ANALYSE UTILISÉES PAR LA MÉTHODE DE L'ADAPCO

Grille 1 : lecture professionnelle initiale des médicaments de l'ordonnance										
DC	Présentation			Posologie						
	Forme galénique	Descriptif forme	Dose par forme unitaire	Posologie par prise	Posologie par jour	Posologie hebdomadaire	Posologie mensuelle	Nombre de prises par jour	Horaire Intervalle	Incidence des repas, du sommeil
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

Grille 2 : lecture analytique pharmacodynamique des effets thérapeutiques des médicaments					
Medicaments, DC, classe	Mécanisme d'action physiologique	Effets thérapeutiques recherchés	- Dosage plasmatique - Adaptation posologique	Relation dose/effet	Posologies et indications thérapeutiques correspondantes
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

Grille 3a : lecture analytique symptomatique des effets indésirables											
Medicaments, DC	Manifestations systémiques	Troubles cardiaques	Troubles dermatologiques	Troubles auditifs	Troubles gastro-intestinaux	Troubles hépatiques	Troubles hématologiques	Troubles musculo-squelettiques	Troubles neurologiques	Troubles respiratoires	Troubles oculaires
XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXXXX

Grille 3b : lecture évaluative analytique des effets indésirables														
Medicaments, DC	Degré de gravité		Par rapport à la dose		Effets imprévisibles	Par rapport à la fréquence					Par rapport à la gestion			
	Secondaires	Toxiques	Surdosage	Lié au mécanisme d'action		Immuno-allergiques	Très rares	Rares	Usuels	Fréquents	Très fréquents	Prévisibles	Non prévisibles	Gérables
XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX

Grille 4 : lecture analytique pharmacocinétique											
Medicaments, DC	Biodisponibilité			Distribution		Elimination			Temps de demi-vie d'élimination	Métabolites actifs	Conséquences cliniques
	Absorption	- Métabolisme - 1 ^{er} passage hépatique	% de la dose VD	FPP (en % du médicament aux conc. théra.)	Volume de distribution (l/kg)	Rénale sous forme inchangée	Hépatique	Autre			
XXXXXX	XXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXX	XXX	XXXX	XXXX	XXXX

Grille 5 : lecture analytique des interactions entre les médicaments										
- Définition - Médicaments en cause	Nature : mécanisme et niveau d'action				Gravité des conséquences					
	Pharmacodynamique		Pharmacocinétique		Dans le temps		Dans la mesure			
					Effet différé	Effet immédiat	CIA	CIR	PE	APEC
XXXX	XXXXXX		XXXXXX		XXXX	XXXX	XXX	XXX	XXXX	XXXX

Grille 6 : analyse des interférences des médicaments de l'ordonnance avec le terrain du malade															
Médicament et voie d'administration	Malade : singularités cliniques, biologiques et autres à considérer								Contexte		Conséquences cliniques				
	Signes personnels			Facteurs de risque cardiovasculaire				Altération d'organes jouant un rôle dans le métabolisme		Risque cardiologique		CI, PE, MG			
Malade	Age	Sexe	Poids et taille	Tabac	Alcool	Régime	Mode de vie	IH	IR	Immédiat	Différé	CIA	CIR	PE	MG
XXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXX	XXXXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXX	XXXX

CIA : contre-indication absolue **VD** : volume de distribution
CIR : contre-indication relative **FPP** : fixation des protéines plasmatiques
PE : précaution d'emploi ; **APEC** : à prendre en compte
IH : insuffisance hépatique **IR** : insuffisance rénale
MG : mise en garde

Ces grilles sont à compléter afin de pouvoir répondre aux questions qui nourriront le commentaire.

PARTIE 2 - MATERIEL ET METHODE

1. Matériel

1.1. Le Centre d'assurance qualité de l'acte pharmaceutique (Centre AQAP)

Structure associative (loi 1901) située au sein du Département Pharmacie du CHU de Grenoble, le Centre AQAP a été créé à l'initiative de J. Calop en février 1991, en vue de répondre à un besoin de formation continue exprimé par des pharmaciens officinaux.

Acteur actif d'élaboration de l'opinion pharmaceutique, le Centre AQAP a participé à la promotion de l'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique en donnant une formation continue pour les Pharmaciens adhérents libéraux (PA) et une information médico-technique en vue d'aider les professionnels de santé (hospitaliers ou libéraux) dans leur prise de décision.

Il encourageait le maintien de la vigilance des pharmaciens face aux risques d'iatrogénie médicamenteuse.

Le Centre AQAP disposait d'un Pharmacien permanent, d'un Interne et de quatre Externes en pharmacie (stage hospitalo-universitaire). Cette équipe avait recours en cas de besoin au concours de praticiens hospitaliers et d'assistants.

L'information et la formation des PA était assurée par :

- le système SVP (questions-réponses) afin d'avoir d'une part une meilleure information concernant les médicaments ou tout autre produit de santé et d'autre part des opinions pharmaceutiques pour les ordonnances comportant un problème pharmaco-thérapeutique, rencontré dans leur exercice officinal. Ces opinions pharmaceutiques scientifiquement argumentées et validées permettaient aux PA de conforter leur intervention pharmaceutique ;
- la réalisation de journées thématiques sous forme d'ateliers ou de conférences une fois par trimestre avec présence de spécialistes hospitaliers du thème abordé ;
- l'envoi trimestriel d'ordonnances-tests et de QCM.

Les sources d'information du centre reposent sur des ouvrages récents et variés, des abonnements à des revues (Prescrire, Revue du Praticien,...), des bases de données, des moyens techniques performants (accès Internet, vidéo-projecteur etc.). Ces moyens favorisaient la qualité du travail de l'équipe.

Depuis 2004, le Centre AQAP est devenu le « Centre de Documentation » du département Pharmacie du CHU de Grenoble. Son rôle continue de porter sur l'information médico-technique pour le personnel de santé hospitalier.

1.2. Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires

Outre la formation continue assurée, le Centre AQAP a apporté sa contribution active à la publication nationale, bimensuelle de l'« Ordonnance à la Loupe » (depuis 1991) au sein de la revue Le Moniteur. Par la suite, cette contribution a été intégrée dans le « Cahier Formation Continue ».

L'éditeur, Groupe Wolters-Kluwer, Groupe Liaisons - Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, engagé activement dans la formation continue, dispose d'une équipe de cinq pharmaciens interlocuteurs du Centre AQAP. Ceux-ci sont chargés de la relecture critique des ordonnances destinées à la publication et de la soumission systématique de ces mêmes ordonnances à un autre comité de lecture (national) avant l'impression et la publication.

1.3. Les ordonnances

1.3.1. Origine

Cent ordonnances réelles ont été sélectionnées. Elles proviennent :

- Du Centre AQAP essentiellement. Celui-ci constitue un véritable « lieu de collecte » des ordonnances « à problème » pharmaco-thérapeutique faxées par les pharmaciens adhérents ;
- De certains services cliniques du CHU et relatifs aux ordonnances de patients sortis d'une hospitalisation collectées par les 5^{ème} AHU avec l'autorisation du chef de service ;
- D'une pharmacie d'officine d'Echirolles sur la base de cas retenus par le pharmacien ;
- De certaines pharmacies de ville : cas jugés intéressants à traiter et sélectionnés par les 5^{ème} AHU travaillant dans ces officines.

1.3.2. Critères de choix

Plusieurs facteurs ont guidé le choix des ordonnances de cas cliniques réels, ce sont :

- En priorité les facteurs de pathologies chroniques, graves (asthme, diabète, épilepsie, HTA, insuffisance cardiaque, maladie de Parkinson, certains cancers, etc.) mais aussi certaines maladies bénignes.
- Libre au départ, ce choix était ensuite imposé par le Moniteur des pharmacies et des laboratoires ;
- Les cas cliniques avec anamnèse et leur historique médicamenteux accompagnés le cas échéant des résultats d'examens biologiques ou autres ;
 - La présence de problème pharmaco-thérapeutique nécessitant une intervention pharmaceutique ou comportant s'il y a lieu une prise en charge thérapeutique méritant d'être analysée ;
 - Le nombre réduit de médicaments, le nombre de signes par ordonnance étant limité par l'éditeur.

1.4. Outils indispensables à une validation optimale

1.4.1. Référentiels scientifiques

Toute prescription médicale doit être établie dans le respect des données scientifiques, sur la base de l'état actuel des connaissances et des indications officielles. Les référentiels y correspondants sont les suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) ;
- Les publications scientifiques à comité de lecture, traitant des évaluations de médicaments avec des méthodologies reconnues par la communauté scientifique et médicale, etc. ;
- Les rapports d'experts ;
- Les conclusions de la HAS appelée à statuer sur l'amélioration du service rendu (ASMR, SMR) par le médicament et en le comparant aux produits existants sur le marché pour des indications identiques,
- les données de la Haute Autorité de Santé (HAS) et ses recommandations classées en grade A, B et C [51].

Tableau n°1 : Grades de recommandations de la HAS

Grade	Recommandation fondée sur
A	une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve
B	une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve
C	des études de moindre niveau de preuve

Ces référentiels permettent de vérifier la *validité scientifique* de la prescription.

1.4.2. Documentation nécessaire à la validation

- La validation d'ordonnance, requiert une formation initiale de qualité et des connaissances « *up to date* » mais aussi une documentation professionnelle récente, de bon niveau ainsi que des acquis pharmacologiques de base renouvelés de façon constante [52].

Un certain nombre de *documents écrits* nous semblent indispensables à l'exercice pharmaceutique au quotidien. Nous citerons quelques exemples :

- Les dictionnaires et utilitaires divers : le manuel Merck, Vidal : Recommandations et Pratique (Recommandations de la HAS), Pharmacopées française et européenne, etc. ;
- Les présentations de spécialités pharmaceutiques : Vidal (ouvrage officiel), Guide pratique des médicaments, Dorosz P., le « Martindale », l'« Index Nominum », etc. ;
- Les ouvrages pour l'utilisation des médicaments et interactions : le « Stockley's drug interactions » ; « Médicaments, heure, tabac et alimentation », les fiches de transparence, etc. ;

- Les ouvrages de pharmacologie dont le « Schoerderet » et pharmacologie appliquée tel que « Lecture pharmacologique de l'ordonnance », etc. ;
- Les ouvrages de thérapeutique : le « Guide de Thérapeutique Médicale », « Thérapeutique pratique », « Pharmacie Clinique et Thérapeutique », « POPI », etc. ;
- Les revues professionnelles dont on peut citer « Actualités Pharmaceutiques », « La Revue Prescrire », « Dossiers du CNHIM », « Revue des praticiens », etc. ;
- Les *logiciels* d'aide à la validation (Vidal.cim, HAS, Thériaque, Thesaurus de l'AFSSaPS, banque de données Claude Bernard, etc.) ;
- Le web et notamment les sites de législation (ex : www.santé.gouv.fr) et d'économie de la santé, les sites médicaux spécialisés des Sociétés Savantes (ex. : Société Française de Cardiologie, Société française d'hépatogastro-entérologie) ainsi que ceux des CHU (ex. : www.chu-Rouen.fr) [53, 54, 55].

Westerlund et al (1999) ont montré que le niveau de formation du pharmacien était corrélé au taux de détection des problèmes liés au médicament [56]. Plus le pharmacien est formé à la pratique de la pharmacie clinique plus il génère une plus-value importante dans la prévention des erreurs médicamenteuses, dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient et dans la maîtrise des coûts liés aux médicaments.

1.4.3.. Documents synthétiques de pharmacologie

Différents documents synthétiques constituent des outils de travail d'utilisation *immédiate* et finissent par être mémorisés aisément. Nous donnons ci-après en annexes (n°1 à 10) des listes *non exhaustives* de ces documents :

- médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- principaux signes de surdosage des médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques (fixation protéique) ;
- principaux médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques ;
- médicaments hépatotoxiques ;
- médicaments néphrotoxiques ;
- quelques médicaments torsadogènes ;
- médicaments photosensibilisants.
- principales interactions contre-indiquées.

1.4.4. Observation pharmaceutique : un outil d'aide à la validation

En plus des données biométriques du patient, les indications relatives à l'observation pharmaceutique (historique médicamenteux, automédication, allergie(s), alcool, tabac, les habitudes alimentaires, mode

de vie du patient et son observance) s'avère être un précieux outil *d'aide à la validation*, à *l'optimisation* et de l'élaboration, de la mise en place, du suivi et de l'évaluation d'une thérapeutique médicamenteuse (rapports *coût/efficacité* et *risques/bénéfices*).

L'ensemble de ces données sont indispensables pour la détection d'IAM potentielles entre des prescriptions médicales multiples, successives ou des conseils pharmaceutiques et automédication.

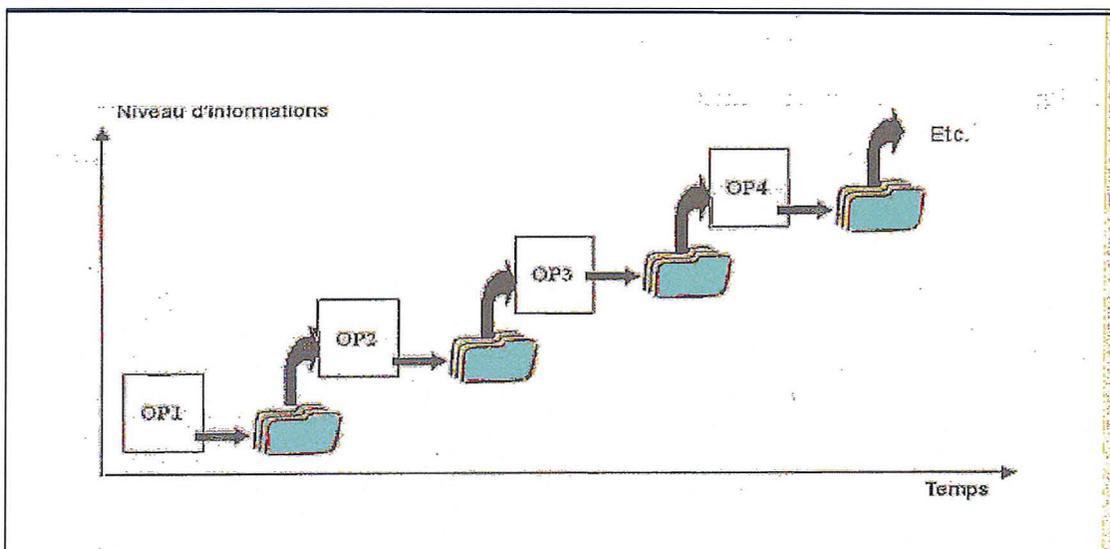
1.4.5. Opinion pharmaceutique et dossier patient

Toute délivrance de produit de santé, prescrit ou non, engage la responsabilité du pharmacien, que la trace de son acte se limite à une simple facture ou prenne la forme d'une opinion pharmaceutique (OP) (article R. 4235-48 du CSP et art. R. 4235-61 et L. 5125-23).

La *validation d'ordonnance* permet l'élaboration d'une OP, trace écrite et intelligible de l'acte pharmaceutique [57, 58].

L'OP est un *outil d'aide à la dispensation* basé sur plusieurs fonctions : attention rigoureuse pour le malade, mémorisation de l'acte pharmaceutique, traçabilité de la prescription et opposabilité justifiant de l'acte face aux différents acteurs (patient, médecin, justice,).

Figure n°9 : « De l'Opinion Pharmaceutique au Dossier Patient » (selon le CNOP)



L'OP est en plus « *un instrument de coopération thérapeutique, qui clarifie les responsabilités, objective et valorise la communication entre médecins et pharmaciens* » [58, 59].

C'est également un *outil d'aide au suivi du malade*.

Avec l'accord préalable du malade et dans le respect des lois en vigueur, les OP successives conservées et enregistrées peuvent enrichir le dossier patient pour une meilleure prise en charge globale du malade.

La tenue d'un dossier patient manuscrit ou informatisé est indispensable à une dispensation de qualité, sécurisée. En France, au sein de l'officine, les logiciels disponibles permettent la tenue d'un dossier patient pharmaceutique. Le cadre législatif de la création du Dossier pharmaceutique (DP) est fixé par la loi (article L.161-36-4-2 du code de la Sécurité Sociale), et sa mise en œuvre est assurée par le CNOP (article L. 4231-2 du CSP).

Ce *dossier de suivi pharmaco-thérapeutique* (selon l'ONP) est donc constitué par la collection des OP rapportées à un patient dont l'accord a été sollicité au préalable.

Les informations du DP sont destinées à enrichir le DMP (Dossier Médical personnel), tout officinal étant tenu de l'alimenter à l'occasion de la dispensation à moins d'une opposition du patient [60].

Initialement appelé « *dossier médical partagé* », le *dossier médical personnel* (DMP) a été créé par la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. C'est un outil de recueil unique, informatisé appartenant au patient et qui sera le seul détenteur du code d'accès : article L.161-36 à L. 161-4 du Code de la Sécurité Sociale relatif à la loi sur les droits des malades, à savoir secret professionnel et accord du patient.

Ce dossier est non seulement *outil d'aide à la validation* mais aussi : un *outil de communication* notamment entre le pharmacien et le médecin.

1.5. Méthode de Calop, méthode de l'algorithme

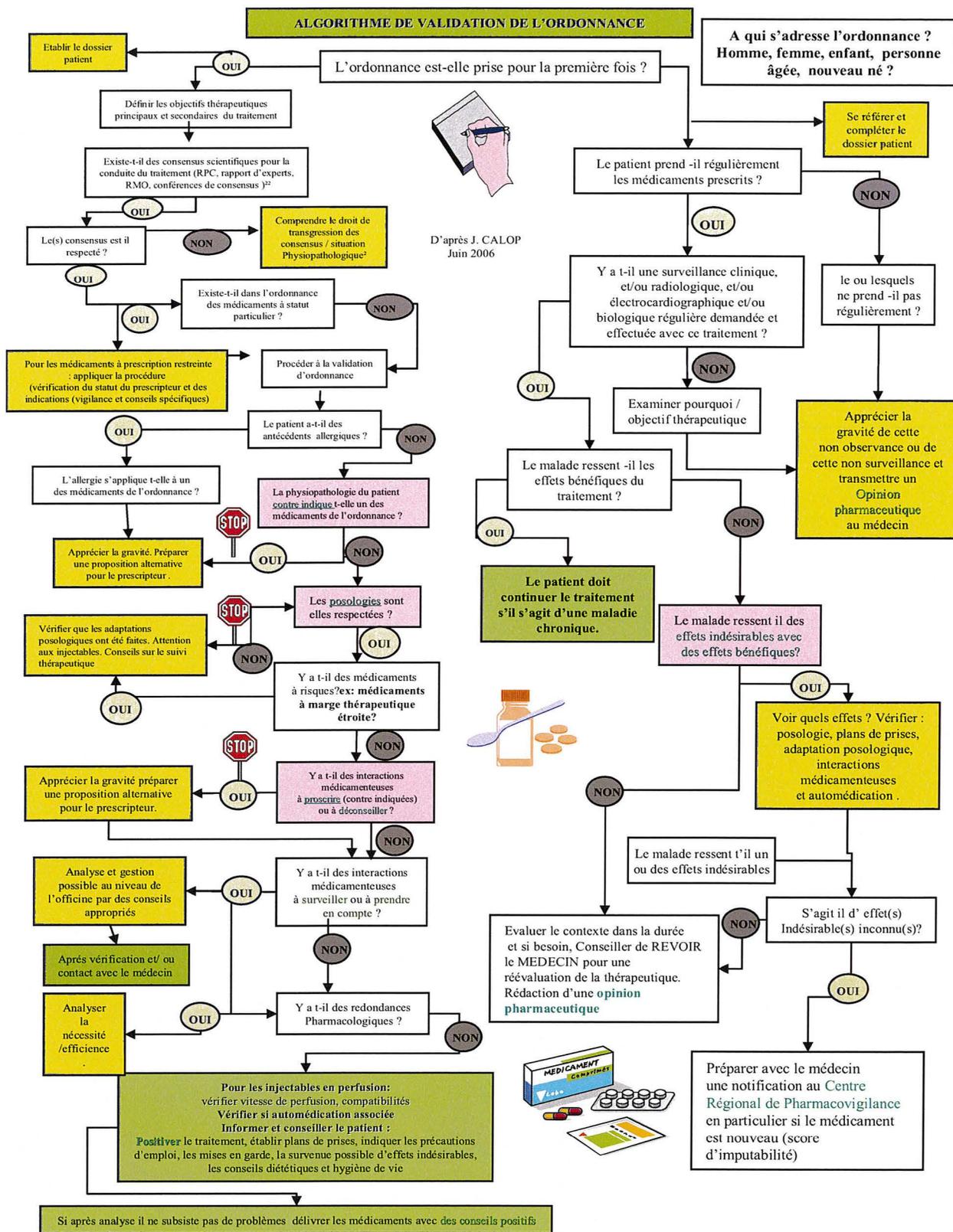
1.5.1. Définition d'un algorithme

Le terme algorithme est un néologisme du nom propre du mathématicien arabe *Al-Khouarezmi* (Xème siècle). Il désigne « *un ensemble de règles opératoires dont l'application permet de résoudre un problème énoncé au moyen d'un nombre fini d'opérations* », 1554.

1.5.2. Description de la méthode de validation d'ordonnance

Cette méthode se base sur un mode opératoire de validation dit « *Démarche pas à pas avec un algorithme* » (figure n°10)

Figure n°10 : Algorithme de validation d'ordonnance (selon J. Calop, 2006), page suivante



Pour Calop J. c'est le « patient qui est le centre de l'activité et non pas le médicament ».

Préalablement à toute analyse d'ordonnance, le pharmacien se pose la question de savoir s'il s'agit-il d'une première dispensation. Une réponse affirmative entraîne la création d'un dossier patient pharmaceutique surtout pour les patients souffrant de maladie chronique.

1.5.2.1. Lors d'une première dispensation

Les deux étapes de validation sont les suivantes :

→ 1^{ière} étape - « S'intéresser au patient, synthèse des données le concernant »

Il s'agit-là de s'intéresser **au malade** et le « situer ».

Les données nécessaires concernant le patient sont :

- Les caractéristiques démographiques et morphologiques : sexe et âge (homme, femme, personne âgée, enfant, nouveau-né), poids, taille, surface corporelle, indice de masse corporelle, etc. ;
- Les caractéristiques psychologiques et socio-comportementales ;
Santé perçue, attitudes, comportement d'observance, ...
- Les antécédents cliniques, biologiques, pathologiques, les traitements antérieurs et l'observation pharmaceutique (connaissance de l'historique médicamenteux, allergie, alcool, tabac, automédication, habitudes alimentaires, mode de vie du patient, observance, etc.) ;
- Son état physiopathologique pour la connaissance d'une éventuelle atteinte fonctionnelle (insuffisances rénale, hépatique, cardiaque, respiratoire...) ou maladies chroniques (asthme, BPCO, diabète, MICI, HBP, grossesse, allaitement...) qui détermine les contre-indications des médicaments ;
- Le diagnostic de la maladie principale et celui des pathologies secondaires associées ;
- Les paramètres de ses analyses biologiques (bilans hépatique et rénal, ionogramme, NFS, TP, INR, enzymologie, sérologie et autres).

Le poids et la taille du patient permettent d'avoir :

- en ayant le taux de créatininémie, la valeur de la clairance de la créatinine avec la formule de Cockcroft et Gault ou le Nomogramme de Kampmann et ainsi d'évaluer la fonction rénale (surtout pour les personnes âgées de plus de 65 ans)
- l'Indice de masse corporelle (IMC) ;
- la surface corporelle.

Toutes les informations recueillies ont des conséquences pharmacocinétiques et posologiques.

→ **2^{ème} étape: « S'intéresser aux médicaments » ou analyse de la prescription**

Une fois le contexte physiopathologique du malade pris en compte et le patient situé, le pharmacien peut procéder au « décryptage » de l'ordonnance prescrite. Les indications thérapeutiques de chaque médicament et les conditions particulières liées à son utilisation doivent être identifiées de façon rapide et précise. Le pharmacien procède alors à :

- La validation du choix des médicaments en fonction de la pathologie, de la compréhension des objectifs thérapeutiques. Il doit hiérarchiser (prioriser) les classes de médicaments sur la base de l'urgence thérapeutique ou de la gravité de la pathologie à traiter et les classer en fonction des objectifs thérapeutiques primaires et secondaires ;
- La vérification réglementaire (médicaments à statuts particuliers, statut du prescripteur, etc.).
- La vérification de la conformité de la prescription avec les *référentiels scientifiques* ;
- La recherche de la présence de *contre-indications des médicaments avec l'état physiopathologique* du malade (biguanides et insuffisance rénale par exemple) ;
- La validation des *posologies* prescrites qui doivent être établies selon leurs AMM respectives en fonction de l'état physiopathologique du patient ;
- La constatation de la présence d'un *équilibre physiologique* à maintenir ou à réguler et qui risquerait d'être perturbé par les médicaments prescrits.

Toutes les informations recueillies ont des *conséquences : pharmacocinétiques et posologiques.*

Par ailleurs, le pharmacien doit :

- Repérer la présence ou non de médicaments à marge thérapeutique/biologique étroite au sein de l'ordonnance afin de procéder ultérieurement au contrôle de leur suivi biologique et de leur adaptation posologique si nécessaire (AVK, digoxine, ciclosporine, tacrolimus, etc.) ;
- Détecter, Analyser et Gérer les IAM. Le pharmacien clinicien détecte et analyse ces IAM à l'aide d'une base de données (Vidal® ou Thériaque® par exemple) pouvant être informatisée. Il s'agit de déterminer le type d'IAM :
 - Pharmacodynamique (effets additifs recherchés ou non) ;
 - Pharmacocinétique (libération, absorption, distribution, métabolisation, élimination) en retenant le principe de gestion de ces IAM s'il y a lieu.

- Classer par ordre de gravité les IAM repérées :
 - Contre-indications absolues (à proscrire): pas de transgression possible ;
 - Contre-indications relatives : rapport bénéfiques / risques ;
 - Associations déconseillées (dangereuses) : à éviter mais rapport bénéfiques/risques à évaluer et surveillance étroite du patient ;
 - Précautions d'emploi (PE) : associations possibles, respect de certaines recommandations et surveillance clinique ou biologique ;
 - Associations à prendre en compte (APEC).

Les précautions d'emploi ou à prendre en compte sont souvent gérées par *l'optimisation thérapeutique*.

- Contrôler l'absence d'incompatibilités physico-chimiques entre les différents solutés injectables éventuellement utilisés concomitamment.
- S'intéresser aux effets indésirables du traitement : prévenir le patient et lui demander de les signaler en cas d'apparition éventuelle.

La découverte d'anomalies peut amener le pharmacien à émettre une *opinion pharmaceutique* et à contacter le prescripteur dans le but d'optimiser le traitement d'un patient et d'éviter tout risque iatrogène médicamenteux.

Le plan de prise et les explications de l'ordonnance au patient en *termes simples* termineront l'étape.

1.5.2.2. Lors d'un renouvellement

Une fois la validation d'ordonnance effectuée, le pharmacien vérifie que le traitement prescrit est efficace et n'induit pas plus d'effets néfastes que bénéfiques. Il vérifie :

- Si le patient prend correctement ses médicaments ;
- En cas d'apparition d'effets indésirables, les posologies, les rythmes, les modes d'administration ainsi que le plan de prise, l'adaptation posologique, le respect par le patient d'un suivi biologique régulier et les résultats y afférents, les IAM et l'automédication ;
- Dans le cas d'effets indésirables, en particulier si le médicament est récent, le pharmacien est tenu d'effectuer une notification de pharmacovigilance au centre régional de pharmacovigilance CRPV (score d'imputabilité).

Pour matérialiser cette validation, une opinion pharmaceutique peut être rédigée à l'attention du prescripteur si des anomalies majeures (non observance, non surveillance) sont constatées pour expliquer l'échec d'une thérapeutique médicamenteuse.

(Figures 11 a et 11b, pages suivantes).

Figure n°11 a : Algorithme de validation d'ordonnance selon J. Calop,

Shéma général pharmacie clinique - Pr. J. CALOP

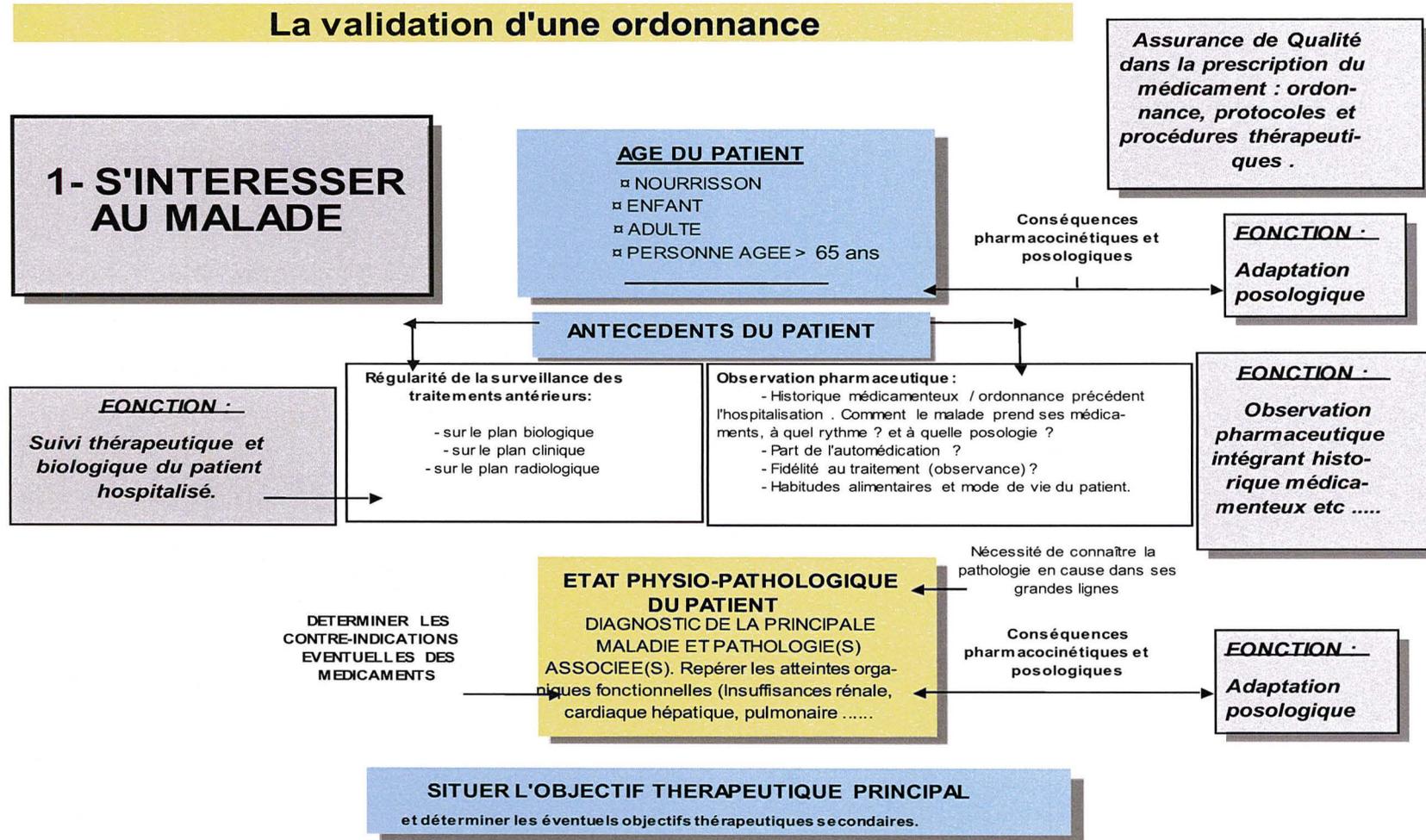
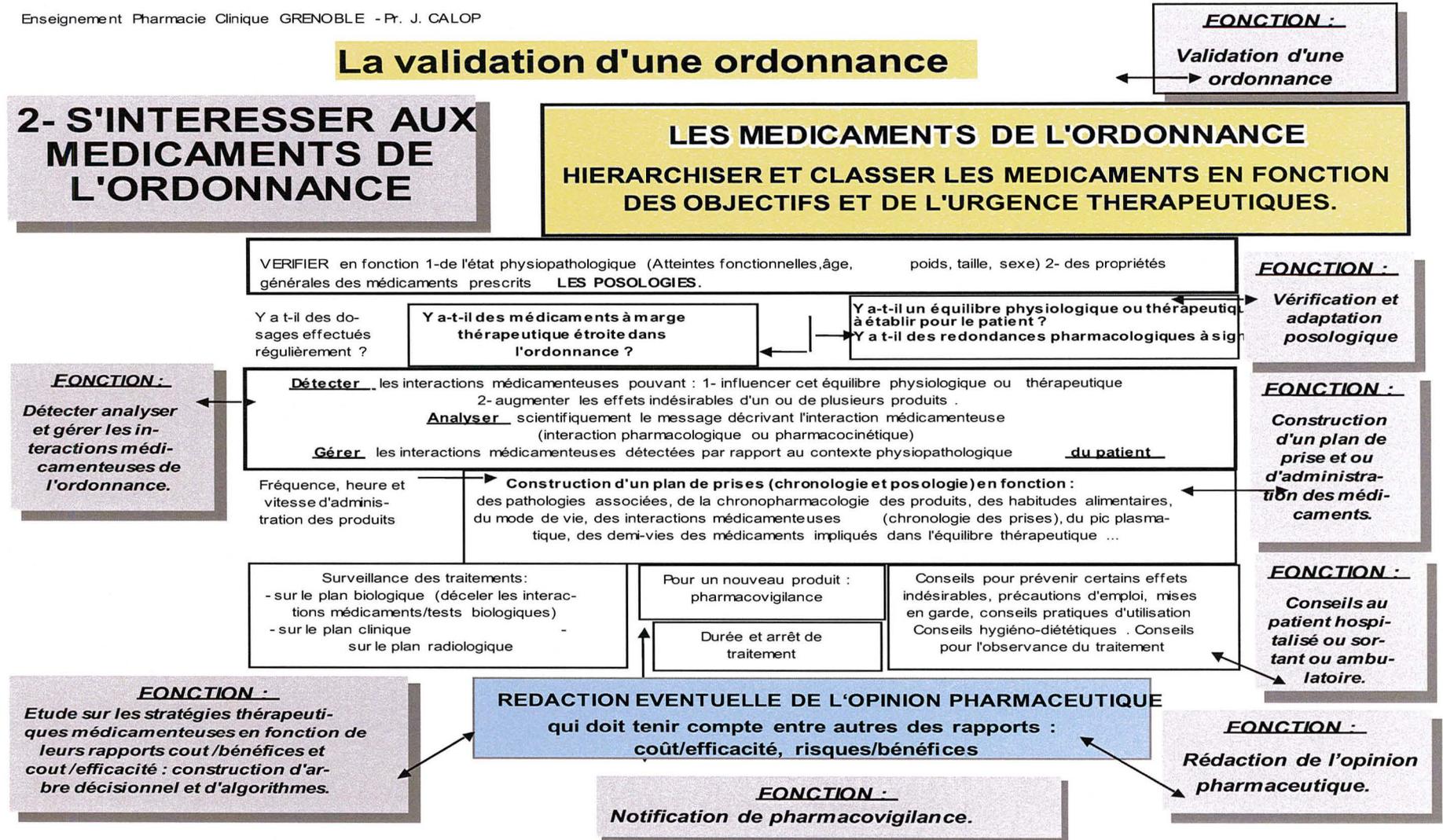


Figure n°11 b : Algorithme de validation d'ordonnance selon J. Calop,

Enseignement Pharmacie Clinique GRENOBLE - Pr. J. CALOP



2. Méthode

2.1. Application des « points critiques » de Calop à « l'ordonnance à la loupe »

La méthode de validation par algorithme décrite précédemment est un outil complet à caractère pédagogique et opérationnel. Il est parfaitement adapté à l'initiation de l'utilisateur.

Une fois acquise la compréhension du mécanisme de validation, le pharmacien pourra d'emblée et directement recourir aux « quatre points critiques » de l'algorithme pour valider une ordonnance en temps réel. C'est la méthode utilisée dans le travail présenté ici.

Ce recours direct aux « points critiques » entraîne un « raccourci » et un compactage d'usage de la méthode.

Les « points critiques » servent de crible de l'ordonnance pour révéler tout problème pharmacothérapeutique. Ces points sont donnés ci-après :

1. Les *contre-indications physiopathologiques* (âge, sexe, fonctions hépatique et rénale, variabilité individuelle) ;

2. Les *posologies* ;

3. Les *interactions médicamenteuses* : « Détecter, Analyser et Gérer » les IAM après les avoir « gradées » : à proscrire, à déconseiller, précautions d'emploi, à prendre en compte et les effets indésirables additifs et les redondances pharmacologiques.

L'intervention pharmaceutique ne concernera que celles qui sont *cliniquement significatives*.

4. La présence de *médicaments à marge thérapeutique/biologique étroite* (ou index thérapeutique étroit) ou de *médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques*.

2.2. Différentes phases du travail effectué

L'étape préliminaire importante de la validation est l'établissement de la relation *pharmacien-médecin*.

Après avoir sélectionné un cas clinique avec anamnèse, intéressant à traiter et répondant aux exigences (parfois) de l'éditeur, nous recherchons *l'avis d'un médecin spécialiste hospitalier* sur ce cas clinique et sur la stratégie thérapeutique qui a été prescrite.

Le contact se fait en général par mail (intranet du CHU) ou par appel téléphonique.

2.2.1 Les phases proprement dites

Trois phases caractérisent la procédure de validation. L'identification des objectifs thérapeutiques de l'ordonnance est suivie par :

→ Une première phase de *recherche documentaire* concernant :

- la pathologie rencontrée dans l'ordonnance sélectionnée ;
- Les derniers référentiels scientifiques correspondant à cette pathologie ;
- Toutes les recherches ou les résultats de recherches cliniques, les publications récentes concernant la pathologie et les médicaments de l'ordonnance, notamment pour les nouvelles spécialités pour lesquelles il n'y a pas assez de recul.

→ Une deuxième phase de *validation proprement dite et d'analyse de l'ordonnance*.

Cette étude est faite « à la loupe grossissante » dans un temps libre, destinée qu'elle est, à la publication où rien ne doit être énoncé sans références bibliographiques. La date de remise est fixée à l'avance par l'éditeur.

Nous n'avons pas comptabilisé le nombre d'heures de travail exact consacré à l'étude d'une ordonnance. Les facteurs de variation de ce temps sont :

- La pathologie principale traitée (chronique, grave ou bénigne) et les pathologies secondaires éventuelles ;
- La classe thérapeutique, les propriétés pharmacologiques des médicaments prescrits et le nombre de médicaments de l'ordonnance.

→ Une troisième phase de *validation médicale*

Cette phase consiste à soumettre le texte rédigé de « l'ordonnance à la loupe » à la relecture critique du médecin spécialiste sollicité pour la validation du cas clinique traité.

Après rédaction de la validation de l'ordonnance, la relecture critique du médecin spécialiste a pour objectif de ne pas occulter un aspect d'approche clinique de la pathologie d'une part et d'autre part d'harmoniser l'information et les conseils au patient.

A ce propos nous nous sommes aperçus qu'en sollicitant le praticien-spécialiste, il nous faisait partager son expérience clinique auprès de ses patients. Ceci concerne les résultats obtenus lors d'une thérapeutique particulière ou les précautions à prendre ou l'appréciation de la fréquence d'apparition des effets indésirables mentionnés dans les RCP ou encore les alternatives thérapeutiques en cas d'échec, chaque patient étant unique.

Il arrive également qu'un déplacement dans le service clinique soit nécessaire pour assister à un acte thérapeutique médical en rapport avec la prescription.

2.2.2. La rédaction des ordonnances

Avant la création du « Cahier Formation continue » (1998), le plan était relativement libre pour les « Ordonnances à la Loupe », néanmoins un nombre limité de signes était imposé (14 000 +/-1500). Ce plan était celui de la méthode de Calop puisque c'est ce dernier qui en a eu l'initiative avec la collaboration du Moniteur (première ordonnance publiée au Centre AQAP en 1991).

Par la suite, en créant une *charte de rédaction*, l'éditeur a imposé une structuration de l'« ordonnance à la loupe » différant très peu de celle découlant initialement de la méthode de validation de Calop.

Le terme « avis » au lieu d'« opinion » pharmaceutique imposé par le Moniteur pour l'« ordonnance à la loupe », a été réintroduit dans les ouvrages « 50 Ordonnances à la loupe » ainsi que le plan découlant de l'application de la méthode « points critiques ».

PARTIE 3 - RESULTATS

Les cent ordonnances, objet de la présente thèse, ont été traitées selon la méthode des « points critiques ».

Leur rédaction s'est faite selon une construction uniforme et avec application des mêmes critères de validation, tant pour la pharmacie de ville que pour celle de l'hôpital.

Dans ce qui suit nous donnons le plan suivi pour ce faire, ainsi que des tableaux reprenant lesdites ordonnances classées par spécialité. Un tableau synoptique de comparaison des différentes méthodes présentées dans ce travail, vient compléter notre propos.

1. Construction des « ordonnances à la loupe »

1.1 « L'ordonnance à la loupe »

Le plan suivi découle de la méthode de Calop. Pour toutes les ordonnances étudiées il se présente comme suit :

LE TITRE

Il annonce le thème, la pathologie et le cas particulier du patient :

**ORDONNANCE D'UN(E) PATIENT(E) SOUFFRANT DE...
(PATHOLOGIE PRINCIPALE)**

CAS CLINIQUE

L'anamnèse permet de « situer » le patient. Ici nous bénéficions de l'avis médical sur la prescription

Nous essayons, si possible d'avoir les données biométriques et physiopathologiques ainsi que les antécédents, l'historique médicamenteux, les habitudes de vie, alcool, tabac, et, des résultats d'analyses s'il y a lieu ainsi que les surveillances clinique, biologique ou autres prévues.

ORDONNANCE ET OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

Une fois les objectifs thérapeutiques identifiés, les médicaments sont classés selon:

- ceux destinés à la prise en charge thérapeutique de la pathologie principale (curatif et préventif);

- ceux pour les pathologies secondaires éventuelles ;
- ceux destinés à la correction d'un effet indésirable (ex : hématotoxicité due au triméthoprime contenu dans le Bactrim®, ordonnance « La leucémie lymphoïde chronique » tome 2 : 190)
- Le **traitement en cours éventuel** ou récemment arrêté est mentionné. Il peut, en cas de demi-vie longue, interagir avec le traitement nouvellement prescrit : exemple du cas clinique "Troubles du rythme cardiaque" (tome 2 : 289) où l'importance de l'historique médicamenteux est mise en exergue. En effet, la prise de Cordarone® antérieure au traitement nouvellement prescrit (Flécaïne® et Préviscan®) induit deux IAM.

ADEQUATION DU CHOIX THERAPEUTIQUE

Dans cette partie, les médicaments prescrits sont présentés sous forme d'un résumé concis du RCP :

Médicament (DC)

- classe thérapeutique et action pharmacodynamique;
- indications
- posologies et particularités d'emploi.

Cette présentation succincte permet de vérifier la concordance de la prescription avec les données de l'AMM de chaque médicament de l'ordonnance ainsi que la "fourchette posologique" recommandée pour le cas étudié.

ANALYSE DE L'ORDONNANCE : LES POINTS CRITIQUES

Ce paragraphe constitue l'objet premier de la validation d'ordonnance. Ce sont les quatre points importants « passés au crible » [61,62].

■ Les contre-indications

Ces contre-indications sont rares, néanmoins il faut rester toujours vigilant.

Le contexte physiopathologique du patient ne doit pas contre-indiquer la prise en charge pharmaco-thérapeutique prescrite.

Exemples de contre-indication physiopathologique dans les ordonnances :

- "La contraception orale"(tome 2 : 55), prise de Lasilix® / allaitement
- "La douleur chez l'enfant"(tome 2 : 85) : le terrain physiopathologique de l'enfant (varicelle) contre-indique l'utilisation d'un AINS (ibuprofène) en raison du risque d'apparition du syndrome de Reye.

■ Posologies

Dans ce paragraphe les posologies sont étudiées. Elles sont vérifiées pour chaque médicament par rapport à leur AMM respectives d'une part et d'autre il est vérifié que la dose prescrite par le médecin est établie en fonction :

- du contexte physiopathologique du patient : âge, sexe et éventuelles insuffisances organiques : IH, IR, etc.

S'il s'agit d'une personne âgée et si nous disposons des données nécessaires (céatininémie), une lecture sur le nomogramme de Kampmann ou un calcul rapide de la clairance par la formule de Cockcroft et Gault est effectué. Ce calcul permet de vérifier la posologie des médicaments à élimination rénale éventuellement prescrits.

- de la présence d'un équilibre thérapeutique à maintenir (tension artérielle, glycémie, kaliémie, uricémie, équilibre lipidique, bilan thyroïdien et autres) qui impliquerait une adaptation posologique.

Exemples :

- ordonnance "Dermatite atopique" (tome 2 : 67) pour la posologie d'un dermocorticoïde (Diporosone®) avec réduction progressive de la puissance du traitement.
- ordonnance "Leucémie lymphoïde chronique" (tome 2 : 169) pour la prescription de Lederfoline® hors AMM.

■ Médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE) [61, 62]

1 - Si la présence d'un médicament à marge thérapeutique/biologique étroite est mise en évidence, une étude pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation et élimination) détaillée et méticuleuse de tous les médicaments prescrits sur la base d'une ou de plusieurs ordonnances permet de déceler les éventuelles IAM et leur prise en compte en cas d'effet sur l'équilibre thérapeutique à atteindre ou à surveiller.

Exemples :

- ordonnance "La greffe d'organe" (tome 2 : 115) : présence de Prograf® ;
- ordonnance "Les méningites bactériennes" (tome 2 : 219) présence d'un médicament à marge biologique étroite qui a une forte affinité pour l'albumine plasmatique (Sintrom®).

■ Interactions médicamenteuses : détection et gestion :

Ces IAM peuvent entraîner une modification de l'effet d'un médicament par un autre médicament administré de manière concomitante. Ces conséquences sont :

- soit une potentialisation des effets recherchés ou indésirables
- soit une diminution de l'effet recherché.

Seules les IAM cliniquement significatives sont retenues.

Les IAM détectées sont analysées il faut répondre à la question suivante : de quel type d'interaction s'agit-il? Est-ce une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique?

- Si l'interaction est *pharmacodynamique* cas des médicaments à propriétés pharmacologiques communes, à action synergique, à action antagoniste ou des médicaments à effets indésirables communs.

- Si l'interaction est *pharmacocinétique* au niveau de :

- l'absorption, c'est le cas des médicaments topiques et antiacides, chélateurs, modificateurs de la vidange gastrique et du pH digestif.

Le risque est une modification de la biodisponibilité dont la gestion peut se faire par le plan de prise ;

- la distribution, c'est le cas des médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques et notamment ceux à marge thérapeutique étroite. Il y a un risque de déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques avec possibilité d'augmentation ou de diminution de la fraction libre. La gestion se fait par une adaptation posologique et un suivi biologique ;

- la métabolisation, il peut s'agir d'induction ou d'inhibition enzymatique avec des risques de surdosage ou de sous-dosage d'un médicament. La gestion de ce type d'interaction se fait par une adaptation posologique et un suivi biologique ;

- l'élimination, c'est le cas de médicaments pouvant induire une réduction de la filtration glomérulaire, de la sécrétion tubulaire ou de la réabsorption tubulaire.

Le risque est d'avoir un surdosage pour le médicament dont l'élimination rénale est altérée. La gestion peut se faire par une adaptation posologique, un suivi biologique ou encore par l'arrêt du médicament si cela est possible ou son remplacement par un autre qui ne donne pas lieu à l'interaction.

Les facteurs de risque d'apparition des IAM sont liés :

- au nombre de médicaments prescrits et administrés de façon concomitante ;
- à la nature du médicament (MMTE, à forte affinité pour les protéines plasmatiques), la dose prescrite, l'interaction avec les cytochromes ;
- au patient : âge, fonctions hépatique et rénale, variabilité individuelle.

La détection des IAM faites, celles-ci sont "gradées" et gérées :

- Association contre-indiquée absolue (pas de transgression possible) ;

Exemple : ordonnance "La maladie de Parkinson" (tome 1 : 234) pour l'association Modopar® / Primperan® qui a nécessité une intervention pharmaceutique (IP).

Exemples :

L'ordonnance "Le post infarctus du myocarde" (tome 2 : 158) : l'association Ketek® / Zocor® a nécessité une IP également.

L'ordonnance "La migraine" (tome 1 : 191) où le Naramig® 2,5 mg (naratriptan) a été prescrit en même temps qu'un dérivé de l'ergot de seigle (Désernil®), cette association peut induire un risque d'HTA et de vasoconstriction artérielle coronaire.

- Association contre-indiquée relative :

Exemple : ordonnance "La mucoviscidose"(tome 1 : 198) où Ciflox® est prescrit chez une enfant de 13 ans, transgression tolérée après évaluation du rapport risques /bénéfices et en raison des données microbiologiques pouvant justifier l'utilisation de la ciprofloxacine.

- Association déconseillées (rapport bénéfices/risques) ;

Exemple : ordonnance "Les hyperlipidémies" (tome 1 : 143) où l'association Adancor® / Nitriderm® est une redondance pharmacologique (mode d'action similaire)

- Association nécessitant des précautions d'emploi ;

Exemple : ordonnance "L'ostéoporose" (tome 1 : 221) : association Fosamax® / Cacit® vitamine D3® où il y a risque de diminution de l'absorption digestive des biphosphonates par les sels de calcium (formation de complexes), la gestion se fait par le plan de prise.

- Association à prendre en compte.

Exemple : ordonnance "Les lombalgies" (tome 2 : 202): association Panos® Gé / Ixprim® (tramadol), le tétrazepam et le tramadol, peuvent induire chacun une dépression du système nerveux central ; leur co-administration majore ce risque.

OPINION PHARMACEUTIQUE

■ Contexte

- Ce paragraphe permet d'avoir une brève remémoration de l'essentiel de la pathologie et du contexte physiopathologique.
- La prise en charge thérapeutique prescrite est comparée à celles qui sont recommandées au même type de patient (degré de gravité identique) par les référentiels scientifiques (recommandations de la HAS, réunions d'experts et autres).

■ Avant la mise en place du traitement

- C'est un rappel succinct des paramètres cliniques (symptômes), biologiques, électro-radiographiques et autres qui ont permis de confirmer le diagnostic et éventuellement d'apprécier la gravité si la pathologie est chronique, par exemple score Métavir appréciant l'évolution vers la cirrhose.
 - Le bilan clinique, échographique d'un système donné (cardiaque, rénal ou autre)

- Les bilans biologiques éventuels effectués selon la pathologie : s'assurer de la normalité des résultats, a fortiori en cas d'une atteinte fonctionnelle notamment rénale (pour les personnes âgées surtout).

• En cas de traitement en cours par un médicament à index thérapeutique étroit, s'assurer du contrôle biologique régulier du taux de ce médicament ou et de l'absence du risque de perturbation de l'équilibre thérapeutique existant.

■ Mise en place du traitement

Elle doit être "replacée" dans le contexte des recommandations de la HAS, des référentiels scientifiques et en adéquation avec le cas particulier du patient.

■ Intervention pharmaceutique

• Cette rubrique décrit l'éventuelle intervention pharmaceutique (IP) et sa gestion.

Cette IP nécessitera selon la gravité de l'interaction:

- soit une simple gestion par le plan de prise ou par les conseils au patient;
- soit un contact avec le prescripteur s'il y a détection d'un problème pharmacothérapeutique concernant la prescription (médicamenteux seul, redondance pharmacologique ou association médicament/physiopathologie) et la recommandation pharmaceutique. Cette dernière vise à optimiser la stratégie de prise en charge thérapeutique du malade mise en place par le médecin prescripteur.

Elle concerne les problèmes pharmaco-thérapeutiques ayant une répercussion cliniquement significative.

Exemple : ordonnance "Le paludisme" (tome 2 : 243) remplacement de Primperan® par Motilium® en raison de l'interaction métoproclamide / atovaquone (diminution significative de la concentration plasmatique de la Malarone®).

■ Suivi du traitement

Cette partie correspond au "suivi pharmaceutique" qui permet d'accompagner le patient dans sa maladie.

Une fois le traitement stabilisé, sont précisés : les examens cliniques, biologiques et autres éventuels à effectuer et le rythme.

Cela peut concerner l'introduction d'un nouveau médicament par exemple dans l'ordonnance "Epilepsie" (tome 1 : 117) : contrôle de l'ionogramme en raison d'un risque d'hyponatrémie induit par Trileptal®. En cas d'hyponatrémie inférieure à 125 mmol/L, le traitement sera arrêté progressivement (risque de céphalées, obnubilation, coma...).

PLAN DE PRISE ET CONSEILS AU PATIENT OU A SON ENTOURAGE

■ Plan de prise conseillé au patient

L'optimisation thérapeutique, le dernier paragraphe du plan de l'ordonnance concrétise la prise de décision (OP) en établissant un plan de prise commenté et les conseils prodigués au patient.

Un plan de prise tenant compte de la particularité du patient et de la chronopharmacologie est proposé, au patient afin de réduire le risque d'apparition des effets indésirables et d'optimiser la thérapeutique entreprise.

	8 h	12 h	20 h	Au coucher
Médicament 1	X		X	
Médicament 2		X	1 comprimé	
Médicament 3	X comprimés par jour avec un intervalle de 4-6 heures entre les prises			

• **Médicament** : Pour chaque médicament les modalités précises sont énoncées au patient. Une démonstration éventuelle est effectuée avec un matériel prescrit.

Exemple : ordonnance "Asthme de l'adulte" (tome 2 : 41), pour l'utilisation du Turbuhaler Pulmicort®.

Les conditions de conservation sont également précisées au patient.

- Conseils proposés :

Ces conseils sont énoncés dans ce paragraphe avec une incitation à la compliance au traitement.

• Les conseils pour l'ensemble du traitement :

→ Les posologies et la durée du traitement prescrit (respect et observance) ;

→ Les facteurs majorant les risques d'aggravation de la pathologie ou pouvant ralentir la guérison à éviter sont énumérés ;

→ Le contrôle de certains paramètres si le patient doit faire des autocontrôles, mesures telles que la glycémie, la tension artérielle et autres ;

• Les conseils pour :

- chaque médicament prescrit

- l'automédication

• les règles hygiéno-diététiques

• le comportement ou les recommandations inhérents à la particularité de la pathologie.

1.2. L'ordonnance-piège

Ordonnance piège

LE CAS

C'est un cas clinique énoncé brièvement où les associations médicamenteuses engendrant des IAM sont parfois volontairement créées.

Quand il existe, le problème pharmaco-thérapeutique doit être décelé et géré : association à proscrire, à déconseiller, précautions d'emploi ou posologie hors AMM.

L'ORDONNANCE

La prescription comporte un éventuel problème pharmaco-thérapeutique ou pas.

Délivreriez-vous cette ordonnance ?

LA REPONSE

Non

La réponse est donnée et la gestion de l'éventuelle interaction ou problème pharmaco-thérapeutique est proposée.

Ou,

Oui

La réponse est également énoncé avec les conseils de prise à prodiguer au patient.

Cette ordonnance-piège termine « l'ordonnance à la loupe ».

1.3. Intervention pharmaceutique (IP)

Selon Dooley (2003), l'IP est définie comme « *toute action initiée par un pharmacien qui induit directement une modification de la prise en charge du patient* » [63].

L'OP est la *forme rédigée* dans le dossier du patient de l'*intervention pharmaceutique* (IP).

A ce propos, au CHU de Grenoble, le pharmacien clinicien est aidé dans la rédaction d'OP par un système de prescription et de validation d'ordonnance informatisé qui lui permet d'analyser plus facilement les ordonnances et de transmettre plus rapidement des informations au prescripteur. La SFPC [64, 65, 66] propose :

- Des *fiches de recueil des IP* ;
- Des *fiches d'utilisation de la grille de cotation des problèmes médicamenteux* ;
- Des *fiches d'utilisation de la grille de cotation des recommandations pharmaceutiques*.

Ces fiches sont présentées dans les annexes (annexes n°13 à n°15).

3. Tableau des « 100 ordonnances à la loupe »

L'application de la méthode des « points critiques » de Calop a été faite sur cent ordonnances présentées sous la forme de deux livres de cinquante ordonnances chacun :

- Tome 1 : ouvrage de 333 pages ;

- Tome 2 : ouvrage de 300 pages.

Ces cent ordonnances à la loupe classées par spécialité sont présentées dans le tableau ci-après :

Tableau n°2 : Les 100 ordonnances à la loupe classées par spécialité

SPECIALITES	ORDONNANCES		Tome	Page
Allergologie	1	LES ALLERGIES CUTANÉES	1	15
	2	LES RHINITES ALLERGIQUES	1	274
Cardiologie Angéiologie	3	L'ANGOR	1	38
	4	L'HYPERTENSION ARTERIELLE	1	150
	5	L'INSUFFISANCE CARDIAQUE	1	177
	5	LE POST INFARCTUS DU MYOCARDE	2	158
	6	LES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE	2	289
Dermatologie	10	L'ACNE	1	8
	11	L'ALOPECIE ANDROGENETIQUE	1	21
	12	LES MYCOSES SUPERFICIELLES	1	206
	13	LE PSORIASIS	1	261
	14	LE ZONA	1	327
	15	LA DERMATITE ATOPIQUE	2	68
	16	LES MELANOMES	2	213
	17	LES ONYCHOMYCOSES	2	231
Douleur	18	LES DOULEURS CANCEREUSES	1	110
Endocrinologie Diabétologie	19	LE DIABETE DE TYPE 1	1	91
	20	LE DIABETE DE TYPE 2	1	98
	21	LE DIABETE DE TYPE 2	2	74
Endocrinologie Maladies Métaboliques	22	LES HYPERLIPIDEMIES	1	43
	23	L'HYPERTHYROÏDIE	1	157
	24	L'OBESITE	1	213
	25	L'HYPOTHYROÏDIE	2	146
Endocrinologie pédiatrique	26	LES TROUBLES DE LA CROISSANCE	2	272

Gynécologie Obstétrique	27	L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION	2	31
	28	LA CONTRACEPTION ORALE	2	55
	29	L'ENDOMETRIOSE	2	92
	30	LES MYCOSES GENITALES	2	225
	31	LA MENOPAUSE	1	184
Gériatrie	32	LES ESCARRES	2	98
Hématologie	33	LES ANEMIES	2	13
Hépatogastro- Entérologie	34	L'HEPATITE C	1	131
	35	LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN DE L'ADULTE	1	268
	36	L'ULCERE GASTRODUODENAL	1	321
	37	LA MALADIE HEMORROIDAIRE	2	127
	38	L'HEPATITE B	2	133
	39	L'HEPATITE C CHRONIQUE	2	139
	40	LES LITHIASES DE LA VESICULE BILIAIRE	2	196
	41	LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	2	248
	42	LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX	2	277
Infectiologie- Parasitologie	43	L'HERPES	1	137
	44	L'INFECTION PAR LE VIH	1	164
	45	LA TUBERCULOSE	1	313
	46	LES DIARRHEES AIGUES DE L'ADULTE	2	80
	47	LES GONOCOCCIES ET LA SYPHILIS	2	104
	48	LA GRIPPE	2	122
	49	L'INFECTION PAR LE VIH	2	171
	50	LA MALADIE DE LYME	2	208
	51	LES MENINGITES BACTERIENNES	2	219
Médecine vasculaire	52	LE PALUDISME	2	242
	53	LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX	1	1
	54	LES PHLEBITES	1	1
	55	L'ARTHERIOPATHIES OBLITERANTES DES MEMBRES INFERIEURS	2	19
Médecine du sport	56	LES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES	2	240
	57	LE DOPAGE MEDICAMENTEUX DU SPORTIF	1	105
Néphrologie Urologie	58	L'INCONTINENCE URINAIRE	2	252
	59	LES INFECTIONS URINAIRES	1	171
	60	LES TROUBLES DE L'ERECTION	1	306
	61	L'ADENOME DE LA PROSTATE	2	1
	62	L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	2	183
Néphrologie Tansplantation rénale	63	LA GREFFE D'ORGANE	2	115
Neurologie	64	LA MALADIE D'ALZHEIMER	1	26
	65	L'EPILEPSIE	1	117
	66	LA MIGRAINE	1	191
	67	LA MALADIE DE PARKINSON	1	234
	68	LA SCLEROSE EN PLAQUES	1	287
	69	LA MALADIE D'ALZHEIMER	2	5

	70	LES VERTIGES	2	295
Oncologie Hématologique	71	LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE	2	190
Oncologie médicale	72	LE CANCER DE LA PROSTATE	1	59
Ophtalmologie	73	LA CATARACTE	1	70
	74	LE GLAUCOME A ANGLE OUVERT	1	124
	75	LES CONJONCTIVITES	2	49
Odonto- Stomatologie	76	LES INFECTIONS BUCCO-DENTAIRE	2	165
Oto-Rhino- Laryngologie	77	LES ANGINES	1	32
	78	L'OTITE MOYENNE AIGUË	1	228
	79	LES SINUSITES	2	260
Pédiatrie	80	LA COQUELUCHE	2	62
	81	LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT	2	85
Pneumologie	82	LES PNEUMONIES	1	247
	83	L'ASTHME DE L'ADULTE	2	37
	84	LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE	2	43
Pneumologie Pédiatrique	85	LA MUCOVISCIDOSE	1	198
	86	L'ASTHME DE L'ENFANT	1	45
	87	LES BRONCHIOLITES	1	52
Psychiatrie	88	LA DEPRESSION	1	84
	89	LA SCHIZOPHRENIE	1	280
	90	LE SEVRAGE ALCOOLIQUE	1	293
	91	LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION DE L'HEROÏNOMANE	1	299
	92	LES INSOMNIES	2	177
	93	LE SEVRAGE TABAGIQUE	2	254
	94	LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS	2	283
Rhumatologie	95	L'OSTEOPOROSE	1	221
	96	LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	1	253
	97	L'ARTHROSE	2	25
	98	LA GOUTTE	2	110
	99	LES LOMBALGIES	2	202
	100	LA MALADIE DE PAGET	2	237

4. Approche critique des différentes méthodes de validation

Toutes les méthodes de validation étudiées ont un objectif commun : « *l'Assurance Qualité de l'Acte Pharmaceutique* » afin de sécuriser la dispensation, d'éviter l'iatropathologie et de prévenir les accidents thérapeutiques médicamenteux générateurs de surcoûts pour le système de soins [67].

Toutes nécessitent un « *investissement de départ* » pour répondre en temps réel à la démarche de validation aussi bien au sein d'une pharmacie hospitalière qu'en officine.

Dans ces méthodes décrites tous les points importants de la validation de l'ordonnance ont plus ou moins longuement été énoncés. Nous avons effectué la comparaison de ces méthodes.

4.1 Tableau synoptique

Un certain nombre de critères essentiels sont requis pour à une validation d'ordonnance optimale. Le tableau ci-après révèle la présence desdits critères au sein des différentes méthodes comparées.

Tableau n°3 : Présence des items nécessaires à une validation dans les différentes méthodes.

LES ETAPES	METHODES VERIFICATIONS	Calop	Sevin Gazengel Lepage	Calop Selon Clary	Han- Dupont	Ferry	Chamba	Dupin- Spriet	GPUE (1)
		LA PRESCRIPTION	Réglementaire	Oui					
	1 ^{ère} délivrance / Renouvellement ?	Oui			Imprécis	Non mentionné		Accueil patient	Non
	Cohérence	Oui			Non mentionné				Non
	Référentiels scientifiques		Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
LE PATIENT	Contexte physiologique (âge, sexe, poids, taille,...), pathologique (IH, IR, IC,...),	Oui							Imprécis
	Observation pharmaceutique : contexte thérapeutique, historique médicamenteux, automédication, traitements en cours, antécédents	Oui							Imprécis
	Contre-indications	Oui							
	Précautions d'emploi	Oui					Imprécis		Non
	Création de DP	Oui				Non mentionné		Non	
LES MEDICAMENTS DE L'ORDONNANCE	Dosages / Posologies	Oui							
	Objectifs / Indications	Oui							
	Incompatibilités physico- chimiques	Oui		Non mentionné	Imprécis		Non	Non	Non
	Interaction contenu- contenant	Oui	Imprécis	Non mentionné	Imprécis		Non	Non	Non
	IAM pharmacodynamiques	Oui						Imprécis	
	IAM pharmacocinétiques	Oui							Imprécis
	MMTE Equilibre thérapeutique physiologique	Oui						Non mentionné	Imprécis
Plan de prise et Chronopharmacologie	Oui							Non	
« SOINS PHARMACEUTIQUES »	EI / Gestion	Oui						Imprécis	
	Optimisation/Conseils	Oui							Imprécis
	OP / Pharmacovigilance	Oui			Imprécis	Non mentionné	Non mentionné		Non
	Suivi thérapeutique observance surveillances biologiques et autres	Oui							Imprécis
	Education thérapeutique	Oui			Non mentionné				Non
	DMP	Oui				Non	Non	Non	Non
METHODE DE VALIDATION POUR QUI ?	Etudiants	Oui				Non mentionné		Non mentionné	
	Tous	Oui					Non		
	Support proposé	Oui				Non			Non

Légende :

Oui	Imprécis	Non mentionné	Non
-----	----------	---------------	-----

(1) GPUE : Groupement pharmaceutique de l'Union européenne

4.2. Commentaire concernant le tableau

4.2.1. Etape « La prescription »

LES ETAPES	METHODES	Calop	Sevin Gazen- gel Lepage	Clary	Han- Dupont	Ferry	Chamba	Dupin- Spriet	GPUE
	VERIFICATIONS								
LA PRES- CRIPTION	Réglementaire								
	1 ^{ère} délivrance / Renouvellement ?							<i>Accueil patient</i>	
	Cohérence								
	Référentiels scientifiques								

- Toutes les méthodes vérifient l'aspect réglementaire de l'ordonnance
- La méthode de Ferry et du GPUE traitent l'ordonnance sans préciser s'il s'agit d'un renouvellement ou d'une première fois. La méthode de Han Dupont ne le mentionne pas. Celle de Lille insiste sur l'accueil du patient.
- La cohérence n'est pas évoquée par les méthodes de Dupin-Spriet, du GPUE et de Han-Dupont.
- *Seule* la méthode de Calop vérifie l'adéquation de la prescription avec les *référentiels scientifiques*.

4.2.2. Etape « Le patient »

- Le contexte physiopathologique, antécédents et l'observation pharmaceutique sont vérifiés par toutes les méthodes hormis celle du GPUE qui évoque l'adéquation de la prescription avec le patient sans autre précision.
- Les contre-indications sont vérifiées par toutes les méthodes.
- Les précautions d'emploi sont sous-entendues dans les méthodes de Chamba et de Dupin-Spriet.

LES ETAPES	METHODES	Calop	Sevin Gazen- gel Lepage	Clary	Han- Dupont	Ferry	Chamba	Dupin- Spriet	GPUE
	VERIFICATIONS								
LE PATIENT	Contexte physiologique (âge, poids, taille,...), pathologique (IH, IR, IC,...),								
	Observation pharmaceutique : contexte thérapeutique, historique médicamenteux, automédication, traitements en cours, antécédents								
	Contre-indications								
	Précautions d'emploi								
	Création de DP								

- Ferry et Dupin-Spriet ne mentionnent pas la création d'un dossier patient.

4.2.3. Etape « Les médicaments de l'ordonnance »

Toutes les méthodes vérifient les dosages, les posologies, les objectifs thérapeutiques et les indications. En ce qui concerne les incompatibilités physico-chimiques et les interactions contenu-contenant, seuls Calop et Ferry sont précis. Han-Dupont, Chamba, Dupin-Spriet et le GPUE ne les

LES ETAPES	METHODES VERIFICATIONS	Calop	Sevin Gazen- gel Lepage	Clary	Han- Dupont	Ferry	Chamba	Dupin Spriet	GPUE
		LES MEDICAMENTS DE L'ORDONNANCE	Dosages / Posologies						
	Objectifs / Indications								
	Incompatibilités physico-chimiques								
	Interaction contenu-contenant								
	IAM pharmacodynamiques								
	IAM pharmacocinétiques								
	MMTE Equilibre thérapeutique physiologique								
	Plan de prise et Chronopharmacologie								

évoquent pas. Les IAM sont abordées par tous les auteurs, Dupin-Spriet et le GUPE restent imprécis sur le type d'IAM.

4.2.4. Etape « Soins pharmaceutiques »

LES ETAPES	METHODES VERIFICATIONS	Calop	Sevin Gazen- gel Lepage	Clary	Han- Dupont	Ferry	Chamba	Dupin- Spriet	GPUE
		LES SOINS PHARMA-CEUTIQUES	EI / Gestion						
	Optimisation/Conseils								
	OP / Pharmacovigilance								
	Suivi thérapeutique observance surveillances biologiques et autres								
	Education thérapeutique								
	DMP								

Hormis celle du GPUE, toutes les méthodes conseillent l'optimisation thérapeutique, le suivi pharmaceutique et évoquent l'éducation thérapeutique.

Pour le DMP, Ferry, Chamba et Dupin-Spriet ne le mentionne pas.

4.2.5. Etape « La méthode de validation pour qui ? »

La méthode de Chamba est spécifiquement destinée aux étudiants de troisième année en pharmacie.

LES ETAPES	METHODES	Calop	Sevin Gazen- gel Lepage	Clary	Han- Dupont	Ferry	Chamba	Dupin- Spriet	GPUE (1)
	VERIFICATIONS								
METHODE DE VALIDATION POUR QUI ?	Etudiants								
	Tous								
	Support proposé								

Pour Calop, la méthode s'adresse à tous mais la version détaillée énumérant les « fonctions » est destinée surtout aux étudiants de 5^{ème} AHU lors de l'enseignement de la pharmacie clinique. Elle aide à une mise en pratique guidée de l'algorithme.

Tous les items sont satisfaits pour les quatre premières méthodes.

Celle de Dupin-Spriet propose un support dont les mentions sont insuffisantes. Il n'y a pas de support proposé par les méthodes de Ferry et du GPUE.

En conclusion :

➔ Celle de Calop, même si l'algorithme paraît complexe de prime abord, elle donne une démarche dichotomique et ordonnée aisément applicable.

Dans cette méthode tous les points à prendre en considération dans le processus de validation sont nettement hiérarchisés. Elle est à la fois un « mécanisme » pratique et performant et est reproductible.

Sur la base des quatre points critiques, elle constitue un système complet, cohérent et synergique interdisant tout dérapage en matière de validation

La technique ainsi proposée suit une trame d'évolution logique dans le processus demande-délivrance du médicament.

Au terme de cette comparaison de huit méthodes de validation, il ressort que l'algorithme de Calop présente d'indéniables avantages d'ordre pratique, de maniabilité, de pédagogie mais surtout d'efficacité scientifique.

Par ailleurs, la méthode fait l'objet d'un enseignement pour les 5^{ème} AHU en UV de Pharmacie Clinique, à Grenoble. Elle est d'emploi immédiat pour la pharmacie de ville ou hospitalière où elle se développe au fil des années.

Pour toutes les méthodes décrites, la terminologie dans l'ensemble est globalement adéquate. Nous relevons subsidiairement et dans trois méthodes, l'usage de deux termes quelque peu non appropriés. Le mot « contrôle » est un terme inopportun au regard de l'objectif de validation sur lequel il jette un voile de *répression*.

Le mot « interférence » est, à tout le moins, non adapté sinon un lapsus pour caractériser les IAM dans le cas d'espèce.

PARTIE 4 - DISCUSSION

Le contexte

Comme nous l'avons noté, les cent ordonnances étudiées tiennent en de deux ouvrages libellés « 50 Ordonnances à la loupe », publiés par le Groupe Wolters Kluwer France, collection PRO-OFFICINA.

Ces ordonnances ont été préalablement publiées dans le « Cahier Formation continue » du Moniteur des pharmacies et des laboratoires qui paraît une semaine sur deux.

Pour une pathologie donnée, ce cahier « Formation Continue » présente :

- Un cas clinique validé et deux ordonnances-pièges dont nous avons la charge ;
- Qu'est-ce que la pathologie ?
- Comment soigner la pathologie ? Présentation des stratégies thérapeutiques et de « l'arsenal » thérapeutique pour la pathologie étudiée ;
- Les IAM possibles avec les médicaments utilisés dans la pathologie ;
- Les conseils aux patients ;
- Le point de vue d'un spécialiste de la pathologie et la liste des revues et sites consultables les plus importants pour en savoir plus sur la pathologie et sa prise en charge thérapeutique.

La compilation de ces ordonnances a été accompagnée d'un travail complémentaire conséquent en vue, tant d'une mise à jour, que pour répondre aux exigences de l'éditeur en matière de nombre de caractères.

La sélection des ordonnances, objet de la discussion

Le choix du thème

Les pathologies chroniques sont sélectionnées en priorité, en variant les thèmes et en prenant en compte par ailleurs les pathologies traitées ambulatoire au niveau des pharmacies de ville.

Le but initial de la publication des ordonnances visait l'apport d'une aide concrète à la formation continue des officinaux.

Initialement le choix des thèmes était libre avant d'être déterminé par l'éditeur.

Le choix de l'ordonnance

Les facteurs qui régissent le choix sont multiples : le nombre de médicaments (4 à 5 ou un peu plus en fonction de la gravité de la pathologie et de sa prise en charge thérapeutique par exemple : insuffisance rénale, mucoviscidose, etc.), le problème pharmaco-thérapeutique, la présence d'un médicament récent intéressant à traiter et, impérativement, les données concernant le patient (anamnèse, historique médicamenteux, ses antécédents, ses habitudes, allergie, automédication, etc.)

et si possible des résultats d'examens biologiques ou autres.

Sans les données relatives au patient (donnés biométriques, historique médicamenteux, antécédents...) la validation d'ordonnance resterait théorique et inapplicable au patient en question, car l'opinion pharmaceutique est tributaire des « considérations » le concernant et la décision pharmaceutique s'en trouverait, de ce fait, altérée.

L'accès aux données physiopathologiques et aux résultats biologiques est indispensable une validation optimale.

Sans ces données, la validation faite non seulement ne sécurisera pas la dispensation mais est susceptible de créer des pathologies iatrogènes.

Pour améliorer la prise en charge thérapeutique globale du patient il faut *communiquer* :

- Avec le médecin et établir un rapport professionnel de qualité ;
- Avec le patient en créant un rapport de confiance qui le sécurise en lui tenant un langage en harmonie avec celui du médecin pour ne pas qu'il ait des doutes et qu'il n'y ait pas de remise en question des informations reçues de la part des différents acteurs de santé qui l'accompagnent dans sa maladie [68].

La relation avec les médecins

La relation avec les médecins est enrichissante pour le rédacteur et profite aux lecteurs des « Ordonnances à la Loupe ».

La méthode utilisée

L'application de la méthode sur les ordonnances traitées montre qu'elle est reproductible.

En sus du fait que la méthode utilisée est enseignée et pratiquée dans le Département de Pharmacie de Grenoble, le tableau de comparaison des méthodes nous a permis de montrer que nous disposons là d'une méthode à la fois scientifique et complète. Elle est, *à ce jour*, la seule méthode à s'interroger sur l'adéquation de la prescription avec les référentiels scientifiques.

La condition *sine qua non* à l'utilisation probante de la méthode de validation proposée est le niveau de connaissances scientifiques et d'actualisation sur « l'arsenal » thérapeutique.

L'observation pharmaceutique (historique médicamenteux, allergie, automédication etc.), la connaissance des antécédents pathologiques et des résultats biologiques est indispensable à une validation d'ordonnance optimisée, exemple de l'ordonnance « Troubles du rythme cardiaque » (Tome 2 : 289).

Les difficultés rencontrées

Pour les ordonnances publiées, deux contraintes pèsent sur le choix des prescriptions traitées dans les deux ouvrages. Ces contraintes tiennent à des exigences de l'éditeur en matière de :

- 1 – limitation du nombre de signes en rapport avec la structure du cahier formation continue bimensuel ;
- 2 – souci éminemment pédagogique amenant à retenir uniquement des ordonnances avec un nombre de médicaments limité.

De ce fait les ordonnances choisies ne constituent pas un échantillon parfaitement représentatif des prescriptions faites dans la pathologie traitée.

Les résultats découlant de la validation d'ordonnance

La forme de présentation

Cette forme est identique pour toutes les ordonnances et pour les deux tomes, *le plan des ordonnances est celui de la méthode utilisée.*

Le contenu attaché aux ouvrages

- la valeur scientifique de la validation de l'ordonnance est corrélée à la supériorité de la méthode utilisée.
- L'implication des médecins est une valeur ajoutée à la validation de l'ordonnance.
- Le chapitre *analyse* qui traite des quatre points critiques est l'objectif principal de la validation.
- L'apport de ce type d'ouvrage est d'aider à la pratique d'une méthode de validation de l'ordonnance à travers le plan adopté. Il est essentiellement destiné aux officinaux, aux étudiants en pharmacie et aux autres professionnels de santé (étudiants en médecine).

Avantages et inconvénients relatifs aux ouvrages proposés

Les points positifs

➔ Le format « livre » offre certains avantages : facile d'accès, transportable, surtout pour les étudiants.

➔ Valeur pédagogique : le nombre réduit de médicaments permet de se concentrer utilement sur une pathologie principale.

➔ L'originalité par la présence d'une « ordonnance-piège ».

→ L'implication des médecins cliniciens pour la validation et la relecture.

Pour tous les thèmes abordés : le cas clinique choisi et la rédaction de l'ordonnance sont validés par des cliniciens hospitaliers spécialistes du thème abordé afin d'unifier le contenu du langage et la nature des conseils à donner aux patients.

Cet échange entre *pharmacien-médecin* est très enrichissant, car le côté clinique concret « sur le terrain » manque parfois au pharmacien. Cette approche riche en informations est bénéfique au patient pour les conseils à prodiguer et le suivi pharmaceutique.

Cette relation *pharmacien-médecin* apporte un point de vue renforcé et plus efficient.

→ L'apport pour l'enseignement et l'aide à l'initiation à la pharmacie clinique en tant qu'outil d'aide à la formation à l'échelle nationale :

1- par la nature de l'outil proposé,

2- par la pérennité du travail effectué découlant de la participation régulière à la formation continue par le biais du cahier idoine « Formation Continue » du Moniteur des pharmacies et des laboratoires. L'apport offert s'avère utile sinon nécessaire pour les pharmaciens n'ayant pas bénéficié de l'enseignement de la pharmacie clinique.

→ Même s'il est à améliorer, le lexique du tome 2 permet de se remémorer rapidement la signification de certains termes médicaux ayant trait aux pathologies traitées.

→ Ce travail valorise et renforce le rôle du pharmacien dans sa complémentarité avec celui du médecin.

Les points à améliorer

→ Absence de cas cliniques avec les polyopathologies (contrainte du nombre de signes), de cas cliniques de patients porteurs de dispositifs médicaux implantables (stents, prothèses, stimulateurs cardiaques ou du nerf vague, défibrillateurs, etc.).

→ Un choix spécifique des médicaments de l'ordonnance par l'éditeur.

→ Le paragraphe « plan de prise et conseils au patient et suivi » correspond à l'« Optimisation thérapeutique ».

Dans le plan, le terme optimisation thérapeutique n'est pas mis en valeur.

→ L'« éducation » n'est abordée que pour certaines pathologies chroniques (diabète, PAR, etc.).

→ Dans les ordonnances étudiées, le suivi de traitement concernant le patient est énoncé pour le pharmacien dispensateur qui doit transmettre les informations importantes en termes simples au patient, contrôles clinique, radiographique, bilan biologique et autres.

→ Il n'y a pas de référence [xx] dans le corps de texte et la bibliographie n'est pas numérotée. Les ordonnances sont remises à l'éditeur avec les références et une bibliographie numérotée. Leur retrait est fait par l'éditeur.

→ La page indiquée dans l'index par DC (ex DCI) écrite *en gras* pour l'ordonnance en tant que telle aurait permis un gain de temps pour retrouver la pathologie.

→ Les annexes jointes au présent travail (listes de médicaments à marge thérapeutique/biologique étroite et leurs fourchettes thérapeutiques, les médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques, les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, les médicaments hépatotoxiques, néphrotoxiques, torsadogènes, etc.), manquent dans la forme « livre ».

→ Des corrections sont à prévoir dans le lexique lors de la réédition du tome 2.

→ Problème de la mise à jour.

Ce qui reste à faire

→ Il eût été intéressant de faire une évaluation concrète par une enquête afin de vérifier l'impact auprès du public ciblé et ainsi de mesurer l'apport réel de ces deux livres.

Cette évaluation eût dû être faite sous forme d'une enquête avec un questionnaire semi-directif

→ Lors de la réédition, il serait judicieux de rajouter des annexes en fin de livre, des listes d'utilisation immédiate extraites de manuels de pharmacologie notamment les principales interactions médicamenteuses et autres.

Comment améliorer cet outil

Le passage à une autre forme d'accès : un site internet avec les ordonnances des livres. Il permettrait une mise à jour régulière.

Un site existe déjà, c'est la propriété du Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires mais il nécessite un abonnement et concerne le « cahier formation continue » dans sa totalité.

Une *traduction en anglais* peut être envisagée pour agrandir la population des utilisateurs.

La sensibilisation des pays francophones à la validation d'ordonnance étendrait et renforcerait le champ de celle-ci.

Vers les « soins pharmaceutiques »

La validation de l'ordonnance est une étape du processus de prise en charge thérapeutique globale du patient ou « soins pharmaceutiques » [69].

Un cadre réglementaire et professionnel lui donne l'assise légale nécessaire à son application et à sa généralisation (*Arrêté du 11 juillet 2006* portant approbation de la convention nationale et organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie) [70].

La convention nationale conforte l'exigence de validation par un ensemble d'orientations tendant à l'amélioration des pratiques de dispensation et de satisfaction du patient. De ce fait, le remboursement se trouve conditionné à la qualité des services rendus tel qu'il ressort de son objet en matière de :

- *qualité de dispensation*
- *d'implication du pharmacien dans la coordination avec les autres professionnels de santé*
- *contribution du pharmacien à un meilleur accès aux soins :*
- *participation du pharmacien à la continuité des soins et la maîtrise médicalisée des dépenses de santé*

L'avenir de la profession semble ainsi se profiler comme suit vers:

- L'audit clinique : évaluation des prescriptions/référentiels ;
- L'audit des pratiques professionnelles mais orienté vers la pharmacie clinique ;
- La pharmaco-économie ;
- La pharmaco-épidémiologie : pharmacovigilance ; réseaux entre hospitaliers et avec les officinaux ;
- L'éducation thérapeutique et « l'enseignement thérapeutique » avec l'introduction des sciences comportementales.

Cette orientation semble annoncer le modèle canadien, basé sur une rémunération de la « consultation pharmaceutique ».

CONCLUSION

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

UFR de Pharmacie

Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

☎ 04.76.63.71.00 - Fax : 04.76.51.86.67

THESE SOUTENUE PAR : Lilia BAKIR-KHODJA épouse CHORFA

TITRE : *Méthodologie de la validation d'ordonnance : Application aux ordonnances destinées aux patients.*

CONCLUSION

Le développement de la santé publique s'est accompagné d'iatrogénie médicamenteuse ayant des conséquences sur la santé du patient engendrant corrélativement des surcoûts.

La nécessité de maîtrise de ces effets passe nécessairement par une analyse de la prescription, acte fondamental se situant en amont de la délivrance du médicament. Cette mesure préalable qui constitue de fait la validation d'ordonnance depuis longtemps reconnue et appliquée en Amérique du Nord a fait l'objet d'études en France ayant abouti à la proposition de méthodes en la matière.

L'objet de la présente thèse a trait à une expérience de dix ans portant sur l'application d'une méthode de validation d'ordonnance. Cette méthode est celle de Calop et al *pratiquée et enseignée* à Grenoble.

Nous l'avons reprise sous sa forme « raccourcie », basée sur quatre points dits « critiques », crible de l'ordonnance, aboutissant à l'identification rapide de tout problème pharmaco-thérapeutique afin de sécuriser la dispensation. Ces points portent sur :

1. Les contre-indications physiopathologiques ;
2. Les posologies ;
3. Les interactions médicamenteuses ;
4. La présence de médicaments à index thérapeutique étroit ou de médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques.

L'application de ces « points critiques » a été réalisée sur cent (100) ordonnances reflétant les pathologies les plus courantes et les maladies chroniques. Plusieurs facteurs ont guidé le choix de ces cas cliniques :

- Pathologies chroniques graves surtout, mais aussi des pathologies courantes bénignes ;
- Cas cliniques réels avec anamnèse ;
- Présence de problème pharmaco-thérapeutique,
- Nombre réduit de médicaments, le nombre de signes étant limité par l'éditeur.

Les résultats de ce travail sont deux ouvrages libellés « 50 ordonnances à la loupe » tome 1 (330

pages) et tome 2 (300 pages).

A ce terme, nous pouvons affirmer que ces deux ouvrages ont :

- D'une part une visée didactique : ce sont des outils d'aide à la validation d'ordonnance par des cas pratiques avec contexte physiopathologique validé par un médecin spécialiste ;
- D'autre part une visée pratique grâce à l'index par pathologie, le pharmacien peut, face à une ordonnance, se positionner rapidement sur la pathologie, le suivi thérapeutique et les conseils pour le patient.

Selon l'éditeur ces ouvrages :

- Font partie des livres les plus vendus dans PRO-OFFICINA ;
- Sont achetés par les pharmaciens officinaux, les étudiants en pharmacie de 5^{ème} AHU, étudiants en concours d'internat et autres professionnels de santé.

En vue donc de préserver les avantages que l'on peut tirer de ce travail, il conviendrait de s'orienter dans une direction prenant en compte une mise à jour basée sur :

- La difficulté d'actualisation ;
- Le nombre parfois important des médicaments utilisés dans une pathologie donnée (nouveaux médicaments) lesquels ne peuvent être tous étudiés ;
- La nécessité d'étude de cas de poly-pathologies, de prise en charge de la personne âgée et de cas de patients porteurs de dispositifs médicaux (stimulateurs, défibrillateurs cardiaques, stents, prothèses, etc.).

Outre cette mise à jour, l'adoption d'une forme plus accessible (internet) et fonctionnelle, le dépassement du côté pédagogique et formateur pour en faire un véritable outil de validation pratique quotidienne, s'avère indispensable.

En conclusion, ces ouvrages se révèlent utiles dans le cadre de l'exercice officinal pour la *formation continue*, encouragée par la Convention pharmaceutique qui assortit le paiement des prestations à un engagement professionnel.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5 Février 2007

LE DOYEN

LE PRESIDENT DU JURY

Pr P. DIMENGE

Pr J. CALZINI



A handwritten signature in black ink, appearing to be "J. CALZINI", written over a horizontal line.

THESE SOUTENUE par Lilia BAKIR-KHODJA - CHORFA le 23 mars 2007
METHODOLOGIE DE LA VALIDATION DE L'ORDONNANCE : APPLICATION AUX ORDONNANCES DESTINEES AUX PATIENTS

RESUME :

La validation de l'ordonnance requise par l'article art. R. 4235-48 – ancien R. 5015-48 du code de la Santé publique s'intègre dans une démarche qualité pour éviter l'iatrogénie et améliorer la prise en charge thérapeutique de tout patient. Le but de ce travail est de contribuer à la mise en œuvre généralisée d'une méthode de validation d'ordonnance. A cet effet nous avons utilisé celle de Calop J. *pratiquée et enseignée* à Grenoble. Après comparaison à d'autres méthodes : elle s'avère efficace, reproductible, fiable et permettant de sécuriser la dispensation.

Afin de valider une ordonnance en temps réel, nous avons utilisé une forme raccourcie de l'algorithme de Calop, basé sur les « points critiques » crible de la prescription. Ces points permettant d'identifier rapidement tout problème pharmaco-thérapeutique sont les suivants :

1- les contre-indications physiopathologiques ; 2- les posologies ; 3- les interactions médicamenteuses (IAM), « Détecter, Analyser et Gérer » après les avoir « gradées » (à proscrire, à déconseiller, précautions d'emploi, à prendre en compte) ; 4- la présence de médicaments à marge thérapeutique/biologique étroite (ou index thérapeutique étroit) ou de médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques.

L'intervention pharmaceutique ne concernera que les IAM qui sont *cliniquement significatives* ;

L'application de ces quatre points s'est faite sur 100 ordonnances reflétant les pathologies les plus courantes et les maladies chroniques. Les résultats de ce travail font l'objet de deux livres libellés « 50 ordonnances à la loupe » tome 1 (332 pages) et tome 2 (300 pages) et ayant :

- d'une part une visée didactique : ce sont des outils d'aide à l'acquisition de la méthode de validation d'ordonnance par des cas pratiques avec contexte physiopathologique (validé par un médecin spécialiste), à l'optimisation thérapeutique, à l'élaboration d'une opinion pharmaceutique et au suivi pharmaceutique.

- d'autre part une visée pratique officinale en raison des cas cliniques recensés dans chaque ordonnance. Mais, il faudra à l'avenir, envisager une autre forme plus accessible (internet), plus complète et fonctionnelle avec des cas cliniques classés par spécialité médicale et dépasser le stade de la pédagogie et de la formation pour en faire un véritable outil de validation pratique quotidienne.

MOTS-CLES : Sécurisation – Méthodologie - Validation - Ordonnance - Iatrogénie – Outils - Optimisation thérapeutique – Intervention pharmaceutique - Opinion pharmaceutique.

COMPOSITION DU JURY :

PRÉSIDENT :

Monsieur le Professeur Jean CALOP

MEMBRES :

Monsieur le Professeur et Doyen Pierre DEMENGE

Monsieur le Docteur Benoît ALLENET, Maître de Conférence

Monsieur le Docteur Bernard CHAMPON, Professeur Associé

Madame le Docteur Brigitte SANG, Praticien Hospitalier

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références bibliographiques utilisées pour valider les cas cliniques de nos résultats figurent à la fin de chacun des deux ouvrages objet de la présente thèse.

1. **Miller RR.** History of clinical pharmacy and clinical pharmacology. *J Clin Pharm* 1981,21:195-197.
2. **Alderman CP, Farmer C.** A brief analysis of clinical pharmacy interventions undertaken in an Australian teaching hospital. *J Qual Clin Practice*, 2001; 21 : 99-10
3. **Filippi M, Mallet L, Allenet B, Calop J.** Le processus hospitalier de "soins pharmaceutiques" au Québec: illustration à partir d'un cas clinique. *J Pharm Clin* 2003:88-94.
4. **Calop J.** Avant-propos de la première édition. In: Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpe L. *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 2e ed. Paris: Masson; 2002:XIII-XIV.
5. **Guignon AM, Grain F, Allenet B et al.** Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin* 2001,20:118-123.
6. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique.
7. Bulletin de l'Ordre n°375, juillet 2002.
8. 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.
9. **Calop J., Grain F., Schmitt D., Amro S.** Iatrogénie médicamenteuse In: Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine T., Tchiakpe L. *Pharmacie Clinique et thérapeutique*; 2002: 9-19.
10. **Schmitt E.** Le risque médicamenteux nosocomial: Circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Collection "Evaluation et Statistique", Masson Ed. 1999.
11. **Lesar TS, Briceland L, Stein DS.** Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; 277(4):312-317.
12. **Bates DW, Cullen DJ, Laird N and al.** Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *J Am Med Assoc* 1995, 274:29-34.
13. **Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L.** Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995, 10:199-205.
14. **Calop J, Brion F et al.** Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire. Sous l'égide de l'Association des enseignants français de pharmacie clinique. Edité par le laboratoire Bristol Myers Squibb. 2004.
15. American Society of Health-Systems Pharmacists. Definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1998,55:165-166.
16. **Calop J, Bontemps H, Grain F.** Préparation à l'accréditation du circuit du médicament: assurance qualité et prévention de l'iatro-pathologie médicamenteuse et/ou des mésaventures médicamenteuses. Paris: APHIF. 1999.
17. **Allan EL, Barker KN.** Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm* 1990, 47:555-571.

18. **AAQTE**. Faits et actes. Pharm Hosp 2002,37:70-71.
19. **Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T et al**. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995; 274(1):35-43.
20. **Lesar TS**. Prescribing errors involving medication dosage forms. J Gen Intern Med 2002, 17:579-587.
21. **Tissot E, Cornette C, Demoly P and al**. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. Intensive Care Med. 1999, 25:353-359.
22. **Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K and al**. Medication administration errors in adult patients in the ICU. Intensive Care Med. 2001, 27:1592-1598.
23. **Lesar TS, Briceland L, Stein DS**. Factors related to errors in medication prescribing. Jama 1997,277:312-317
24. **Folli HL, Poole RL, Benitz WE and al**. Medication errors prevention by clinical pharmacists in two children's hospital. Pediatrics 1987, 79:718-722.
25. **Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, et al**. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. Arch Intern Med, 1999, 159: 2553-2560.
26. **Lang Levy Bencheton**. Thèse de Pharmacie, Paris 1987 in *Guide pédagogique des fonctions hospitalières de Pharmacie Clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire* de Calop J., Brion F, 2006.
27. **Lesar TS**. Prescribing errors involving medication dosage forms. J Gen Intern Med 2002, 17:579-587.
28. **Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN**. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Jama 1998, 279:1200-1205.
29. **Crétin-Maitenaz, Matza L**. Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux : élaboration d'un programme de prévention. A propos de 247 recueillis au service des urgences du CHU de Grenoble. Thèse de Pharmacie, Grenoble, 1988.
30. **Saviuc P, Canonica JN**. Accidents thérapeutiques médicamenteux dans le recrutement d'un service d'urgence pendant 5 mois. Bilan de 4056 admissions. Thèse de Médecine, Grenoble, 1988.
31. **Queneau P**. Rapport de mission ministérielle sur l'iatrogénie médicamenteuse et sa prévention. Paris, 1998.
32. Etude Epidémiologique Nationale sur les Evènements Indésirables liés aux soins, Etude ENEIS 2004. ENEIS / DREES CCECQA.
Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, Sarasqueta A.M, Domecq S. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale (ENEIS). *Bulletin de la direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques - Etudes et résultats*. 2005 ; 398 :1-15.
33. **Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA et al**. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA 1997; 277(4):307-311.

34. **Johnson JA, Bootman JL.** Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995, 155:1949-1956.
35. **Bootman JL, Harrison DL, Cox E.** The health-care cost of drug-related morbidity and mortality in nursin facilities. *Arch Intern Med* 1997, 157:2089-2096.
36. **Aprenna E., Haramburu F., Taboulet F. Begaud B.** Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. *Presse Med*, 2005 ; 34 : 271-276.
37. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les coûts de la qualité et de la non-qualité des soins dans les établissements de santé : état des lieux et propositions. Paris juillet 2004. (Art in *La Revue Prescrire*, octobre 2005 tome 25 N°265 : 698-699).
38. **Saulnier J.-L., Talbert M.** Influence de l'heure d'administration sur la pharmacocinétique, l'activité ou la toxicité des médicaments. *Médicaments, heure, tabac et alimentation*, 1988 ; 63-65.
39. **Ivernois (D') JF, Gagnayre R.** Apprendre à éduquer le patient : approche pédagogique. Collection « Education du patient » éditions 1995 et 2004.
40. Wilson SR et al. Education of parents of infants and very young children with asthma. A developmental evaluation of the We Wheezers program. *J Asthma*, 1996; 33: 239-54.
41. **Viron T.** L'information au patient : création de fiches conseil sur les médicaments les plus prescrits dans un service de gériatrie. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble, 1999.
42. **Lehmann A.** Sécurisation de la rétrocession des médicaments à l'hôpital : optimisation de la diffusion de l'information. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble, décembre 2006.
43. **OMS.** Adherence to Long Term Therapies. Evidence for action OMS/MNC/03.01. Genève. 2003.
44. **OBRA '90: the Omnibus budget Reconciliation Act of 1990.**
45. **Ivernois (D') JF, Gagnayre R.** Vers une démarche de qualité en éducation thérapeutique du patient. *ADPS*, juin 2002 ; 39 : 14-16.
46. **Deccache A.** Quelles pratiques et compétences en éducation du patient ? Recommandations de l'O.M.S. *La Santé de l'homme*, mai-juin 1999 ; n° 341 : 12-14.).
47. **Ferry S, Chast F., Courtois P., Koffel J.C., Terrier J.L...** Prescription thérapeutique. Pharmacie Clinique Générale. Paris : MeDSI/McGRAW-HILL. 1989.
48. **GPUE (Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne).** Les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques. Bulletin de l'Ordre des Pharmacies. *Nouvelles Pharmaceutiques*, 1995 : 5346°: 115-121.
49. **Clary B.** Etablissement d'une méthode de validation d'ordonnance. Thèse de Pharmacie. Grenoble, 1996.
50. La validation de l'ordonnance en cinq méthodes. *Le Moniteur des pharmacies*, Cahier II n° 2510, novembre 2003
51. **Vidal.** Recommandations et PRATIQUE : 100 stratégies thérapeutiques référencées, 2005.
52. **Calop J., Brion F.** *Guide pédagogique des fonctions hospitalières de Pharmacie Clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire*, 2006 : 105-111.

53. Site HAS : <http://www.has-sante.fr/>
54. Site AAQTE : <http://www.adiph.org/aaqte/dossier-erreurmedicamenteuse.pdf> . 4-4-2006.
55. Site AFSSaPS : <http://www.agmed.sante.gouv.fr/>
56. **Weidle P, Bradley L, Gallina J and al.** Pharmaceutical care intervention documentation program and related cost savings at a university hospital. *Hosp Pharm* 1999, 34:43-52.
57. Guide de stage de pratique, professionnelle en officine. Pharmacie générale 6^{ième} année, 13^{ième} édition. Ordre des Pharmaciens, 2006.
58. **Lepage H.** Le suivi pharmaceutique des thérapeutiques : La place de « l'Opinion pharmaceutique » dans le suivi. *Bull. ordre pharm.* 2002 ; 377 : 427-428.
59. **Lepage H, Megerlin F, Dutertre H.** Projet d'insertion de l'Opinion Pharmaceutique et du Dossier de Suiv Pharmaco-thérapeutique dans les logiciels existant à la l'officine. *Bull. ordre pharm.* 2003 ; 380 : 247-249.
60. Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens. Le Dossier pharmaceutique : le cadre législatif fixé. *Les Nouvelles pharmaceutique*, 2007 ; n°333.
61. Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires. Détecter les interactions médicamenteuses Cahier II du n° 2495 du 21 juin 2003.
62. **Calop N., Calop J.** Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires. Gérer les interactions : Les médicaments à marge thérapeutique étroite. Cahier II du n° 2274 du 26 septembre 1998.
63. Dooley MJD, Allen KM, Doecke CJ et al. A prospective study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospital. *Brit J Clin Pharmacol*, 2003; 57 : 513-521.
64. **Bedouch P, Allenet B, Labarere J et al.** Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Thérapie* 2005.
65. **Conort O, Bedouch P, Juste M, et al.** Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin* 2004; 23:141-147.
66. SFPC (Paris, 2004), (http://www.adiph.org/sfpc/AtelierSFPC04-04_PB.ppt) p 73-74
67. **Calop J, Brudieu E, Allenet B.** Méthodologie de validation d'ordonnance. In: Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpe L. *Pharmacie clinique et thérapeutique*, 2e ed. Paris: Masson; 2002:29-34.
68. **Richard C., Lussier M-T.** La communication professionnelle en santé. St Laurent, Québec : Ed du Renouveau pédagogique, 2005.
69. **Mallet LM, Binette MC, Dubois Mea.** Enseignement clinique, manuel de l'étudiant, faculté de pharmacie, Université de Montréal. 1998.
70. J.O. n°170 du 25 juillet 2006 page 11085, texte n° 21 ; <http://www.legifrance.gouv.fr/>.
71. **Deccache A, Lavendhomme E.** Information et éducation du patient. Savoirs et santé. De Boeck, 1989.

ABREVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Commune aux deux livres et au polycopié remis.

AAG	Asthme aigu grave
AAQTE	Association pour l'assurance qualité en thérapeutique et l'évaluation
AAS	Acide acétylsalicylique
AD	Association déconseillée
ADAPCO	Association pour le développement des applications de la pharmacie clinique
ADP	Adénosine diphosphate
AFSSaPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS	Anti-inflammatoire stéroïdien
ALAT	Alanine amino-transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé
Anti H1	Antihistaminique H1
Anti H2	Antihistaminique H2
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APEC	Association à prendre en compte
AQAP	Assurance qualité de l'acte pharmaceutique (centre)
ASAT	Aspartate amino-transférase
ASC	Aire sous la courbe
ASI	Activité sympathomimétique intrinsèque
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (classification system)
ATM	Accident thérapeutique médicamenteux
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anticoagulants oraux du type antivitamine K
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BPCO	Broncho-pneumopathie obstructive
BZD	Benzodiazépine
CBU	Contrat de bon usage
CHUG	Centre hospitalo-universitaire de Grenoble
Cl Cr	Clairance de la créatinine
CI	Contre-indication
CME	Commission médicale d'établissement
CNHIM	Centre national hospitalier d'information sur le médicament
CNOP	Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
COMT	Catéchol-O-Méthyl Transférase
CPK	Créatine-phosphokinase
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CRIH	Centre régional d'informatique hospitalière
CS	Corticostéroïde
CSP	Code de la Santé Publique
DC	Dénomination commune internationale (remplace l'ancien DCI)
CT	Cholestérol total
DCI	Dénomination commune internationale
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'organisation des Soins
ECG	Electrocardiogramme
EEG	Electro-encéphalogramme
DGS	Direction générale de la santé
DPLAN	Plan de préparation des médicaments, planification et sectorisation des soins infirmiers

ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
EIM	Evènement iatrogène médicamenteux
ENEIS	Enquête nationale sur les évènements indésirables graves liés aux soins
GPUE	Groupement pharmaceutique de l'Union européenne
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HBP	Hypertrophie bénigne de la prostate
HNF	Héparine non fractionnée
Ht	Hématocrite
HTA	Hypertension artérielle
IAM	Interaction médicamenteuse (IMd dans les tomes 1 et 2)
IC	Insuffisance cardiaque
ICOMT	Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl Transférase
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IH	Insuffisance hépatique
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International Normalized Ratio
IP	Intervention pharmaceutique
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IR/IRA	Insuffisance rénale / Insuffisance rénale aiguë
ISRS	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine
IV	Intraveineux
j	jour
LP	Libération prolongée
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MMS	(score) Mini Mental State Examination de Folstein
MMTE	Médicament à marge thérapeutique étroite
NFS	Numération formule sanguine
ODIN	Outil de dispensation informatisée nominative
OMA	Otite moyenne aiguë
OMS	Organisation mondiale pour la santé
OP	Opinion pharmaceutique
OPERA	Outil de préparation électronique de réassort d'armoires
OPIUM	Outil de prescription informatisée de l'unité médicale
OSIRIS	Outil de gestion des sorties, inventaires et réapprovisionnement informatisés du stock
PA	Pression artérielle
PAR	Polyarthrite rhumatoïde
PE	Précaution d'emploi
PIH	Prescription initiale hospitalière
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PO	<i>Per os</i>
RAA	Rhumatisme articulaire aigu
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RMO	Références médicales opposables

RPC	Recommandations pour la Pratique clinique
SC	Sous-cutanée
SEP	Sclérose en plaques
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SRAA	Système rénine angiotensine aldostérone
SCOOP	Gestion automatisée des commandes
SFPC	Société française de pharmacie clinique
TA	Tension artérielle
T°C	Température en degré Celsius
TDR	Test de diagnostic rapide
TG	Triglycérides
TOC	Troubles obsessionnels compulsifs
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid Stimulating Hormon
UFR	Unité de formation et de recherche
TVP	Thrombose veineuse profonde
UGD	Ulcère gastro-duodénal
UMAGRIS	Unité médico-administrative de gestion des risques sanitaires
US	Unité de soins
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
VGM	Volume globulaire moyen
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VO	Validation d'ordonnance
VRS	Virus respiratoire syncitial
5 ^{ème} AHU	Cinquième année hospitalo-universitaire



ANNEXES

Annexes A

Outils de validation

Annexe n°1 : Principaux médicaments à marge thérapeutique étroite : fourchettes thérapeutiques (liste non exhaustive)

Médicaments à index thérapeutique étroit			
DC	Spécialités	Concentration plasmatique thérapeutique	Moment du prélèvement sanguin
Acénocoumarol	Sintrom	INR=2 à 3 (Prévention de thrombose et embolies) ou INR= 3 à 4,5 (embolies récurrentes, prothèses valvulaires)	12h après la première prise 24h après la première prise. Tous les 2-3 jours (2 sem.). Tous les mois
Acide valproïque	Dépakine	50-100mg/l	Avant une prise
Almikacine	Amiklin	15-25 mg	0,5 à 1 h après la perfusion
Amitriptyline	Elavil, Laroxyl	120-250µg/l	Avant la dose suivante
Carbamazépine	Tégrétol	4-10 mg/l	Avant la dose suivante
Ciclosporine		200-800 µg/l	Avant la prise le matin
Désipramine	Pertofran	75-160 µg/l	Avant la dose suivante
Dibécacine	Débékacyl	5-12 mg/l	0,5 à 1 h après la perfusion
Digitoxine	Digitaline Nativelle	13-25 µg/l	8-24 h après la prise
Digoxine	Digoxine Nativelle	09-2,2 µg/l	8-24 h après la prise
Disopyramide	Isorhytm, Rhytmotan	2,5 mg/l	Avant la dose suivante
Ethosuximide	Zarontin	40-100 µg/l	Toujours le même
Gentamicine	Gentalline	5-12 mg/l	0,5 à 1 h après la perfusion
Imipramine	Tofranil	150-250 µg/l	Avant la dose suivante
Isoniazide	Rimifon	1-2 mg/l	1 à 2 h après et avant la prise (résidu)
Kanamycine	Kamicyne	15-25 mg/l	0,5 à 1 h après la perfusion
Lidocaïne	Lidocaïne Aguettant	1,5-5 mg/l	2 h après la dose charge
Lithium	Téralithe	0,5-1,2 mmol/l (selon forme galénique et posologie)	12 h après la prise du soir
Nétilmicine	Nétromicine	5-12 mg/l	0,5 à 1 h après la perfusion
Nortriptyline	Motival	50-150 µg/l	Avant la dose suivante
Phénobarbital	Gardéнал	15-40 mg/l	Toujours le même
Phénytoïne	Di-Hydan	10-20 mg/l (adulte, enfant)	Toujours le même
Primidone	Mysoline	5-15 mg/l	Avant la dose suivante
Quinidine	Longacor	2-5 mg/l	Avant la dose suivante
Rifampicine	Rifadine	2-10mg/l	2 à 4 h après ou avant la prise (résidu)
Théophylline	Euphylline	8-20 mg/l	4 h après les formes de libération prolongée per os
Tobramycine	Nebcine	5-12 mg/l	0,5 à 1 h après la perfusion
Vancomycine	Vancocine	20-40 mg/l	0,5 à 1 h après la perfusion

Source : Moniteur des pharmacies N° 2274 du 26/9/98

Annexe n°2 : Principaux signes d'alerte de surdosage pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (liste non exhaustive)

SIGNES D'ALERTE	
Médicaments à marge thérapeutique étroite	Principaux signes de surdosage
Acénocoumarol	Risque hémorragique survenant au bout de 1 à 5 jours (épistaxis, pétéchies...)
Amitriptyline	Troubles cardiovasculaires (hypotension...), Symptômes anticholinergique, état confusionnel, coma
Carbamazépine	Symptômes neuromusculaires: agitation, secousses, tremblements vertiges, mydriase, nystagmus, (au bout de 1 à 3 h), troubles de la conscience (pouvant aller jusqu'au coma profond), convulsions, troubles cardiovasculaires, vomissements) et urinaires (anurie, oligurie...)
Digoxine	Troubles cardiaques, digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), coloration en jaune de la vision, céphalées, vertiges.
Gentamicine	Néphrotoxicité, ototoxicité, (atteinte cochléovestibulaire)
Lithium	Troubles cardiaques, troubles neurologiques (vertiges troubles de la vigilance, hyperréflexie puis coma vigile)
Phénobarbital	Au bout d'une heure: nausées, vomissements céphalées, obnubilation, confusion mentale voire coma avec syndrome neurovégétatif (bradypnée, encombrement trachéobronchique, hypotension artérielle)
Rifampicine	Sueurs, vomissements, coloration rouge des téguments et des urines, foie palpable.
Théophylline	Nausées, vomissements, céphalées, excitation, insomnie, tachycardie, hyperthermie, (avec, chez l'enfant, troubles respiratoires, agitation, logorrhée...)

Source : *Moniteur des pharmacies* N° 2274 du 26/9/98

Annexe n° 3 : Quelques médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (liste non exhaustive)

Exemples	Protéines	Affinité	Nombre sites	Saturation	Interactions
A.V.K. Aspirine (fortes doses) Fibrates ¹ Sulfamides hypoglycémiant ² Antidépresseurs sérotoninergiques purs ³ Inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase Sulfaméthoxazole Tétracyclines	albumine	+	-	possible	potentielles
Bêta-bloquants Antidépresseurs tricycliques	lipoprotéines alpha 1 glyco-protéine acide gamma-globulines	-	+	peu probable	peu probables

(Source : selon N. Calop, 2006)

1 Essentiellement : clofibrate, fénofibrate, gemfibrozil

2 Essentiellement : chlorpropamide, tolbutamide...

3 Citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline etc.

Annexe n°4 : Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (liste non exhaustive)

Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques
<i>Barbituriques</i> <i>(phénobarbital, etc.)</i>	<i>Antihistaminiques H₂</i> <i>(cimétidine > 800 mg / jour)</i>
<i>Antiépileptiques¹</i> <i>(carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone)</i>	<i>Macrolides</i> <i>(érythromycine, clarithromycine, josamycine, etc.)</i>
<i>Anti-infectieux</i> <i>(rifampicine, rifabutine, griséofulvine, éfavirenz, névirapine etc.)</i>	<i>Acide valproïque</i>
	<i>Antifongiques imidazolés</i> <i>(kétoconazole, miconazole, etc.)</i>
<i>Divers</i> <i>(millepertuis, méfloquine...)</i>	<i>Inhibiteurs calciques</i> <i>(bépridil, diltiazem, vérapamil)</i>
	<i>Antiprotéases</i> (amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir etc.)
	Certains I.R.S. (fluoxétine, paroxétine etc.)
	Certaines fluoroquinolones (énoxacine, ciprofloxacine etc.)
	Jus de pamplemousse

¹Sauf acide valproïque

Annexe n°5 : Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs. (liste non exhaustive)

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	- clozapine - théophylline	- énoxacine fluvoxamine	
2C8	- répaglinide - rosiglitazone	- gemfibrozil	
2D6	- flécaïnide, propafénone - métoprolol	- fluoxétine, paroxétine - quinidine - thionidazine	-alcool (en prise chronique) -tabac -millepertuis
3A4	- ergotamine - dihydroergotamine - amiodarone, disopyramide - midazolam, triazolam, zolpidem - cisapride - ifosfamide - ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - alfentanil, fentanyl, méthadone - pimozide - sildénafil, tadalafil, vardénafil - simvastatine, atorvastatine	- jus de pamplemousse - amiodarone - diltiazem, vérapamil - kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole - ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir... - érythromycine, clarithromycine, josamycine	-anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne -anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz névirapine, griséofulvine

Selon le site de l'AFSSaPS : <http://agmed.santé.gouv.fr>

Annexe n°6 : Quelques médicaments hépatotoxiques (liste non exhaustive)

Hépatites cytolytiques	Hépatites cholestatiques	Hépatites mixtes (signes de cytolyse et de cholestase)
Acide valproïque Amitriptyline Carbamazépine Clozapine Diltiazem Doxépine Imipramine Iproniazide Isoniazide Kétoconazole Labétolol Méthylidopa Miansérine Paracétamol Phénobarbital Phénytoïne Tacrine Etc.	Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine Doxépine Macrolides Oestroprogestatifs Stéroïdes Sulfamides hypoglycémiants Etc.	A.I.N.S. Fibrates Vérapamil Valproate Etc.

Source : Calop N., 2006

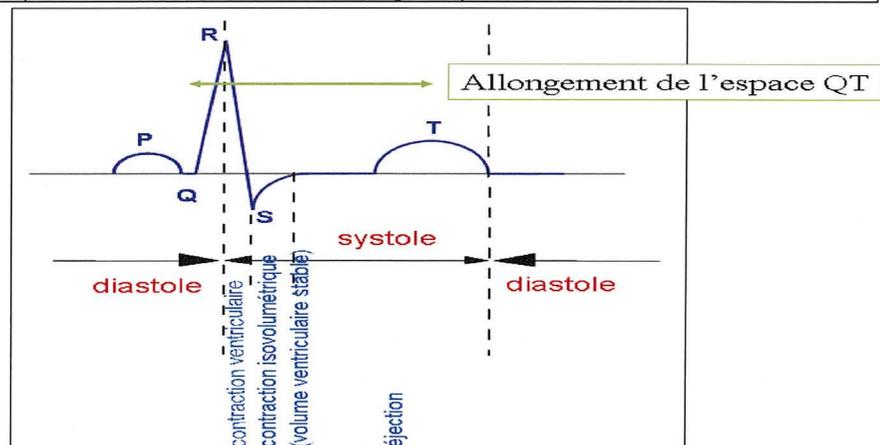
Annexe n°7 : Quelques médicaments néphrotoxiques

Classes thérapeutiques / Principes actifs	Mécanismes et conséquences
A.I.N.S.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition de la synthèse des PG (cyclo-oxygénase) <ul style="list-style-type: none"> • Activation du SRAA4 • Effondrement de la pression capillaire glomérulaire, diminution de la perfusion rénale
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxicité dose-dépendante</i> • Liaison à des récepteurs de l'épithélium tubulaire • Nécrose cellulaire
Produits de contraste iodés	<ul style="list-style-type: none"> • Chez sujets prédisposés (insuffisance rénale sous-jacente, diabétiques, sujets sous diurétiques...) • Variation d'osmolarité intraluminale • Vasoconstriction rénale⁵
Ciclosporine Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction rénale • Hypoperfusion glomérulaire
Diurétiques thiazidiques Diurétiques hyperkaliémiants	Insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie
Agents chimio-thérapeutiques antinéoplasiques (cis platine etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction rénale • Fuite urinaire de Mg
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion = I.E.C.	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la perfusion rénale (effet hypotenseur) • Diminution de la pression capillaire glomérulaire
Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II = A.R.AII	
Métabolite du méthotrexate	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvaise solubilité urinaire • Précipitation → obstruction tubulaire (lithiases)
Indinavir	

Source : Calop N., 2006

Annexe n°8: Quelques médicaments « torsadogènes » (liste non exhaustive)

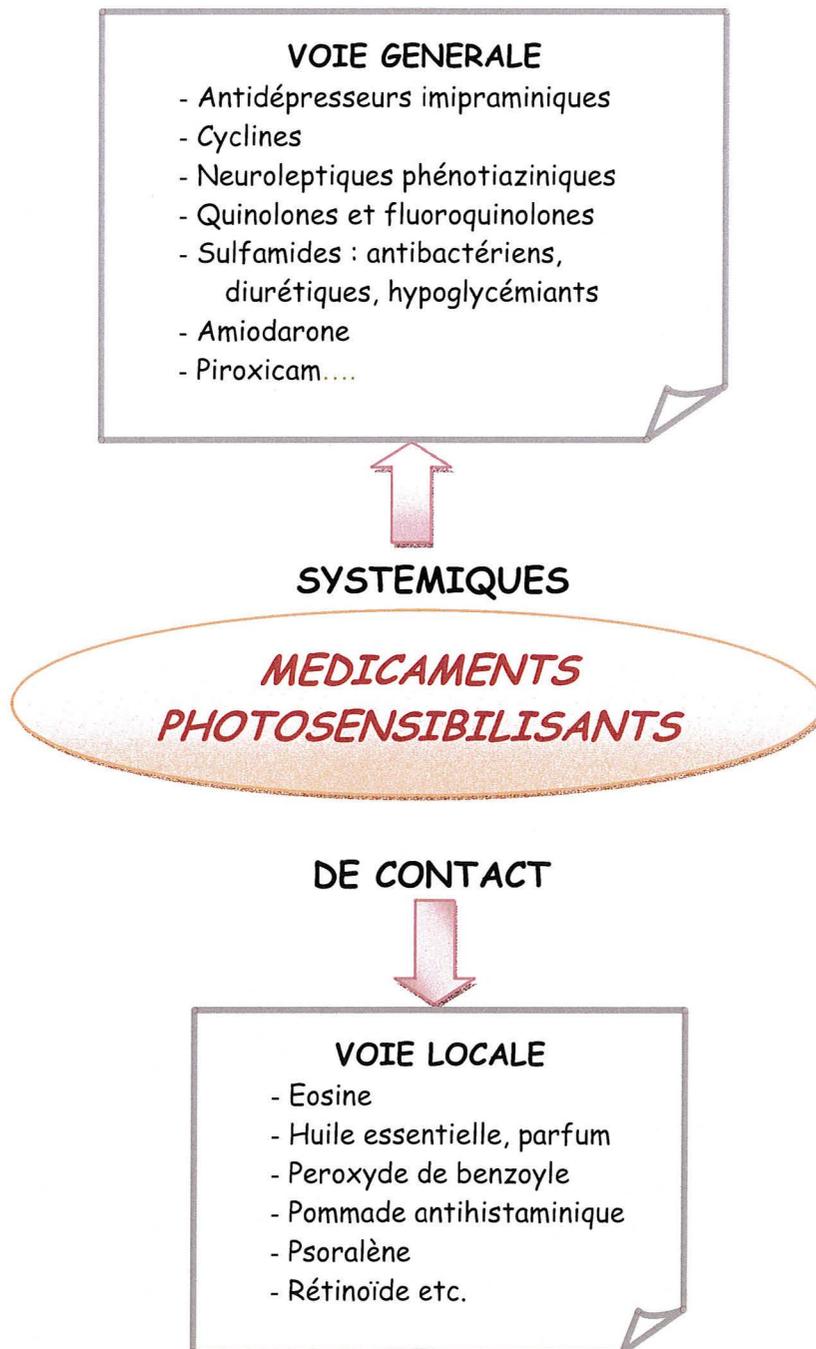
<i>Antiarythmiques</i>	<i>Classe I</i>	<i>quinidine</i> <i>hydroquinidine</i> <i>disopyramide</i>
	<i>Classe III</i>	<i>amiodarone</i> <i>sotalol</i>
<i>Neuroleptiques</i>	<i>amisulpride</i>	
	<i>chlorpromazine</i>	
	<i>cyamémazine</i>	
	<i>dropéridol</i>	
	<i>lévomépromazine</i>	halopéridol
	<i>sulpiride</i>	pimozide
	<i>thioridazine</i>	tiapride
<i>Divers</i>	<i>Cisapride</i>	
	<i>ébastine</i>	
	<i>mizolastine</i>	
		moxifloxacine spiramycine



Selon Calop N., 2006

Annexe n°9 : Quelques médicaments photo-sensibilisants (*liste non exhaustive*)

Par **phototoxicité** ou par **photoallergie** (réaction immunologique de type IV)



(D'après F. Daniel. Le dictionnaire de Dermatologie).

Annexe n° 10 : Principales interactions « contre-indiquées » (liste non exhaustive)

Torsades de pointes		
Amiodarone	β - bloquants	ADD
Amiodarone	Médicaments « torsadogènes »	ADD
Antidépresseurs imipraminiques noradrénergiques	Sultopride	ADD
Antifongiques azolés	Cisapride	INH
Antifongiques azolés	Pimozide	INH
Antiprotéases	Bépridil	INH
Antiprotéases	Mizolastine	INH
Bépridil	Dantrolène (I.V.)	ADD / INH
Cisapride	Médicaments « torsadogènes »	ADD
Clarithromycine	Bépridil	INH
Clarithromycine	Pimozide	INH
Clarithromycine	Mizolastine	INH
Clarithromycine	Bépridil	INH
Clarithromycine (I.V.)	Médicaments « torsadogènes »	ADD / INH
Diltiazem	Dantrolène (I.V.)	ADD / INH
Diltiazem	Sultopride	ADD / INH
Efavirenz	Bépridil	INH
Erythromycine	Bépridil	INH
Erythromycine	Pimozide	INH
Erythromycine	Mizolastine	INH
Erythromycine (I.V.)	Médicaments « torsadogènes »	ADD / INH
Hydroquinidine	Médicaments « torsadogènes »	ADD
Itraconazole	Bépridil	INH
Kétoconazole	Bépridil	INH
Macrolides	Cisapride	INH
Médicaments « torsadogènes »	Bépridil	ADD
Mizolastine	Médicaments « torsadogènes »	ADD
Quinidine	Médicaments « torsadogènes »	ADD
Télithromycine	Mizolastine	INH
Télithromycine	Pimozide	INH
Vérapamil	Dantrolène (I.V.)	ADD / INH
Vérapamil	Sultopride	ADD / INH
Bradycardie		
Métoprolol	Hydroquinidine	ADD
Métoprolol	Quinidine	ADD
Métoprolol	Fluoxétine	ADD
Métoprolol	Paroxétine	ADD
Hypertension artérielle		
Moclobémide	Bupropion	ADD
Moclobémide	Almotriptan	ADD
Moclobémide	Naratriptan	ADD
Moclobémide	Sumatriptan	ADD
Moclobémide	Zolmitriptan	ADD
Toloxatone	Bupropion	ADD
Toloxatone	Almotriptan	ADD
Toloxatone	Naratriptan	ADD
Toloxatone	Sumatriptan	ADD
Toloxatone	Zolmitriptan	ADD
Hypotension artérielle		
Dérivés nitrés	Sildénafil	ADD
Syndrome sérotoninergique		
Dextrométhorphan	Moclobémide	ADD

Dextrométhorphane	Toloxatone	ADD
Péthidine	Moclobémide	ADD
Péthidine	Toloxatone	ADD
Péthidine	Sélégiline	ADD
Tramadol	Moclobémide	ADD
Tramadol	Toloxatone	ADD
Tramadol	Sélégiline	ADD
Hypertension intracrânienne		
Cyclines	Rétinoïdes	ADD
Ergotisme		
Amprénavir	D.H.E.	INH
Amprénavir	Ergotamine	INH
Atazanavir	D.H.E.	INH
Atazanavir	Ergotamine	INH
Efavirenz	D.H.E.	INH
Efavirenz	Ergotamine	INH
Indinavir	D.H.E.	INH
Indinavir	Ergotamine	INH
Lopinavir	D.H.E.	INH
Lopinavir	Ergotamine	INH
Macrolides (<i>sauf spiramycine</i>)	D.H.E.	INH
Macrolides (<i>sauf spiramycine</i>)	Ergotamine	INH
Nelfinavir	D.H.E.	INH
Nelfinavir	Ergotamine	INH
Ritonavir	D.H.E.	INH
Ritonavir	Ergotamine	INH
Triptans	D.H.E.	INH
Triptans	Ergotamine	INH
Triptans	Méthysergide	INH
Risque hémorragique		
Acide acétylsalicylique (> 3 g / j)	Anticoagulants oraux A.V.K.	ADD / DEP
A.I.N.S. pyrazolés	Anticoagulants oraux A.V.K.	ADD / DEP
Miconazole (<i>v.o. et gel buccal</i>)	Anticoagulants oraux A.V.K.	INH
Rhabdomyolyse		
Amprénavir	Atorvastatine	INH
Amprénavir	Simvastatine	INH
Indinavir	Atorvastatine	INH
Indinavir	Simvastatine	INH
Itraconazole	Atorvastatine	INH
Itraconazole	Simvastatine	INH
Kétoconazole	Atorvastatine	INH
Kétoconazole	Simvastatine	INH
Nelfinavir	Atorvastatine	INH
Nelfinavir	Simvastatine	INH
Ritonavir	Atorvastatine	INH
Ritonavir	Simvastatine	INH
Saquinavir	Atorvastatine	INH
Saquinavir	Simvastatine	INH
Télithromycine	Atorvastatine	INH
Télithromycine	Simvastatine	INH
Risque de sous-dosage (échec thérapeutique)		
Carbamazépine	Saquinavir	IND
Dopaminergiques antiparkinsoniens (<i>sauf lévodopa</i>)	Neuroleptiques antiémétiques	PH
Fosphénytoïne	Saquinavir	IND
Fosphénytoïne	Cytotoxiques	IND
Méfloquine	Acide valproïque, valpromide	IND
Millepertuis	Ciclosporine	IND

Millepertuis	Anticoagulants oraux A.V.K.	IND
Millepertuis	Antirétroviraux	IND
Millepertuis	Contraceptifs oraux	IND
Phénobarbital	Saquinavir	IND
Phénytoïne	Saquinavir	IND
Phénytoïne	Cytotoxiques	IND
Primidone	Saquinavir	IND
Réserpine	Lévodopa	PH
Rifabutine	Saquinavir	IND
Rifampicine	Antiprotéases (amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfenavir, ritonavir, saquinavir)	IND
Risque de surdosage (toxicité)		
Calcium (I.V.)	Digitaliques	PD
Cimétidine	Carvédilol	INH
Itraconazole	Midazolam	INH
Itraconazole	Triazolam	INH
Kétoconazole	Midazolam	INH
Kétoconazole	Triazolam	INH
Kétoconazole	Névirapine	INH
Kétoconazole	Tacrolimus	INH
Miconazole (<i>V.O. et gel buccal</i>)	Sulfamides hypoglycémiants	INH
Potassium (<i>sauf si hypokaliémie</i>)	Diurétiques hyperkaliémants (amiloride, spironolactone, triamterène, <i>seuls ou associés</i>)	ADD
Divers		
Floctafénine	β-bloquants	PD

Avertissement

Les interactions « contre-indiquées » de cette synthèse sont présentées par sphères, en fonction des conséquences cliniques éventuellement susceptibles de survenir.

Ce travail n'est pas exhaustif mais se positionne comme un outil concret, adapté à la pratique officinale et destiné à stimuler la vigilance du pharmacien. Ne sont donc pas intégrés certains principes actifs à usage hospitalier uniquement, ou encore très peu prescrits (tel que l'iproniazide, I.M.A.O. non sélectif).

Dans la troisième colonne des tableaux récapitulatifs apparaît un code correspondant au mécanisme pharmacologique de l'interaction :

- INH = interaction pharmacocinétique au niveau de la phase de métabolisation, par inhibition enzymatique (exercée par le principe actif de la colonne 1 vis-à-vis de celui de la colonne 2) ;
- IND = interaction pharmacocinétique au niveau de la phase de métabolisation, par induction enzymatique (exercée par le principe actif de la colonne 1 vis-à-vis de celui de la colonne 2) ;
- DEP = interaction pharmacocinétique au niveau de distribution par déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques ;
- ADD = interaction pharmacodynamique indirecte par addition d'effets ;
- PDI = interaction pharmacodynamique indirecte (autres que par addition d'effet) ;
- PDD = interaction pharmacodynamique directe (compétition sur le même récepteur).

Source : Calop N., 2006

Annexe n°11 : Guide d'interrogation du patient hospitalisé selon J.Calop

Guide d'interrogation du patient hospitalisé selon J.Calop

L'hospitalisation ou la ré-hospitalisation peut elle être expliquée par :

- Une complication de la pathologie (1)
- Un Mauvais diagnostic de départ (concerne le médecin) conduisant à l'échec thérapeutique.
- Aucune information sur le traitement donnée ni par le médecin ni par le pharmacien.
- Une Mauvaise observance du traitement

➤ **Facteurs liés à la compréhension du traitement médicamenteux**

- Objectifs du traitement mal compris
 - niveau de langage non adapté
 - compréhension de la langue
 - patient malentendant, sourd
 - Confusion dans les médicaments
 - Indifférence totale au traitement
 - Autres

➤ **Facteurs liés aux effets du traitement médicamenteux**

- Effets bénéfique(s) non perçu(s) par le patient
- Effets bénéfiques perçus très tôt (arrêt du traitement (ex : antibiotiques))
- Effets indésirables ressentis > aux effets bénéfiques ressentis
- Effet(s) indésirable(s) non supporté(s) par le patient (mal informé)
- Pathologie sans symptômes apparents (ex : HTA)
- Effets indésirables mal gérés
 - plan de prises non construit (heures d'administration),
 - médicaments à MTE pas de dosages, ni de suivi
 - manque d'information sur l'aspect évitable ou non,
 - automédication ajoutée,
 - interactions médicamenteuses non détectées ...
 - redondance pharmacologique
 - pas d'adaptation posologique (MMTE)
 - pas de suivi biologique

➤ **Facteurs liés au patient**

- Syndrome de glissement (personne âgée)
- Patient psychiatrique, déficient mental, Alzheimer, alcoolique
- Handicap physique
- Niveau socio culturel

➤ **Facteurs liés à l'environnement et au mode de vie du patient**

- Environnement familial déficient (vit seul)
- Mauvais conseils de l'entourage (influence)
- Problème économique (avance des frais)
- Éloignement domicile - pharmacie

Éloignement domicile - cabinet médical

Exercice professionnel ne favorise pas l'observance (déplacements nombreux...)

➤ **Facteurs liés aux médicaments**

Formes galéniques prescrites non adaptées (gouttes et personnes âgées, inhalateurs)

Nombre de prises quotidiennes de médicaments trop importantes.

Contrainte liée à des injections de médicaments

Automédication surajoutée

Prise d'alcool concomitante et normalement déconseillée.

Régime alimentaire prescrit non suivi (apport de glucose, régime hypocalorique, apport de NaCl, gluten...)

Conclusion synthétique en dix lignes à introduire dans l'observation pharmaceutique (dossier patient) :

Diagnostic principal :

Pathologie(s) associée(s) :

Etats et Antécédent(s) pathologiques

Insuffisant respiratoire oui non

Insuffisant rénal oui non

Créatininémie

Clairance de la créatinine

Insuffisant hépatique oui non

Insuffisant cardiaque oui non

Angor et/ou antécédents oui non

Colopathies et/ou antécédents oui non

Ulcère ou antécédents oui non

Dépression et/ou antécédents oui non

Diabète et/ou antécédents oui non

Hypothyroïdie et/ou antécédents oui non

Hyperthyroïdie et/ou antécédents oui non

Les médicaments prescrits

(famille thérapeutiques des médicaments)

....

Les contre indications (physiopathologiques)

....

Annexe n° 12 : Les cinq catégories de médicaments soumis à prescription restreinte

Catégorie	Critères de classement	Prescription	Dispensation
Réservés à l'usage hospitalier (RH)	Contraintes techniques d'utilisation. Sécurité d'utilisation avec nécessité d'hospitalisation	Médecin hospitalier dans un établissement de santé (public ou privé)	Réservée aux PUI Rétrocession exclue
Prescription Hospitalière : (PH)	Nécessité d'effectuer dans des établissements ayant des moyens adaptés de diagnostic et le suivi des maladies traitées Caractéristiques pharmacologiques degré d'innovation...	Médecin hospitalier dans un établissement de santé public ou privé ⁽¹⁾	Officine de ville ou rétrocession par PUI si le médicaments inscrits sur la liste de rétrocession Double circuit ville-hôpital possible.
Prescription initiale Hospitalière : (PIH)	Nécessité d'effectuer le diagnostic dans des établissements disposants de moyens adaptés	Prescription initiale (PI) ::médecin hospitalier (l'AMM peut fixer un délai de validité) Renouvellement : Tout médecin, ordonnance identique sauf pour les posologies et la durée de traitement si nécessaire	Officine ville ou rétrocession par PUI si le médicaments inscrits sur la liste de rétrocession Double circuit ville-hôpital possible.
Prescription réservée à certains médecins Spécialistes (PRS)	Spécificité de la pathologie Caractéristiques pharmacologiques degré d'innovation	PRS pour toute prescription (désignés dans l'AMM) PRS que pour la PI (l'AMM peut fixer un délai de validité) Renouvellement : Tout médecin, ordonnance identique sauf pour les posologies et la durée de traitement si nécessaire	ville ou rétrocession par PUI si le médicaments inscrits sur la liste de rétrocession Double circuit ville-hôpital possible.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SP)	Gravité des EI (prescription subordonnée à la réalisation d'exams périodiques).	Si la seule condition de prescription restreinte : prescription par tout médecin, dispensation en officine de ville, rétrocession ou double circuit S'il y a cumul avec les catégories RH, PH, PIH ou PRS : suit les conditions de prescription, de dispensation et d'administration de la catégorie correspondante.	

Selon le CNOP, 2006

⁽¹⁾ Prescription pouvant être pour certains médicaments réservés à certains spécialistes

Il est à noter qu'un médicament peut faire partie de plusieurs de ces 5 catégories.

Les médicaments à double circuit sont délivrés à la fois dans une PUI et dans une pharmacie de ville (circulaire n°97-166 du 4 mars 1997 et n° 2002-590 du 5 décembre 2002 du CSP) afin de faciliter la prise en charge des patients (cas des médicaments antirétroviraux).

Annexe n°13a : Fiche de recueil des interventions pharmaceutiques (recto)

Numéro d'identification : __ / __ / __	Date de l'intervention : __ / __ / __
UF (service) : _____ (.....)	
Personne effectuant le recueil :	

Numéro d'hospitalisation du patient : 0 4 0 0 0.....	
Nom (initiales) : __ / __ / __	Prénom (initiales) : __ / __
Date de naissance : __ / __ / 19__	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Motif d'hospitalisation :	

Prescripteur : <input type="checkbox"/> PH	<input type="checkbox"/> Chef de clinique/Attaché	<input type="checkbox"/> Interne
--	---	----------------------------------

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE	
1- Problème médicament (1 seul choix) : 1 <input type="checkbox"/> Non conformité aux référentiels / contre-indication 2 <input type="checkbox"/> Indication non traitée 3 <input type="checkbox"/> Sous-dosage 4 <input type="checkbox"/> Surdosage 5 <input type="checkbox"/> Médicament non indiqué 6 <input type="checkbox"/> Interaction (NB : recueil 2 ^{ème} médicament) 61 <input type="radio"/> A prendre en compte 62 <input type="radio"/> Précaution d'emploi 63 <input type="radio"/> Association déconseillée 64 <input type="radio"/> Association contre-indiquée 65 <input type="radio"/> Publiée (= hors VIDAL®) 7 <input type="checkbox"/> Effet indésirable 8 <input type="checkbox"/> Voie/administration inappropriée 9 <input type="checkbox"/> Traitement non reçu 10 <input type="checkbox"/> Monitoring à suivre	2- Intervention (1 seul choix) : 1 <input type="checkbox"/> Ajout (prescription nouvelle) 2 <input type="checkbox"/> Arrêt 3 <input type="checkbox"/> Substitution/Echange 4 <input type="checkbox"/> Choix de la voie d'administration 5 <input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique 6 <input type="checkbox"/> Optimisation modalités d'administration 7 <input type="checkbox"/> Adaptation posologique
3- Médicament (nom de spécialité) :	
2 ^{ème} Médicament (en cas d'interaction médicamenteuse) :	
4- Mode de transmission : <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> oral + informatique <input type="checkbox"/> informatique	
Transmission au cours de la visite médicale : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
5- Devenir de l'intervention : <input type="checkbox"/> Acceptée <input type="checkbox"/> Non acceptée <input type="checkbox"/> Non renseignée	
Si acceptée, délai : <input type="checkbox"/> <1h <input type="checkbox"/> 1h< <24h <input type="checkbox"/> 1j< <7j <input type="checkbox"/> >7j	

Annexe n°13b : Fiche de recueil des interventions pharmaceutiques (verso)

<p>DETAILS ⇒ S'il y a lieu, préciser : Dosage, posologie, rythme d'administration des médicaments ; Eléments pertinents en relation avec le problème dépisté ; Constantes biologiques perturbées ou concentration d'un médicament dans liquides biologiques (+ normales du laboratoires) ; Décrire précisément l'intervention pharmaceutique.</p>
<p>Contexte :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>Problème :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>Recommandation :</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

Annexe n°14 : Fiche d'utilisation de la grille de cotation des problèmes médicamenteux

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

Annexe n°15 : Fiche d'utilisation de la grille de cotation des recommandations pharmaceutiques

Tableau 2 : description des recommandations pharmaceutiques

Un seul choix possible sur la fiche

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

Annexe n°16 : Méthode de Dupin Spriet (Lille), version du Moniteur.

VALIDATION D'UNE ORDONNANCE

Accueillir le patient

<p>Patient inconnu Pour vous ? Médicament : autre traitement ?</p>	<p>Renouvellement Problème ?</p>
---	---



Lire rapidement (forme)

<p>Prescripteur Patient Médicament Mentions particulières</p>	
---	---

Analyser (risques)

<p>1^{re} fois</p> <p>Médicament</p> <p>Patient</p> <p>Posologie</p> <p>Modalités d'emploi (Substitution)</p>	<p>Renouvellement</p> <p>Modification de l'ordonnance</p> <p>Objectif thérapeutique</p> <p>Observance</p> <p>Mesure de l'efficacité (Substitution)</p>
--	---



Commenter le bon usage

<p>Plan de prise (+ démonstration)</p> <p>Mesures d'hygiène de vie</p> <p>Mention clé répétée</p> <p>Patient : questions ? (Prévention : éducation du patient)</p>	
--	---

Références

1. Belon J.-P. « Conseils à l'officine ». 4^e édition, 2000.
2. Bugnon O., Gremaud I. « Qualité et développement. L'ordonnance du mois ». *Journal suisse de pharmacie* 1998 ; 7 ; 259-60.
3. Calop J. « Algorithme de validation de l'ordonnance ». Août 1998.

*TDS - Pharmacie clinique - Dépôt SGDI. N. Azouar Labo NTAE. Faculté de pharmacie, Lille 03/2001. Ordre des pharmaciens du Nord-Pas-de-Calais.
http://pharmacie.univ-lille2.fr/qualite_officine.html
Dessins Franck L'hermitte*

Annexe n°17 : Une application de la méthode retenue : ordonnance d'une patiente épileptique sous anticoagulant

CAS CLINIQUE

Mme P., 35 ans, 62 kg, souffre d'une épilepsie partielle multifocale évoluant depuis 20 ans suite à un traumatisme crânien. En dépit de nombreux traitements, les crises sont fréquentes, avec chutes traumatisantes conduisant à des hospitalisations répétées.

Mme P. a présenté, au cours d'aliments prolongés, des épisodes de phlébite traités par antivitamines K (AVK).

Le traitement suivi (Gardéna®l®, Di-Hydan®, Tégrétol®, Coumadine®) était bien supporté.

Il y a 2 mois, lors d'une consultation, Mme P. se plaint de vertiges avec nausées, fatigue et décrit une diplopie.

Les taux plasmatiques des antiépileptiques et le bilan biologique sont normaux. La numération formule sanguine révèle une anémie macrocytaire.

Suspectant des effets indésirables du Tégrétol®, le neurologue a décidé de remplacer celui-ci par Trileptal®, de façon progressive sur 2 mois.

Le traitement actuel de Mme P. est le suivant.

ORDONNANCE ET OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

- **Gardéna®l 100 mg** : 1 comprimé le soir.
- **Di-Hydan® 100 mg** : 1 comprimé le matin, 1 comprimé et demi le soir.
- **Trileptal® 600 mg** : 1 comprimé et demi matin et soir.
- **Coumadine® 2 mg** : 3 comprimés le soir.
- **Speciafoldine® 5 mg** : 1 comprimé matin et soir.

Traitement pour 1 mois.

Faire pratiquer un contrôle hebdomadaire de l'INR et une numération sanguine dans un mois.

Cette ordonnance a plusieurs objectifs thérapeutiques :

- le traitement d'une épilepsie par la trithérapie Gardéna®l®, Di-Hydan®, Trileptal® ;
- la prévention de thromboses veineuses profondes par Coumadine® ;
- le traitement d'une anémie macrocytaire par Speciafoldine®.

ADEQUATION DU CHOIX THERAPEUTIQUE

- **Gardéna®l 100 mg** (phénobarbital)

- Barbiturique antiépileptique ayant des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.
- Indiqué en monothérapie ou en association à d'autres antiépileptiques dans le traitement des épilepsies généralisées et des épilepsies partielles.
- Chez l'adulte, la posologie est de 2 à 3 mg/kg/jour en une seule prise au coucher.

- **Di-Hydan® 100 mg** (phénytoïne)

- Anticonvulsivant stabilisant de membrane, qui diminue l'automatisme des décharges sans altérer la vitesse de conduction de l'influx nerveux. De plus, il raccourcit les périodes réfractaires.
 - Indiqué seul ou associé à un autre anti-épileptique dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans celui des épilepsies généralisées (crises tonico-cloniques).
 - La posologie est fonction de la tolérance propre du patient, des effets observés ainsi que des taux sanguins. Chez l'adulte, elle est de 2 à 6 mg/kg/jour en 1 ou 2 prises, mais sa marge thérapeutique est très étroite.
- La phénytoïne a une forte affinité pour les protéines plasmatiques (fixée à 93 %).

• **Trileptal® 600 mg** (oxcarbazépine)

- Antiépileptique dont l'action est liée à son métabolite actif (DMH) qui bloque les canaux sodiques voltage-dépendants, stabilisant les membranes neuronales hyperexcitées, ce qui permet d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques.

- Indiqué seul ou associé à d'autres antiépileptiques chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

- La posologie doit débuter par une dose de 600 mg par jour (8-10 mg/kg/jour) répartie en 2 prises, augmentée si nécessaire par paliers de 600 mg au maximum toutes les semaines.

• **Coumadine® 2 mg** (warfarine)

- Anticoagulant oral qui inhibe la synthèse hépatique des formes actives des facteurs de coagulation (II, VII, IX, X) par compétition avec la vitamine K (AVK). Elle induit une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures, et son action anticoagulante peut persister 4 jours après arrêt du traitement.

- Indiquée en prévention de la maladie thromboembolique et s'administre en traitement de longue durée en cas de récurrences de thromboses veineuses.

- En raison d'une sensibilité variable, la posologie est strictement individuelle, adaptée périodiquement en fonction des résultats de l'INR.

Elle a une forte affinité pour les protéines plasmatiques (fixée à 97-99 %).

• **Speciafoldine® 5 mg** (acide folique)

- C'est la vitamine B9, indispensable à la maturation des hématies.

- Indiquée notamment dans les anémies macrocytaires par carence en acide folique qui peuvent être induites par la prise de Di-Hydan® et diminue l'hypertrophie gingivale provoquée par la phénytoïne.

- La posologie journalière est comprise entre 1 et 3 comprimés soit 5 à 15 mg.

ANALYSE DE L'ORDONNANCE : LES POINTS CRITIQUES

■ Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication physiopathologique à la prise de ce traitement.

■ Posologies

Toutes les posologies de l'ordonnance sont correctes.

■ Médicaments à marge thérapeutique étroite

Cette prescription comporte :

– des MMTE : Gardéнал®, Di-Hydan®, Coumadine® ;

– des inducteurs enzymatiques : Gardéнал®, Di-Hydan®, Trileptal® ;

– deux médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques (Coumadine®, Di-Hydan®), entraînant un risque de surdosage par augmentation de la fraction libre active de l'un d'entre eux.

Trileptal® est inhibiteur ou inducteur enzymatique suivant les molécules associées.

■ Interactions médicamenteuses : détection et gestion

Trois interactions sont à prendre en compte pour l'adaptation des posologies.

Gardéнал®/Di-Hydan®/Trileptal®

L'association Gardéнал®-Di-Hydan®, fréquemment prescrite, entraîne une induction enzymatique réciproque entre les deux produits et une diminution de leurs taux sériques respectifs.

Pour le Trileptal®, l'effet inducteur du phénobarbital et de la phénytoïne peut limiter la biodisponibilité du DMH nécessitant d'augmenter les doses d'oxcarbazépine, ce qui en retour modifie les taux sanguins du phénobarbital et de la phénytoïne.

Gardéнал® et Di-Hydan®/Coumadine®

La warfarine est un "médicament à marge biologique étroite", les deux antiépileptiques provoquent, après une dizaine de jours, une diminution de l'effet de l'AVK par accélération de son catabolisme hépatique. La surveillance biologique (INR) doit être fréquente à l'instauration du traitement par AVK, pendant et à l'arrêt d'un ou des inducteurs enzymatiques afin de réajuster la dose si nécessaire.

Gardéнал® et Di-Hydan®/Speciafoldine®

L'administration d'acide folique entraîne une augmentation du métabolisme de ces deux antiépileptiques ayant pour conséquence une diminution de leur concentration plasmatique. Cette association déconseillée est gérée en pratique par une surveillance clinique et un contrôle des concentrations plasmatiques des anti-convulsivants en vue d'une adaptation posologique du phénobarbital et de la phénitoïne pendant la supplémentation en folates et après son arrêt.

OPINION PHARMACEUTIQUE

■ Contexte

La crise d'épilepsie est une manifestation clinique paroxystique liée à une décharge anarchique et hypersynchrone d'une population de neurones du cortex cérébral accompagnée ou non d'une perte de connaissance. Elle peut se présenter sous forme de crises motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques (absences, myoclonies, crises généralisées, crises partielles complexes temporales).

L'épilepsie (au sens large) est définie par la répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées.

Une crise épileptique unique ou sa répétition dans le cadre d'une maladie neurologique aiguë ne constituent pas une épilepsie : il s'agit de crises " accidentelles " accompagnant un dysfonctionnement transitoire du système nerveux central.

La survenue d'une crise est liée à un déséquilibre complexe de l'activité électrique cérébrale. Chaque neurone possède une activité électrique correspondant à des modifications du potentiel de membrane, déterminé par des mouvements d'ions (calcium, sodium, chlorure, potassium...) à travers des canaux ioniques spécifiques.

L'ouverture de ces canaux est modulée par l'action de neurotransmetteurs :

- le GABA qui interagit sur les canaux chlorure et potassium ;
- le glutamate qui module les canaux calcium et magnésium.

■ Avant la mise en place du traitement

Pour Mme P. le diagnostic d'épilepsie partielle multifocale est posé depuis longtemps, c'est un changement de traitement suite à l'intolérance au Tégrétol®.

■ Mise en place et suivi du traitement

La patiente a déjà été informée sur la nature de sa maladie, des effets indésirables possibles de la trithérapie anticonvulsivante et des contraintes supplémentaires avec la prise d'AVK. Pour Mme P. Tégrétol® est remplacé par Trileptal® sur 2 mois.

- Le contrôle biologique

- L'introduction du Trileptal® demande un contrôle de l'ionogramme (risque d'hyponatrémie). En cas d'hyponatrémie inférieure à 125 mmol/L, le traitement sera arrêté progressivement (risque de céphalées, obnubilation, coma...).

- La prescription de Coumadine® nécessite une surveillance par la mesure de l'INR, la zone thérapeutique recherchée se situant entre 2 et 3. Les deux présentations de Coumadine® (2 mg et 5 mg) facilitent l'adaptation posologique chez cette patiente dont on modifie souvent le traitement (présence d'inducteurs enzymatiques). Un contrôle est à

pratiquer toutes les 48 à 96 heures jusqu'à stabilité de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal de 1 mois.

Il est indispensable de vérifier toute co-prescription et de contrôler l'INR 3-4 jours après toute modification, mise en route ou arrêt d'un traitement associé.

• La surveillance des taux sanguins des antiépileptiques de première génération est obligatoire. Ce suivi permet de différencier la résistance au traitement d'une non-observance, d'éviter le surdosage (risque d'ataxie, troubles psychiques, hypotension...), de réduire la somnolence, la léthargie et la fatigabilité rencontrées avec les antiépileptiques. Les dosages de Gardéнал® et Di-Hydan® doivent être répétés tous les mois pendant deux mois puis de façon plus espacée. Le rythme des dosages est adapté en fonction de la clinique.

– **Gardéнал®** : le dosage se fait le matin à jeun, les taux plasmatiques thérapeutiques se situent entre 10 et 30 mg/ml ;

– **Di-Hydan®** : les taux plasmatiques thérapeutiques se situent entre 5 et 15 mg/ml. Une surveillance régulière des fonctions hépatiques est nécessaire (risque d'hépatite cholestatique).

- Les examens cliniques

Une épilepsie aussi sévère demande un suivi clinique tous les 2 mois. L'EEG est à renouveler seulement s'il y a aggravation.

PLAN DE PRISE CONSEILLE

	8 heures	19 heures	22 heures
Gardéнал® 100 mg			1 comprimé
Di-Hydan® 100 mg	1 comprimé	1 1/2 comprimé	
Trileptal® 600 mg	1 1/2 comprimé	1 1/2 comprimé	
Coumadine® 2 mg		3 comprimés	
Speciafoldine® 5 mg	1 comprimé	1 comprimé	

◦ **Gardéнал® 100 mg** : prise au coucher car il peut provoquer une somnolence.

• **Di-Hydan® 100 mg** : prise conseillée durant les repas pour une meilleure efficacité et une tolérance digestive améliorée.

• **Trileptal® 600 mg et Speciafoldine® 5 mg** : moment de prise indifférent.

• **Coumadine® 2 mg** : prise pendant ou en dehors des repas mais toujours au même moment afin de maintenir un effet constant ; éviter les aliments riches en vitamine K (asperge, brocoli, chou, chou-fleur, épinards...).

CONSEILS PROPOSES A LA PATIENTE

■ S'assurer de la bonne observance du traitement

- Rappeler les posologies prescrites
- Conseiller à la patiente de prévoir une avance de traitement (un mois par exemple) en raison des ruptures de stock parfois chez le grossiste.
- Contacter le médecin en cas d'apparition d'effets indésirables (éruption, rash cutané, prurit...) ou autre symptôme inhabituel : nausées, vomissements, hypertrophie gingivale (due à la phénytoïne), douleur thoracique, dyspnée, crachat sanglant, pouvant nécessiter un contrôle médical immédiat (penser à une embolie pulmonaire).
- Respecter le calendrier des examens biologiques prescrits.

- La patiente doit signaler la prise de ce traitement en cas de consultation chez un autre praticien.
- Éviter toute automédication, notamment AINS et salicylés qui augmentent la fraction libre de phénytoïne et d'AVK. La prise de millepertuis (inducteur enzymatique) est contre-indiquée (Gardéna®).

Les traitements antiépileptiques génèrent de très nombreuses interactions médicamenteuses dues à leur effet inducteur ou inhibiteur enzymatique. De plus, toute introduction d'un nouveau médicament peut perturber l'équilibre plasmatique des antiépileptiques dont la marge thérapeutique est étroite.

- Ne jamais suspendre brutalement le traitement sans avis médical. Le risque est vital : apparition de crises ou d'états de mal.

■ Savoir détecter les signes de surdosage en AVK

- Saignements de nez.
- Saignements des gencives lors du brossage des dents.
- Hématomes fréquents.
- Saignement qui ne s'arrête pas ou règles anormalement abondantes.
- Sang dans les urines ou dans les selles.

Signes pouvant évoquer un saignement interne :

- Fatigue et /ou pâleur inhabituelles.
- Mal de tête ne cédant pas au traitement.
- Malaise inexplicé.

Un carnet d'information et de suivi de traitement par AVK contribuant à l'éducation de la patiente peut lui être remis par le médecin ou le pharmacien. Ce carnet est obtenu auprès du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM) ou de la Fédération Française de Cardiologie (FFC).

■ Connaître les facteurs susceptibles de diminuer le nombre de crises

- Activité sportive modérée, pas de sports à risque (alpinisme, plongée...) ou violents (risque hémorragique lors de traumatisme).
- Horaires réguliers : la privation de sommeil est un facteur favorisant les crises, conserver des heures de coucher et de réveil régulières.
- Éviter l'alcool et les médicaments en contenant : majoration des effets sédatifs des barbituriques et facteur négatif sur le déclenchement des crises.

■ Porter sur soi une carte mentionnant l'épilepsie

- Avec le traitement en cours et les coordonnées du médecin à joindre en cas d'urgence, ainsi que quelques conseils pratiques sur la conduite à tenir en cas de crise (disponible dans les différentes associations).

■ Prise en charge médico-sociale spécifique

Facteur d'isolement social et de handicap, l'épilepsie nécessite une prise charge globale qui exige une continuité dans les soins.

■ Choisir une contraception adaptée

- Les contraceptifs oraux ont une activité diminuée par l'effet inducteur enzymatique exercé par le phénobarbital.
- Choisir de préférence une contraception mécanique ou un dispositif intra-utérin

ORDONNANCE PIEGE

LE CAS

Depuis 2 ans, M. G., 61 ans, 79 kg, souffre d'une épilepsie partielle pharmacosensible consécutive à un traumatisme crânien (accident de voiture). Il consulte le médecin généraliste pour une douleur de dos. Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle traitée par la prise quotidienne de 1 comprimé de Fludex®.

L'ORDONNANCE

- **Tégrétol® LP 200** : 1 comprimé matin et soir.
 - **Fludex® 1,5 mg** : 1 comprimé le matin.
 - **Dextropropoxyphène/Paracétamol Arrow 30 mg/400 mg** : 2 gélules en cas de douleurs avec un maximum de 6 gélules par jour avec respect d'un intervalle de 4 heures entre les prises.
- QSP 1 mois à renouveler 2 fois.

LA REPONSE

Non. Cette ordonnance ne doit pas être délivrée en l'état.

En effet, l'association carbamazépine/dextropropoxyphène est déconseillée. Il y a augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine (MMTE) pouvant mener à des signes de surdosage (tremblements, mydriase, tachycardie, hypotension...) par inhibition de son métabolisme hépatique par le dextropropoxyphène.

La prise à dose variable de dextropropoxyphène est susceptible d'entraîner des variations de taux plasmatiques de la carbamazépine. La prise d'un autre antalgique est préférable.

Le pharmacien doit appeler le prescripteur et lui proposer un autre antalgique tel que le paracétamol simple ou un myorelaxant comme le thiocolchicoside.

Annexes B

Législation et réglementation (extraits)

LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite « loi Kouchner » :

[...]

TITRE II
DEMOCRATIE SANITAIRE

Chapitre Ier
Droits de la personne
Article 3

Dans le titre Ier du livre Ier de la première partie du code de la santé publique, il est inséré un chapitre préliminaire ainsi rédigé :

« Chapitre préliminaire
« Droits de la personne

« Art. L. 1110-1. - Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en œuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne. Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible. [...]

Article 5

Avant le dernier alinéa de l'article L. 6111-1 du code de la santé publique, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Ils mènent, en leur sein, une réflexion sur les questions éthiques posées par l'accueil et la prise en charge médicale. » [...]

Article 11

Le chapitre Ier du titre Ier du livre Ier de la première partie du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Chapitre Ier
« Information des usagers du système de santé
et expression de leur volonté

« Art. L. 1111-1. - Les droits reconnus aux usagers s'accompagnent des responsabilités de nature à garantir la pérennité du système de santé et des principes sur lesquels il repose.

« Art. L. 1111-2. - Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

« Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.

« Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel.

Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990 (OBRA '90)

The U.S. Congress enacted the Omnibus Budget Reconciliation Act of 1990 (OBRA '90) on November 5, 1990. This legislation contains thirteen titles addressing a variety of areas. Many provisions included in Section 4401 of OBRA '90 however, directly affect Medicaid pharmacy programs and Medicaid pharmacy providers. In short, the framers of OBRA '90 are counting on the strength of Drug Use Review (DUR) to ensure quality care and reduce medical costs within State Medicaid programs.

While state Medicaid agencies will set up the programs mandated by OBRA '90, pharmacy providers are responsible for performing many required provisions. OBRA '90 requirements, in support of state Medicaid recipients, make pharmacists responsible for the following, effective January 1, 1993:

- Prospective Drug Use Review (ProDUR)

- Patient Counseling
- Maintaining Proper Patient Records

Prospective Drug Utilization Review

OBRA '90's ProDUR language requires state Medicaid provider pharmacists to review Medicaid recipients' entire drug profile before filling their prescription(s). OBRA '90 requires evaluation of the following drug therapy problems: therapeutic duplication; drug-disease contraindications; drug-drug interactions (including serious interactions with non-prescription or Over the Counter drugs), incorrect drug dosage or duration of drug treatment, drug-allergy interactions, and evidence of clinical abuse/misuse.

To comply with OBRA '90's ProDUR requirements, state Medicaid agencies must adapt criteria and standards (to detect these conditions) from the following sources: American Hospital Formulary Service Drug Information, the United States Pharmacopeia-Dispensing Information, the American Medical Association Drug Evaluations, and other peer-reviewed medical literature.

Patient Counseling Standards

OBRA '90 also requires states to establish standards governing patient counseling. In particular, dispensing pharmacists must offer to discuss the unique drug therapy regimen of each Medicaid recipient when filling prescriptions for them.

Such discussions must include matters that are significant, (in the professional judgment of the pharmacist) which include, but are not limited to, the following: name and description of the medication, route of administration, dose, dosage form, and duration of drug therapy. OBRA '90 also mandates pharmacists discuss special directions and precautions for preparation of drugs, administration and use by the patient; common severe side effects or adverse effects or interactions and therapeutic contraindications that may be encountered (including their avoidance and the action required if they occur); techniques for selfmonitoring drug therapy; proper storage; refill information; and appropriate action in case of a missed dose.

Maintenance of Patient Records

Under OBRA '90 Medicaid pharmacy providers also must make reasonable efforts to obtain, record, and maintain at least the following Medicaid patient information: name, address, telephone number; age and gender, individual history (where significant); including disease state or states, known allergies and/or drug reactions, and a comprehensive list of medications and relevant devices, and the pharmacist's comments about the individual's drug therapy.

Drug Use Review Board

OBRA '90 also requires that state Medicaid programs maintain a Drug Use Review Board. The State of Indiana requires that the Board be comprised of the following:

- Four individuals licensed and actively engaged in the practice of medicine or osteopathic medicine in Indiana.
- Four individuals licensed by the State of Indiana who are actively engaged in the practice of pharmacy.
- One individual with expertise in therapeutic pharmacology who is neither a physician nor a pharmacist.
- One representative of the office who shall serve as an ex-officio non voting member of the board.
- One individual who:
 - 1) is employed by a health maintenance organization that has a pharmacy benefit; and
 - 2) has expertise in formulary development and pharmacy benefit administration.The individual may not be employed by a health maintenance organization that is under contract or subcontract with the state to provide services to Medicaid recipients.
- One individual who is a health economist.

LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie

TITRE Ier

DISPOSITIONS RELATIVES À L'ORGANISATION DE L'OFFRE DE SOINS ET À LA MAÎTRISE MÉDICALISÉE DES DÉPENSES DE SANTÉ

Section 1

Coordination des soins

Art. 2. - I. - Après l'article L. 161-36 du code de la sécurité sociale, il est inséré un article L. 161-36-1 A ainsi rédigé :

« Art. L. 161-36-1 A. - I. - Toute personne prise en charge par un professionnel, un établissement, un réseau de santé ou tout autre organisme participant à la prévention et aux soins a droit au respect de sa vie privée et du secret des informations la concernant.

« Excepté dans les cas de dérogation expressément prévus par la loi, ce secret couvre l'ensemble des informations concernant la personne venues à la connaissance du professionnel de santé, de tout membre du personnel de ces établissements ou organismes et de toute autre personne en relation, de par ses activités, avec ces établissements ou organismes. Il s'impose à tout professionnel de santé ainsi qu'à tous les professionnels intervenant dans le système de santé.

« Deux ou plusieurs professionnels de santé peuvent toutefois, sauf opposition de la personne dûment avertie, échanger des informations relatives à une même personne prise en charge, afin d'assurer la continuité des soins ou de déterminer la meilleure prise en charge sanitaire possible. Lorsque la personne est prise en charge par une équipe de soins dans un établissement de santé, les informations la concernant sont réputées confiées par le malade à l'ensemble de l'équipe.

« Afin de garantir la confidentialité des informations médicales mentionnées aux alinéas précédents, leur conservation sur support informatique, comme leur transmission par voie électronique entre professionnels, sont soumises à des règles définies par décret en Conseil d'Etat pris après avis public et motivé de la Commission nationale de l'informatique et des libertés. Ce décret détermine les cas où l'utilisation de la carte de professionnel de santé mentionnée au dernier alinéa de l'article L. 161-33 est obligatoire.

« Le fait d'obtenir ou de tenter d'obtenir la communication de ces informations en violation du présent article est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 EUR d'amende.

« En cas de diagnostic ou de pronostic grave, le secret médical ne s'oppose pas à ce que la famille, les proches de la personne malade ou la personne de confiance définie à l'article L. 1111-6 du code de la santé publique reçoivent les informations nécessaires destinées à leur permettre d'apporter un soutien direct à celle-ci, sauf opposition de sa part. Seul un médecin est habilité à délivrer, ou à faire délivrer sous sa responsabilité, ces informations.

« Le secret médical ne fait pas obstacle à ce que les informations concernant une personne décédée soient délivrées à ses ayants droit, dans la mesure où elles leur sont nécessaires pour leur permettre de connaître les causes de la mort, de défendre la mémoire du défunt ou de faire valoir leurs droits, sauf volonté contraire exprimée par la personne avant son décès. »

II. - Le sixième alinéa de l'article L. 1110-4 du code de la santé publique est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Seul un médecin est habilité à délivrer, ou à faire délivrer sous sa responsabilité, ces informations. »

Art. 3. - I. - Le chapitre Ier du titre VI du livre Ier du code de la sécurité sociale est complété par une section 5 ainsi rédigée :

« Section 5 « Dossier médical personnel »

« Art. L. 161-36-1. - Afin de favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins, gages d'un bon niveau de santé, chaque bénéficiaire de l'assurance maladie dispose, dans les conditions et sous les garanties prévues à l'article L. 1111-8 du code de la santé publique et dans le respect du secret médical, d'un dossier médical personnel constitué de l'ensemble des données mentionnées à l'article L. 1111-8 du même code, notamment des informations qui permettent le suivi des actes et prestations de soins. Le dossier médical personnel comporte également un volet spécialement destiné à la prévention.

« Ce dossier médical personnel est créé auprès d'un hébergeur de données de santé à caractère personnel agréé dans les conditions prévues à l'article L. 1111-8 du même code.

« L'adhésion aux conventions nationales régissant les rapports entre les organismes d'assurance

maladie et les professionnels de santé, prévues à l'article L. 162-5 du présent code, et son maintien sont subordonnés à la consultation ou à la mise à jour du dossier médical personnel de la personne prise en charge par le médecin.

« Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables à compter du 1er janvier 2007.

« Art. L. 161-36-2. - Dans le respect des règles déontologiques qui lui sont applicables ainsi que des dispositions des articles L. 1110-4 et L. 1111-2 du code de la santé publique, et selon les modalités prévues à l'article L. 1111-8 du même code, chaque professionnel de santé, exerçant en ville ou en établissement de santé, quel que soit son mode d'exercice, reporte dans le dossier médical personnel, à l'occasion de chaque acte ou consultation, les éléments diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la coordination des soins de la personne prise en charge. En outre, à l'occasion du séjour d'un patient, les professionnels de santé habilités des établissements de santé reportent sur le dossier médical personnel les principaux éléments résumés relatifs à ce séjour.

« Le niveau de prise en charge des actes et prestations de soins par l'assurance maladie prévu à l'article L. 322-2 est subordonné à l'autorisation que donne le patient, à chaque consultation ou hospitalisation, aux professionnels de santé auxquels il a recours, d'accéder à son dossier médical personnel et de le compléter. Le professionnel de santé est tenu d'indiquer, lors de l'établissement des documents nécessaires au remboursement ou à la prise en charge, s'il a été en mesure d'accéder au dossier.

« Les dispositions de l'alinéa précédent ne s'appliquent pas aux personnes visées aux chapitres Ier à V du titre VI du livre VII pour les soins reçus à l'étranger ou à l'occasion d'un séjour temporaire en France.

« Art. L. 161-36-3. - L'accès au dossier médical personnel ne peut être exigé en dehors des cas prévus à l'article L. 161-36-2, même avec l'accord de la personne concernée.

« L'accès au dossier médical personnel est notamment interdit lors de la conclusion d'un contrat relatif à une protection complémentaire en matière de couverture des frais de santé et à l'occasion de la conclusion de tout autre contrat exigeant l'évaluation de l'état de santé d'une des parties. L'accès à ce dossier ne peut également être exigé ni préalablement à la conclusion d'un contrat, ni à aucun moment ou à aucune occasion de son application.

« Le dossier médical personnel n'est pas accessible dans le cadre de la médecine du travail.

« Tout manquement aux présentes dispositions donne lieu à l'application des peines prévues à l'article 226-13 du code pénal.

« Art. L. 161-36-4. - Un décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés et des conseils nationaux de l'ordre des professions de santé ainsi que du conseil supérieur des professions paramédicales, fixe les conditions d'application de la présente section et notamment les conditions d'accès aux différentes catégories d'informations qui figurent au dossier médical personnel. »

II. - Les dispositions du deuxième alinéa de l'article L. 161-36-2 du même code s'appliquent à compter du 1er juillet 2007.

III. - Dans le même code, les deuxième et troisième phrases du I de l'article L. 161-31 sont supprimées et les articles L. 162-1-1 à L. 162-1-6 sont abrogés.

Décret n°2005-1023 du 24 août 2005

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 (troisième partie)

TITRE LIMINAIRE

Le présent contrat a pour objet de déterminer les objectifs en vue d'améliorer et de sécuriser, au sein de l'établissement, le circuit du médicament et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la Sécurité sociale et de garantir leur bon usage, de préciser les actions à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs et d'organiser le cadre de l'évaluation des engagements souscrits dont le respect est pris en compte chaque année pour fixer le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques, et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

TITRE Ier : OBLIGATIONS GÉNÉRALES

Article 1er

L'établissement s'engage à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament et des produits et prestations au sein de l'établissement (cf. chapitre Ier du présent titre) et à favoriser et garantir au sein de l'établissement, lorsque justifiées, les pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et le respect des référentiels (cf. chapitre II du présent titre).

L'établissement formalise en outre des engagements spécifiques aux spécialités pharmaceutiques et aux produits et prestations mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale qui doivent en garantir le bon usage (cf. chapitre III du présent titre).

En contrepartie du respect des engagements souscrits par l'établissement de santé, un taux de remboursement de 100 % de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie pour les spécialités pharmaceutiques et les produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale est garanti à l'établissement. En cas de non-respect par l'établissement de santé des engagements souscrits au titre d'un exercice, le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie de ces produits pour l'année suivante peut être réduit pour l'établissement considéré et fixé dans une fourchette comprise entre 70 % et 100 % dans le respect de la procédure prévue à l'article D. 162-13 du code de la sécurité sociale.

Le taux peut être réduit pour toutes les spécialités pharmaceutiques et tous les produits et prestations inscrits sur la liste visée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, si l'un au moins des engagements souscrits par l'établissement au titre des chapitres Ier et II du présent titre n'a pas été respecté. Des taux différenciés, d'un niveau inférieur à celui arrêté pour tous les produits de la liste, peuvent être fixés, le cas échéant, pour certaines spécialités et/ou certains produits et prestations de cette liste dès lors que les engagements souscrits par l'établissement au titre du chapitre III du présent titre se rapportant directement à ces produits n'ont pas été honorés par l'établissement. [...]

Article 2

Figurent à l'annexe 1 ci-jointe les objectifs cibles et intermédiaires de réalisation exprimés en termes qualitatifs et quantitatifs pour chacun des engagements souscrits par l'établissement. Ils sont accompagnés d'indicateurs de suivi et/ou de résultats et d'un échéancier de mise en œuvre couvrant au maximum la durée du contrat.

Chapitre Ier

Amélioration et sécurisation du circuit du médicament et des produits et prestations

Article 3

L'établissement réalise un état des lieux de sa situation au regard des référentiels et des recommandations en vigueur. Cet état des lieux tient compte des résultats de la procédure de certification mise en œuvre par la Haute Autorité de santé, de ses éventuelles remarques, recommandations ou réserves et des rapports d'inspection des autorités de tutelle portant sur ce domaine d'activité.

Article 4

L'établissement, sur la base de l'état des lieux mentionné à l'article 3 et dans le respect des référentiels de bonnes pratiques existants, souscrit à des engagements relatifs aux médicaments ou aux produits et prestations qui prennent la forme d'un programme pluriannuel d'actions qui doit porter a minima sur les points suivants :

- l'informatisation du circuit du médicament et du circuit des produits et prestations ;
- le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative ;
- la traçabilité de la prescription, à l'administration pour les médicaments ou à l'utilisation pour les produits et prestations ;
- le développement d'un système d'assurance de la qualité ;
- par ailleurs, pour autant que l'établissement de santé soit concerné, la centralisation de la préparation sous la responsabilité d'un pharmacien des traitements anticancéreux.

Chapitre II

Développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau et respect des référentiels

Article 5

L'établissement s'engage à développer des pratiques pluridisciplinaires tant au niveau interne qu'au niveau territorial et régional. Il participe à l'observatoire prévu à l'article D. 162-16 du code de la

sécurité sociale et communique à ce dernier toute information nécessaire au suivi et à l'analyse des pratiques de prescription.

[...]

TITRE II : PROCÉDURE D'AUTOÉVALUATION

Article 9

L'établissement se dote d'un dispositif de suivi et d'audit interne lui permettant de s'assurer de l'application des engagements souscrits. A cet effet, l'établissement utilise les techniques classiques de l'audit. Ce dispositif et l'évaluation qui en est faite doivent figurer dans le rapport d'étape annuel mentionné à l'article D. 162-10 du code de la sécurité sociale. S'agissant des spécialités pharmaceutiques et produits et prestations mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, l'établissement fournit à l'agence régionale de l'hospitalisation, à sa demande, les éléments nécessaires au contrôle du respect des termes du contrat et de la conformité aux référentiels déclarés (respect des indications et des modalités de dispensation notamment). [...]

Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat)

(Journal officiel du 16 juin 2004)

« Section V

« Vente de médicaments au public

par certaines pharmacies à usage intérieur

« Art. R. 5104-109. - I. - Peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4, dans l'intérêt des malades non hospitalisés, les médicaments dont la vente au public par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé se justifie par des raisons tenant notamment à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance.

« II. - Les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation prévue au a de l'article L. 5121-12 ou d'une autorisation d'importation parallèle accordée en application de l'article R. 5142-15-2 doivent, en outre, pour pouvoir figurer sur la liste prévue à l'article L. 5126-4, répondre aux conditions suivantes :

« 1° Etre soumis aux dispositions de la section III du chapitre Ier du titre III du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat) ;

« 2° Ne pas avoir été classés dans la catégorie de médicaments prévue au a de l'article R. 5143-5-1.

« Les médicaments sont inscrits sur la liste sous la dénomination définie à l'article R. 5000. L'inscription mentionne également le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant.

« III. - Sont réputées remplir les critères définis au I et sont inscrites sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 les catégories de médicaments suivantes :

« 1° Les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au b de l'article L. 5121-12 et qui ne sont pas classés dans la catégorie de médicaments prévue a l'article R. 5143-5-1 ;

« 2° Les préparations hospitalières mentionnées au 2° de l'article L. 5121-1 faisant l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin répondant aux conditions prévues par l'article R. 5143-5-4 ;

« 3° Les préparations magistrales réalisées dans un établissement de santé à la condition qu'il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée et que les préparations concernées aient fait l'objet d'une prescription initiale effectuée par un médecin répondant aux conditions prévues par l'article R. 5143-5-4 ;

« 4° Les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation autre que celle mentionnée à l'article R. 5142-15-2 et qui ne sont pas classés dans la catégorie de médicaments prévue au a de l'article R. 5143-5-1. [...]

Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat) modifié

Art. 1er. - Le chapitre II bis du titre II du livre V du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

Chapitre II bis
Pharmacovigilance

Section 1

Règles générales de pharmacovigilance

§ 1. Dispositions générales

Art. R. 5144-1. - La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 511-1, des produits mentionnés à l'article L. 658-11 et des médicaments et produits contraceptifs mentionnés à l'article 2 du décret no 69-104 du 3 février 1969.

La présente section définit des règles générales relatives à la pharmacovigilance exercée sur l'ensemble des médicaments et produits visés au précédent alinéa. Ces règles s'appliquent à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang et sur les autres médicaments d'origine humaine sous réserve des règles particulières prévues pour ces médicaments par le 11° de l'article L. 605.

Art. R. 5144-2. - La pharmacovigilance comporte :

- le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article R. 5144-1 et le recueil des informations les concernant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5144-1. Ces informations doivent être analysées en prenant en compte les données disponibles concernant la vente, la délivrance et les pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et produits ;

[...]

Art. R. 5144-4. - Pour l'application du présent chapitre, on entend par :

- effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ;
- effet indésirable grave : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 ;
- mésusage : une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 ;
- abus : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;
- études de sécurité après autorisation de mise sur le marché : une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque relatif à la sécurité d'emploi d'un médicament autorisé. [...]

Arrêté du 11 juillet 2006 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie

[...]

Arrêtent :

Article 1

Est approuvée la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, conclue entre, d'une part, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et, d'autre part, la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine et l'Union nationale des pharmacies de France.

**Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie
(Extraits)**

TITRE Ier DE LA PORTÉE DE LA CONVENTION NATIONALE

SOUS-TITRE Ier DU CHAMP DE LA CONVENTION NATIONALE

Article 1er De l'objet de la convention

Dans la présente convention, les parties signataires se fixent comme objectifs :

- de rassembler en un dispositif conventionnel unique l'ensemble des principes, modalités et procédures appelés à régir leurs relations ;
- de préciser les dispositions applicables aux pharmaciens d'officine tendant à l'amélioration de leurs pratiques ;
- de développer la coordination des soins, les nouvelles missions des pharmaciens, ainsi que tous les outils mis en place dans l'intérêt du malade ;

- de déterminer les modalités et procédures de facturation et de règlement des prestations remboursables ;
- de définir les conditions de mise en œuvre de la procédure de dispense d'avance des frais qui peut être proposée aux assurés par les pharmaciens lors de la dispensation des prestations ;
- d'assurer le financement de la permanence des soins pharmaceutiques ;
- de déterminer les conditions de mise en œuvre et de financement de la formation conventionnelle des pharmaciens ;
- de placer les relations entre les caisses et les pharmaciens dans la perspective d'une régulation optimale des dépenses d'assurance maladie, tout en se conformant aux impératifs d'un système de soins de qualité, l'objectif étant d'améliorer l'efficacité du système de soins ;
- d'organiser les instances paritaires afin de favoriser la concertation entre les partenaires.

[...]

SOUS-TITRE II DE LA QUALITÉ DE LA DISPENSATION PHARMACEUTIQUE

Article 17 De l'objectif de qualité

Les partenaires conventionnels confirment leur volonté de poursuivre la recherche permanente de la qualité de la dispensation pharmaceutique des produits de **santé**. Ils soulignent les principaux éléments concourant à cette qualité :

- favoriser l'observance des traitements ;
- prévenir les incidents ou accidents iatrogènes ;
- prodiguer des conseils de prévention ;
- développer l'éducation thérapeutique du patient ;
- exercer si nécessaire en coordination avec les autres professionnels de **santé** ;
- soutenir les campagnes de **santé** publique et participer, le cas échéant, à leur élaboration.

A cette fin, les partenaires reconnaissent l'intérêt de développer d'un commun accord, au-delà des obligations réglementaires qui incombent aux pharmaciens, des outils favorisant le bon usage par les patients des médicaments et des dispositifs médicaux.

S'agissant des dispositifs médicaux qui répondent à des critères de délivrance souvent spécifiques, l'exigence de qualité implique que le pharmacien respecte non seulement les textes réglementaires

relatifs à la formation, à la compétence et à l'exercice professionnel dans ce domaine, mais aussi les modalités de délivrance particulières définies à l'annexe II-2.

Article 18 De la nature et du contenu de la dispensation pharmaceutique

Les parties signataires considèrent que l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale effectuée par le pharmacien au cours de l'acte de dispensation est un facteur essentiel contribuant à la qualité de cet acte. Elle le conduit plus particulièrement à :

- apporter aux assurés sociaux les informations et les conseils nécessaires à la bonne compréhension et à l'observance des traitements, notamment au bon usage des produits de **santé** ;
- opérer un suivi de l'utilisation des produits de **santé** pour chaque assuré qui recourt régulièrement à ses services, notamment en veillant à ce que les quantités délivrées à l'occasion de dispensations successives par son officine soient en adéquation avec le ou les traitements prescrits ;
- rechercher, si nécessaire, la concertation avec les prescripteurs ainsi que les autres acteurs du champ de la **santé**.

Article 19 De l'accompagnement pharmaceutique du patient

Les partenaires conventionnels considèrent que le bon usage des produits de **santé** est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades. En tant que professionnel de **santé** de proximité, le pharmacien est amené à jouer, dans cette optique, un rôle primordial.

Les parties signataires soulignent qu'au-delà des obligations réglementaires générales applicables en matière d'information des assurés, il importe de renforcer le suivi des patients par les pharmaciens dans certains cas visés ci-dessous.

La finalité de l'accompagnement pharmaceutique du patient par le pharmacien est de garantir les meilleures conditions d'initialisation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement. Cet accompagnement est effectué par tout moyen d'information à la disposition du pharmacien.

Les partenaires conviennent que la transmission aux patients de ces informations est particulièrement nécessaire dans plusieurs situations, notamment :

- dispensation de traitements à des enfants en bas âge ;
- initialisation ou modification d'un traitement chronique ;
- affection de longue durée ;
- dispensation de traitements à des personnes âgées ;
- suivi des patients sous traitement particulier ;
- dispensation de médicaments à conditions de prescription et de délivrance particulières.

Les informations et préconisations suivantes sont alors fournies aux patients :

- la posologie, y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance (antalgiques par exemple) ;
- la durée de traitement ;
- les précautions d'emploi ;
- les informations nécessaires au bon usage du médicament délivré, et en particulier en cas de dispensation de médicaments génériques ;
- les éventuelles précautions particulières à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient.

Les parties signataires étudient, dans le cadre des instances conventionnelles, l'évolution et l'adaptation des outils et des moyens favorisant la qualité de la dispensation pharmaceutique et l'information des malades.

Article 20 Du suivi pharmaceutique

Le pharmacien d'officine est un acteur prépondérant dans la prévention des incidents ou accidents iatrogènes. En effet, certains médicaments présentent de forts risques d'effets indésirables et

nécessitent par conséquent un suivi, voire une adaptation régulière de la posologie.

Ainsi, le pharmacien assure le suivi des actes de dispensation successivement accomplis au sein de son officine au profit d'un même patient et fournit à ce dernier toutes les recommandations pharmaceutiques de bon usage que requièrent les produits de **santé** qui lui sont délivrés. Le pharmacien instaure des échanges avec le ou les prescripteurs, ainsi que les autres professionnels de **santé**, quand l'état du patient ou la complexité des traitements le justifie.

Article 21 Des objectifs partenariaux concourant à la qualité

de la dispensation pharmaceutique

Les parties signataires s'accordent sur la nécessité de développer des actions poursuivant des objectifs de qualité. Ces objectifs sont définis dans le cadre d'accords de bon usage du médicament prenant en compte des objectifs de **santé** publique.

Il s'agit de contrats fixant des objectifs ayant trait à la pratique de la dispensation pharmaceutique, intéressant l'ensemble de la profession et concernant notamment l'asthme, le **diabète**, l'hypertension artérielle, la contraception d'urgence, la vaccination antigrippale et les associations formellement contre-indiquées.

Ces accords font l'objet d'avenants à la présente convention.

Article 22 De la formation conventionnelle

Les parties considèrent que la formation continue des pharmaciens est une garantie indispensable à l'optimisation de la qualité de la dispensation pharmaceutique. Elle permet l'actualisation et l'amélioration des connaissances acquises, ainsi que l'apprentissage des nouvelles pratiques professionnelles contribuant à la réalisation des impératifs de **santé** publique.

Dans cette optique, elles définissent par avenant un dispositif destiné à encourager la formation conventionnelle des pharmaciens.

Conformément à la volonté du législateur, la formation conventionnelle porte prioritairement sur des thèmes définis par les partenaires en adéquation avec les objectifs de l'assurance maladie. Sa finalité est notamment de favoriser :

- l'optimisation de l'acte de dispensation pharmaceutique ;
- la participation à la coordination interprofessionnelle des soins ;
- la réalisation des objectifs de qualité fixés par la convention ;
- la prise en compte dans l'exercice professionnel des priorités de **santé** publique ;
- la dispensation des médicaments génériques ;
- la prise en charge et l'information des patients sur la bonne utilisation des produits de **santé** ;
- la prévention, le dépistage et l'éducation thérapeutique.

Le financement de la formation est effectué par l'UNCAM sous forme d'une dotation annuelle versée à l'organisme gestionnaire conventionnel défini par avenant. Cette dotation est arrêtée en CPN au cours de l'exercice qui précède l'exercice de réalisation des actions de formation conventionnelle.

Un protocole de financement, conclu entre l'organisme gestionnaire et l'assurance maladie, pour la durée de la convention nationale, fixe les conditions d'utilisation et les modalités de versement de la dotation.

Article 23 Du suivi des objectifs de qualité

L'assurance maladie organise des échanges d'information sur le suivi des objectifs de qualité. Des échanges confraternels entre le service du contrôle médical de l'assurance maladie et les pharmaciens peuvent avoir lieu dans ce cadre.

Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique

Art. 1er. - Le présent arrêté fixe les modalités d'application de la section III du chapitre Ier titre III du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat) dans les établissements de santé, les syndicats inter hospitaliers et les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article L. 595-1 du même code qui disposent d'une pharmacie à usage intérieur, sans préjudice des dispositions des articles R. 5144-23 et suivants relatifs aux médicaments dérivés du sang.

Section 1 Prescription des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses

Art. 23. - Le directeur général de la santé, le directeur des hôpitaux, le directeur de l'action sociale et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

[...]

Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

Article premier

Le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE est modifié comme suit:

1) À l'article 29 bis, le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant: «Ce système tient compte également de toute information sur les cas de mauvais usage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.»

2) L'article 29 ter est remplacé par le texte suivant:

"Article 29 ter

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- a) 'effet indésirable': une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique;
- b) 'effet indésirable grave': un effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale;
- c) 'effet indésirable inattendu': un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le résumé des caractéristiques du produit;

[...]

l'article L. 595-1 du même code qui disposent d'une pharmacie à usage intérieur, sans préjudice des dispositions des articles R. 5144-23 et suivants relatifs aux médicaments dérivés du sang.

[...]



Statut des Pharmaciens de France



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE par Lilia BAKIR-KHODJA - CHORFA le 23 mars 2007
METHODOLOGIE DE LA VALIDATION DE L'ORDONNANCE : APPLICATION AUX
ORDONNANCES DESTINEES AUX PATIENTS

RESUME :

La validation de l'ordonnance requise par l'article art. R. 4235-48 – ancien R. 5015-48 du code de la Santé publique s'intègre dans une démarche qualité pour éviter l'iatrogénie et améliorer la prise en charge thérapeutique de tout patient. Le but de ce travail est de contribuer à la mise en œuvre généralisée d'une méthode de validation d'ordonnance. A cet effet nous avons utilisé celle de Calop J. *pratiquée et enseignée* à Grenoble. Après comparaison à d'autres méthodes : elle s'avère efficace, reproductible, fiable et permettant de sécuriser la dispensation.

Afin de valider une ordonnance en temps réel, nous avons utilisé une forme raccourcie de l'algorithme de Calop, basé sur les « points critiques » crible de la prescription. Ces points permettant d'identifier rapidement tout problème pharmaco-thérapeutique sont les suivants :

1- les contre-indications physiopathologiques ; 2- les posologies ; 3- les interactions médicamenteuses (IAM), « Détecter, Analyser et Gérer » après les avoir « gradées » (à proscrire, à déconseiller, précautions d'emploi, à prendre en compte) ; 4- la présence de médicaments à marge thérapeutique/biologique étroite (ou index thérapeutique étroit) ou de médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques.

L'intervention pharmaceutique ne concernera que les IAM qui sont *cliniquement significatives* ;

L'application de ces quatre points s'est faite sur 100 ordonnances reflétant les pathologies les plus courantes et les maladies chroniques. Les résultats de ce travail font l'objet de deux livres libellés « 50 ordonnances à la loupe » tome 1 (332 pages) et tome 2 (300 pages) et ayant :

- d'une part une visée didactique : ce sont des outils d'aide à l'acquisition de la méthode de validation d'ordonnance par des cas pratiques avec contexte physiopathologique (validé par un médecin spécialiste), à l'optimisation thérapeutique, à l'élaboration d'une opinion pharmaceutique et au suivi pharmaceutique.
- d'autre part une visée pratique officinale en raison des cas cliniques recensés dans chaque ordonnance. Mais, il faudra à l'avenir, envisager une autre forme plus accessible (internet), plus complète et fonctionnelle avec des cas cliniques classés par spécialité médicale et dépasser le stade de la pédagogie et de la formation pour en faire un véritable outil de validation pratique quotidienne.

MOTS-CLES : Sécurisation – Méthodologie - Validation - Ordonnance - Iatrogénie – Outils - Optimisation thérapeutique – Intervention pharmaceutique - Opinion pharmaceutique.

COMPOSITION DU JURY :

PRÉSIDENT :	Monsieur le Professeur Jean CALOP
MEMBRES :	Monsieur le Professeur et Doyen Pierre DEMENGE
	Monsieur le Docteur Benoît ALLENET, Maître de Conférence
	Monsieur le Docteur Bernard CHAMPON, Professeur Associé
	Madame le Docteur Brigitte SANG, Praticien Hospitalier