



HAL
open science

Impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques lors de l'analyse des prescriptions d'anticancéreux injectables

Céline Zecchini Prina

► **To cite this version:**

Céline Zecchini Prina. Impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques lors de l'analyse des prescriptions d'anticancéreux injectables. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01199866

HAL Id: dumas-01199866

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199866>

Submitted on 16 Sep 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/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

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

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THESE POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**IMPACT CLINIQUE, ECONOMIQUE ET ORGANISATIONNEL
DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES LORS DE L'ANALYSE DES
PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX INJECTABLES**

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Le 9 juillet 2015

Par : **Mme Céline ZECCHINI épouse PRINA**

Née le : 17 mars 1988

A Aix les Bains

Devant le jury composé de :

Président : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH (co-directeur)

Membres : Madame le Docteur Isabelle FEDERSPIEL (directeur)

Madame le Docteur Dominique CHARLETY

Madame le Professeur Catherine RIOUFOL

Monsieur le Docteur Mathieu LARAMAS

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT- MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER- FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF- CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER.

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER. Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROULLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogénèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
IB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roger
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 17 novembre 2014 par Lantou FAURE NEUHAUSER.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX	5
REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABBREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
PRESENTATION DE L'ARTICLE : Résumé	16
I. Introduction :	17
II. Matériel et méthode :	19
Description du processus de prescription et d'analyse pharmaceutique des chimiothérapies	19
Recueil des interventions pharmaceutiques	20
Analyse de l'impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques	21
Analyse statistique	22
III. Résultats :	23
Description de la population	23
Caractéristiques des interventions pharmaceutiques	23
Impact clinique	26
Impact économique	29
Impact organisationnel	31
Utilisation de l'échelle CLEO en onco-hématologie	33
IV. Discussion	34
Description des IP	34
Impact clinique	37
Impact économique	38
Impact organisationnel	40
Utilisation de l'échelle CLEO	41
V. Conclusion	42
DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	44
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXE 1	54
ANNEXE 2	55

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des IP par service	24
Figure 1 : Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	24
Figure 2 : Répartition des IP par type	25
Figure 3 : Niveaux d'impact clinique des IP	26
Tableau 2 : Description des IP ayant un impact clinique majeur	27
Tableau 3 : Impact clinique selon le problème lié à la thérapeutique médicamenteuse	28
Tableau 4 : Impact économique selon le type d'IP pour la totalité des IP (acceptées ou non)	29
Figure 4 : Diminution du coût direct de prise en charge médicamenteuse des IP acceptées	30
Figure 5 : Augmentation du coût direct de prise en charge médicamenteuse des IP acceptées	31
Figure 6 : Niveaux d'impact organisationnel des IP	32

REMERCIEMENTS

A Pierrick Bedouch, de me faire l'honneur de présider cette thèse, pour ton encadrement en pharmacie clinique lors de ce travail et tout au long de l'internat. J'espère que notre collaboration avec Ha autour de ce travail a conduit à des résultats satisfaisants.

A Isabelle Federspiel, pour avoir accepté de m'encadrer dans ce long travail. Merci de ton aide, de ta disponibilité et pour tes relectures. J'espère avoir été digne de confiance. Il m'a été très plaisant de travailler ensemble.

A Dominique Charlety, pour les connaissances que vous m'avez transmises en oncologie et en hématologie. Merci pour nos échanges et pour votre humanité lors de ces 6 mois de stage.

A Catherine Rioufol, merci d'avoir accepté de participer à ce jury malgré votre absence. Je suis très honorée de l'attention que vous pourrez apporter à ce travail.

A Mathieu Laramas, pour votre collaboration à ce projet. Les multiples échanges que nous avons eus lors des différents comités me permettront d'améliorer ma pratique quotidienne. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Aude Lemoigne, Marjorie Durand, Amandine Grave et Marion Payen qui ont directement contribué à cette étude pendant 10 semaines et pour vous être remuées les méninges autour de cette grille. Merci également pour ces 6 mois de stage à l'URCC du CHU de Grenoble, une des meilleures périodes de mon internat sans aucun doute.

A Lysiane Molina, Aurélie Durand, Anne-Claire Toffart pour avoir apporté votre expertise à ce travail. Sans votre collaboration ce travail n'aurait pas pu être mené.

A Marion Lepelley, Sophie Logerot pour votre participation à tous les comités. Merci également pour votre disponibilité lors de mes demandes d'avis au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, vos conseils sont précieux.

A Ha Vo Thi, pour notre collaboration autour de ce projet. J'espère que ton immersion en pharmacie clinique dans le service d'hématologie clinique t'a été fructueuse.

A tous les autres pharmaciens que j'ai rencontrés au cours de mon internat (et avant) qui m'ont transmis leur passion et leur enthousiasme pour ce métier.

A Prudence, Sébastien vous êtes des exemples de réussite : j'ai beaucoup appris grâce à vous.

A l'équipe de la clinique mutualiste (pharmaciens, préparateurs et Camille), 6 mois passés dans cette ambiance chaleureuse, il a été difficile de vous quitter !

A Alexandre, pour ton soutien infailible lors de ces huit dernières années, pour ton aide en mise en page et ta patience au quotidien.

A mes parents, de m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions matérielles et humaines, pour vos encouragements. A ma sœur et à sa petite famille, il est parfois fatigant et bruyant de se retrouver ensemble mais tellement ressourçant !

A Caroline, notre rencontre commence à dater : lycée, colocation, externat, internat....et j'espère que ce n'est pas fini. A ce train là on finira à la maison de retraite ensemble !

A Morgane, Adrien, Bruno, Romain, Sara, Charles, Thibaut pour votre bonne humeur dans les meilleurs moments de l'internat comme pour les autres où il fallait se serrer les coudes. C'est motivant d'aller en stage avec des co-internes comme vous !

A mes amis de la fac : Sophie, Marine, Paloma, Manon, Julia, Nicolas, Quentin, Tiphaine, Pierre, Olivier. Des années « ToO MuCh ». Nous arrivons à « ponctuer », pourvu que cela dure encore longtemps.

A mes amis d'Aix les Bains de maintenant et d'il y a longtemps pour tous ces bons moments passés ensemble, vous êtes une seconde famille : Lucile, Mélanie, Lucas, Floriane, Emmy, Michael, Florent, Perrine, Alexis, Simon, Pauline, Lionel.

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATCD : Antécédent

CHU(G) : Centre Hospitalier Universitaire (de Grenoble)

Cl : Clairance

CKD EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration

EM : Erreur médicamenteuse

FU : Fluorouracile

G/L : giga par litre

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HC : Hospitalisation complète

HDJ : Hospitalisation de jour

IP : Intervention pharmaceutique

mL/min : millilitre par minute

OPPI : Outil de Préparation Pharmaceutique Informatisée

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie clinique Oncologique

TTC : Toute taxe comprise

URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques

INTRODUCTION

Selon les exigences de la circulaire du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés, la préparation des médicaments anticancéreux doit être centralisée et réalisée par la pharmacie à usage intérieur (1). La circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie réaffirme que la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien (2). Par ailleurs, à travers le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments, les établissements s'engagent à centraliser la préparation et la reconstitution des traitements anticancéreux sous la responsabilité d'un pharmacien (3).

La centralisation des préparations de chimiothérapies injectables présente plusieurs intérêts. La mise en place de hottes à flux laminaire ou d'isolateurs associée à une organisation adaptée, comme la mise en place de procédures strictes de manipulation, de nettoyage et d'une formation spécifique et évaluée, protège les manipulateurs de l'exposition aux cytotoxiques et permet de diminuer le risque chimique lié à la contamination par les cytotoxiques de l'environnement de travail (4,5). L'intérêt économique de cette centralisation est démontré, en effet elle permet de diminuer le coût de production des préparations, notamment grâce à une optimisation des reliquats de médicaments anticancéreux (6–8). Enfin elle permet une amélioration de la qualité et de la sécurisation des préparations car elle facilite la mise en place d'un système d'assurance qualité et la standardisation des pratiques (9,10). Ainsi, des Unités de Reconstitution

Centralisée des Cytotoxiques (URCC) ont été créées dès les années 1990 au sein des Centres Hospitaliers (CH) français ayant une activité en oncologie et hématologie.

Le rapport américain « *To Err Is Human* » a estimé que 44 000 à 98 000 personnes décédaient chaque année aux Etats-Unis au cours d'une hospitalisation suite à une erreur médicale. Dans ce même rapport, il était estimé que les erreurs médicamenteuses (EM), se produisant en dehors ou lors d'une hospitalisation, étaient responsables de 7 000 décès par an (11). Une EM est définie par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'EM peut correspondre à l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient (12). Par définition, l'EM est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient.

Dans une étude suédoise portant sur les décès liés à la prise de médicaments, menée dans un centre hospitalier universitaire (CHU) sur une année, les anticancéreux étaient la première classe de médicaments impliquée (13). Selon une autre étude, les anticancéreux seraient la seconde classe de médicaments impliqués dans les décès associés à une EM après les médicaments agissant sur le système nerveux central (14). Comme pour tous les autres médicaments, les EM peuvent survenir tout au long du circuit du médicament : prescription, préparation, dispensation et administration. Suite au développement des URCC, l'analyse pharmaceutique de la prescription est devenue une étape obligatoire, préalable à la préparation des chimiothérapies injectables. Elle permet de détecter les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, comme les EM liées à la prescription (15). Un problème lié

à la thérapeutique médicamenteuse est défini comme un événement ou une circonstance impliquant un traitement médicamenteux interférant réellement ou potentiellement avec les résultats de santé souhaités.

A l'issue de l'analyse pharmaceutique, si le pharmacien a détecté un ou plusieurs problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, il réalise alors une intervention pharmaceutique (IP). Cette IP, si elle est acceptée par le médecin, va induire directement une modification de la prise en charge du patient (16,17). Les anticancéreux étant des médicaments à marge thérapeutique étroite en raison de leur toxicité intrinsèque élevée, et les patients concernés étant fragilisés par la pathologie cancéreuse, certaines IP en cancérologie, peuvent avoir un impact clinique important pour le patient. En effet, il est retrouvé dans la littérature des cas d'EM concernant la prescription des chimiothérapies ayant des conséquences majeures pour le patient pouvant aller jusqu'au décès (18,19). Les IP en cancérologie peuvent avoir un impact sur le plan économique, en modifiant le coût direct de prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. En effet, la cancérologie est une discipline caractérisée par l'utilisation de spécialités médicamenteuses pouvant être très onéreuses. De plus le pharmacien est responsable du bon usage de ces médicaments ayant des indications spécifiques et suivant un mode de remboursement particulier en France, en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Les IP en cancérologie peuvent également avoir un impact économique en diminuant la durée d'hospitalisation, la probabilité d'une réadmission à l'hôpital, la réalisation d'examens biologiques ou médicaux (20). Enfin, l'administration des anticancéreux se faisant à partir de protocoles complexes, pouvant inclure l'administration de médicaments de support, de

prémédications, d'hydratation, les IP peuvent avoir un impact sur l'organisation des services d'hospitalisation de jour (HDJ) et d'hospitalisation complète (HC).

L'URCC du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHUG) a été créée en 1995. Elle prépare les anticancéreux injectables pour différents services d'HC et d'HDJ d'onco-hématologie adulte et pédiatrique. L'URCC du CHUG assure aussi la sous-traitance de la préparation des chimiothérapies injectables pour des CH voisins. En 2014, l'activité a été d'environ 36 000 préparations.

Le circuit des anticancéreux injectables est entièrement informatisé, de la prescription à l'édition de la fiche de fabrication (informatisation en cours pour les unités d'onco-hématologie pédiatrique). Le logiciel utilisé est Cristal-link®. Toutes les prescriptions sont effectuées grâce à des protocoles informatiques. Une fois la prescription signée et le feu vert donné par le médecin, indiquant que l'examen clinique et la biologie du patient autorisent l'administration de la chimiothérapie, la prescription apparaît automatiquement dans le module « Outil de Préparation Pharmaceutique Informatisée » (OPPI) du logiciel permettant l'analyse pharmaceutique et la préparation. La prescription est ensuite analysée par un pharmacien ou un interne sous la responsabilité du pharmacien, et à la fin de l'analyse pharmaceutique, si un ou plusieurs problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse sont détectés, une ou plusieurs IP sont transmises au prescripteur directement par téléphone.

Actuellement, toutes les IP réalisées par les pharmaciens ou les internes de l'URCC du CHUG sont archivées sur le site Act-IP® et cotées selon la grille de la SFPC (21). Cette grille permet de recueillir et de classer les IP selon les problèmes liés à la thérapeutique

médicamenteuse, les types d'interventions pharmaceutiques, les familles de médicaments concernés et le devenir de l'intervention (22,23).

La grille CLEO a récemment été mise au point par le groupe de travail de standardisation et de valorisation des actes en pharmacie clinique de la SFPC (24). Cette échelle est innovante car elle permet d'évaluer les IP selon trois dimensions distinctes : clinique, économique et organisationnelle (Annexe 1).

L'échelle CLEO permet de distinguer les IP ayant selon 7 niveaux d'impact clinique : (-1) impact clinique négatif pour les IP pouvant conduire à des résultats défavorables pour le patient ; (0) impact clinique nul pour les IP n'ayant pas d'influence sur le patient ; (1) impact clinique mineur pour les IP pouvant améliorer la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie ou, pour les IP empêchant un dommage qui ne requiert pas d'une surveillance/traitement ; (2) impact clinique moyen pour les IP pouvant empêcher un dommage pour le patient sans entraîner un séjour hospitalier ou une surveillance ; (3) impact clinique majeur pour les IP pouvant empêcher un dommage temporaire entraînant ou allongeant un séjour hospitalier ou un dommage permanent pour le patient ; (4) impact clinique vital pour les IP pouvant empêcher un accident potentiellement fatal ou un soin intensif du patient ; (ND) pour les IP pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

Cette échelle permet également de classer chaque IP selon les conséquences économiques directes concernant le coût de la prise en charge médicamenteuse qu'elle peut engendrer selon 4 niveaux : (-1) pour les IP augmentant le coût de la prise en charge médicamenteuse ; (0) pour les IP ne modifiant pas le coût de la prise en charge

médicamenteuse ; (1) pour les IP permettant de diminuer le coût de la prise en charge médicamenteuse ; (ND) lorsque les informations disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact économique.

Enfin l'échelle permet de classer chaque IP selon l'impact organisationnel pour les professionnels de santé (économies de temps ; amélioration de la sécurité, de la connaissance, de la satisfaction des personnels soignants,...) : (-1) pour les IP défavorables à l'organisation des soignants ; (0) pour les IP sans impact organisationnel ; (1) pour les IP favorables à l'organisation des soignants ; (ND) lorsque les informations disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact organisationnel.

Ces trois dimensions n'ont jamais été évaluées jusqu'ici pour les IP en lien avec la prescription des anticancéreux injectables de l'URCC du CHUG. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des IP réalisées par les pharmaciens de l'URCC du CHUG grâce à la grille de cotation des IP CLEO. L'objectif secondaire de ce travail est de décrire le type de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et les IP effectuées en lien avec la prescription de chimiothérapies au CHUG.

La fiabilité de l'échelle CLEO a déjà été testée par un groupe de travail de sept pharmaciens de la SFPC à partir de 50 IP extraites de scénarios issus de la pratique quotidienne de la pharmacie clinique. Les résultats de notre étude seront également utilisés dans le cadre d'un travail de thèse parallèle afin de tester la validité de l'échelle CLEO dans son utilisation en onco-hématologie. Les résultats de cette seconde étude ne seront pas décrits dans ce mémoire.

PRESENTATION DE L'ARTICLE : Résumé

Introduction : Au CHU de Grenoble (CHUG), la totalité des prescriptions d'anticancéreux injectables bénéficie d'une analyse pharmaceutique. La communication d'interventions pharmaceutiques (IP) aux prescripteurs, lorsqu'un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse est détecté, peut induire une modification de la prise en charge du patient. Cette étude a pour but d'évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des IP réalisées par les pharmaciens de l'URCC du CHUG.

Méthode : De juillet à septembre 2014, durant 10 semaines, les IP concernant les prescriptions d'anticancéreux injectables de l'hôpital de jour d'oncologie, d'hématologie, de pneumologie, de radiothérapie et d'hépto-gastroentérologie, des services d'hospitalisation d'oncologie et d'hématologie ont été recueillies prospectivement. Ensuite, chaque IP a été évaluée rétrospectivement par des comités d'experts pluri-professionnels à l'aide de l'échelle tridimensionnelle CLEO.

Résultats : Au total, 237 IP concernant 10,1% des prescriptions ont été recueillies. Aucune IP n'a été jugée comme ayant pu éviter un dommage vital, 21 IP (8,9%) ont été considérées comme majeures, c'est-à-dire comme pouvant empêcher un dommage temporaire entraînant ou allongeant un séjour hospitalier ou un dommage permanent pour le patient. Sur le plan économique, 105 IP (44,3%) ont été évaluées comme ayant un impact positif, représentant une économie du coût direct de prise en charge médicamenteuse de 15 096€ et 38 (16,0%) comme ayant un impact négatif augmentant le coût direct de prise en charge médicamenteuse de 11 878 €. Enfin sur le plan organisationnel, les experts ont jugé que 160 IP (67,5%) présentaient un impact organisationnel favorable, 71 IP (30,0%) n'avaient pas d'impact et 6 IP (2,5%) avaient un impact défavorable.

Conclusion : L'analyse pharmaceutique des anticancéreux a un impact clinique et économique positif. Il n'est pas possible de conclure par rapport à l'impact organisationnel car cette dimension n'ayant pu être validée par l'échelle utilisée. Il serait intéressant de formaliser cette évaluation et de la reproduire continuellement afin de valoriser l'activité d'analyse pharmaceutique des anticancéreux injectables.

I. Introduction :

Selon plusieurs études les anticancéreux seraient une des classes thérapeutiques les plus impliquées dans les décès d'origine médicamenteux (13,14). En effet les anticancéreux sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, d'une toxicité importante et les patients traités sont souvent fragilisés par la pathologie cancéreuse. Ainsi ces médicaments sont considérés comme étant à haut risque et nécessitent une expertise de leur prescription à leur administration.

La préparation centralisée des anticancéreux a permis de répondre à plusieurs objectifs : diminution du coût de production des préparations, protection des manipulateurs de l'exposition aux cytotoxiques, amélioration de la qualité et de la sécurisation des préparations (4–10). Réglementairement cette activité doit être effectuée sous la responsabilité d'un pharmacien (1–3). Cette organisation centralisée a également permis de mettre en place une analyse pharmaceutique systématique de la prescription des chimiothérapies. L'analyse pharmaceutique permet de détecter les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse comme les erreurs médicamenteuses (EM), pour lesquels, une IP est transmise au prescripteur. Lorsqu'elle est acceptée par le prescripteur, l'IP va induire une modification de la prise en charge du patient (16,17) .

Cette modification de prise en charge peut avoir des conséquences cliniques pour le patient. Selon la littérature, l'analyse pharmaceutique en cancérologie permettrait de détecter des EM de prescription potentiellement fatales pour le patient (25–28). Enfin compte tenu, du prix élevé de certains anticancéreux et de la complexité des protocoles

d'administration de ces médicaments, les modifications induites par les IP peuvent avoir des conséquences au niveau économique et organisationnel.

Les pharmaciens de l'URCC du CHUG analysent la totalité des prescriptions d'anticancéreux injectables. Lorsqu'ils formulent une IP au prescripteur, celle-ci est ensuite archivée sur le site Act-IP® selon la codification de la SFPC (22,29). Cependant cette classification n'apporte pas d'information sur l'impact clinique, économique et organisationnel de l'IP.

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des IP réalisées lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables au CHUG, grâce à la grille tridimensionnelle CLEO de cotation des IP mise au point par le groupe de travail de standardisation et de valorisation des actes en pharmacie clinique de la SFPC (24). L'objectif secondaire de ce travail est de décrire le type de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et les IP effectuées en lien avec la prescription de chimiothérapies au CHUG.

Les résultats de notre étude seront également utilisés dans le cadre d'un travail de thèse parallèle afin de tester la validité de l'échelle CLEO dans son utilisation en oncologie et hématologie.

II. Matériel et méthode :

Description du processus de prescription et d'analyse pharmaceutique des chimiothérapies

Cette étude a été menée au CHUG. La prescription des chimiothérapies injectables est informatisée. Chaque année, environ 36 000 préparations de chimiothérapies injectables sont réalisées pour l'ensemble des unités de soins du CHUG et pour des CH voisins. Le logiciel utilisé est Cristal-link®. Les prescriptions sont réalisées par les médecins seniors ou par les internes en médecine. Toutes les prescriptions sont effectuées grâce à des protocoles informatiques qui ont été créés et validés par un binôme pharmacien/médecin. Ces protocoles comprennent le médicament et sa posologie, les modalités d'administration (voie d'administration, temps de perfusion, solvant utilisé), les prémédications nécessaires. Le protocole de prescription peut comprendre un seul anticancéreux ou une association, sur un ou plusieurs jours. Une fois la prescription signée et le feu vert donné par le médecin, la prescription apparaît automatiquement dans le module du logiciel OPPI permettant l'analyse pharmaceutique et par la suite la préparation.

La prescription est analysée par un pharmacien senior ou un interne en pharmacie, préalablement formé et sous la responsabilité du pharmacien, selon les recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologie (SFPO) (30). Pour une nouvelle prescription l'analyse pharmaceutique comprend au moins : l'adéquation du traitement prescrit avec la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), la cohérence du protocole prescrit avec le diagnostic (avec les référentiels de bon usage), la justification médicale si la prescription n'est pas en accord avec les indications de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Lors du renouvellement d'une prescription, l'analyse comprend : une vérification de l'évolution

des données physiopathologiques du patient, une vérification du respect de l'intercure et du nombre de cures selon le protocole, une vérification de la concordance avec l'ordonnance précédente (médicament, dose, réduction, commentaire, données biologiques si besoin) (30). Si les médicaments prescrits le nécessitent, les données biologiques, d'anatomopathologie, de biologie moléculaire et les doses maximales cumulées en lien avec la prescription sont analysées. Ainsi, cette analyse prend en compte l'évolution du patient, les adaptations de posologie et la biologie du patient, ce qui correspond à une analyse pharmaceutique de niveau 2 d'après la SFPC (31). Le logiciel de prescription permet un calcul automatique de la surface corporelle et de la dose. A la fin de l'analyse pharmaceutique, si besoin est, une IP est transmise par téléphone au prescripteur.

Recueil des interventions pharmaceutiques

Pendant 10 semaines, du 7 juillet 2014 au 14 septembre 2014, toutes les IP émises par les pharmaciens ou internes en pharmacie de l'URCC concernant les prescriptions de chimiothérapies injectables des services d'HC d'hématologie, d'oncologie ainsi que de l'HDJ d'hématologie, d'oncologie, de pneumologie, d'hépatogastroentérologie et de radiothérapie ont été recueillies de manière prospective. Les unités d'oncologie pédiatriques ont été exclues afin d'obtenir une population homogène, ainsi que les unités non spécialisées dans la prescription des anticancéreux. Une IP est définie comme toute action du pharmacien initiée suite à la détection d'un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse (16).

Analyse de l'impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques

Par la suite pour chaque IP, l'impact clinique, économique et organisationnel a été évalué rétrospectivement par un comité d'experts à l'aide de l'échelle tridimensionnelle CLEO (24) (Annexe 1).

Les conséquences cliniques, économiques et organisationnelles de chaque IP ont été évaluées en consensus par des comités experts composés pour chacun : d'un médecin spécialiste de la discipline, d'un pharmacien de l'URCC, d'un pharmacien clinicien et d'un expert en pharmacovigilance. Au total quatre comités d'experts ont été constitués : un pour l'hématologie, un pour l'hépatogastroentérologie, un pour la pneumologie et un pour l'oncologie/radiothérapie. Pour évaluer chaque IP, le comité avait à disposition : l'âge du patient, ses données anthropométriques (poids, taille, surface corporelle), ses antécédents, une description du problème et de l'intervention pharmaceutique selon la classification de la SFPC, des éléments clinico-biologiques du dossier (Annexe 2). Un comité « d'entraînement » a préalablement été organisé avec les experts du comité de pneumologie afin de tester l'organisation et de se familiariser avec la grille CLEO.

Une évaluation quantitative des coûts économisés ou supplémentaires engendrés a été réalisée. La valorisation des coûts a été effectuée selon la perspective du CHUG. Elle a été réalisée sur la base des prix TTC (Toute Taxe Comprise) des anticancéreux injectables, obtenus dans le cadre des procédures d'appels d'offres de l'année 2014. Elle porte sur les médicaments anticancéreux injectables, le levofolinate de calcium et le dexrazoxane qui sont également préparés à l'URCC et dont les prescriptions sont analysées par les pharmaciens ou internes de l'URCC, ce qui exclut ainsi les solvants, diluants et dispositifs médicaux stériles

utilisés pour la préparation. L'évaluation économique prend en compte les coûts économisés ou supplémentaires uniquement pour la cure où l'IP est acceptée.

Analyse statistique

L'unité d'analyse est l'IP. Les résultats relatifs aux variables quantitatives sont décrits grâce à la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum. Les résultats relatifs aux variables qualitatives sont décrits à l'aide de pourcentages.

III. Résultats :

Pendant les dix semaines de l'étude, du 7 juillet 2014 au 14 septembre 2014, trois pharmaciens séniors et deux internes en pharmacie ont validé 1989 prescriptions d'anticancéreux injectables correspondant à 5284 préparations destinées aux services d'HC et d'HDJ d'hématologie, d'oncologie, de pneumologie, d'hépatogastroentérologie et de radiothérapie. Au total 237 IP ont été recueillies sur la période de l'étude concernant 200 prescriptions. Ainsi 10,1% des prescriptions étaient concernées par une IP. Parmi les 237 IP, 16 ont été réalisées en double pour un même patient.

Description de la population

Les IP ont concerné 185 patients selon la répartition suivante : 54,1% d'hommes (N=100) et 45,9% de femmes (N=85). L'âge moyen des patients était de 63,5 ans +/- 13,7 ans (médiane : 65 ans ; minimum : 19 ans ; maximum : 88 ans). Un plus grand nombre de patients était traité dans le cadre d'une tumeur solide (N=151/185 ; 81,6%) que d'une maladie hématologique maligne (N=34/185 ; 18,4%). Sur la période de l'étude, 38 patients ont été concernés par au moins 2 IP.

Caractéristiques des interventions pharmaceutiques

Au total 82,7% (N=196/237) des IP ont intéressé les services d'HDJ contre 17,3% (N=41/237) pour les services d'HC (Tableau 1).

Les IP ont été acceptées dans 75,5% des cas (N=179).

Paramètres	Catégories	N	(%)
Unités	HDJ Hépatogastroentérologie	15	(6,3)
	HDJ Hématologie	14	(5,9)
	HDJ Oncologie	110	(46,5)
	HDJ Pneumologie	33	(13,9)
	HDJ Radiothérapie	24	(10,1)
	HC Oncologie	12	(5,1)
	HC Hématologie	29	(12,2)

Tableau 1 : Répartition des IP par service

Les IP réalisées ont concerné 44 anticancéreux et 2 médicaments associés au anticancéreux dont l'analyse pharmaceutique est effectuée par les pharmaciens de l'URCC : le levofolate de calcium et le dexrazoxane. Les 3 principaux anticancéreux impliqués par une IP étaient : le Carboplatine (N=39), le Cisplatine (N=36) et le Fluorouracile (N=26).

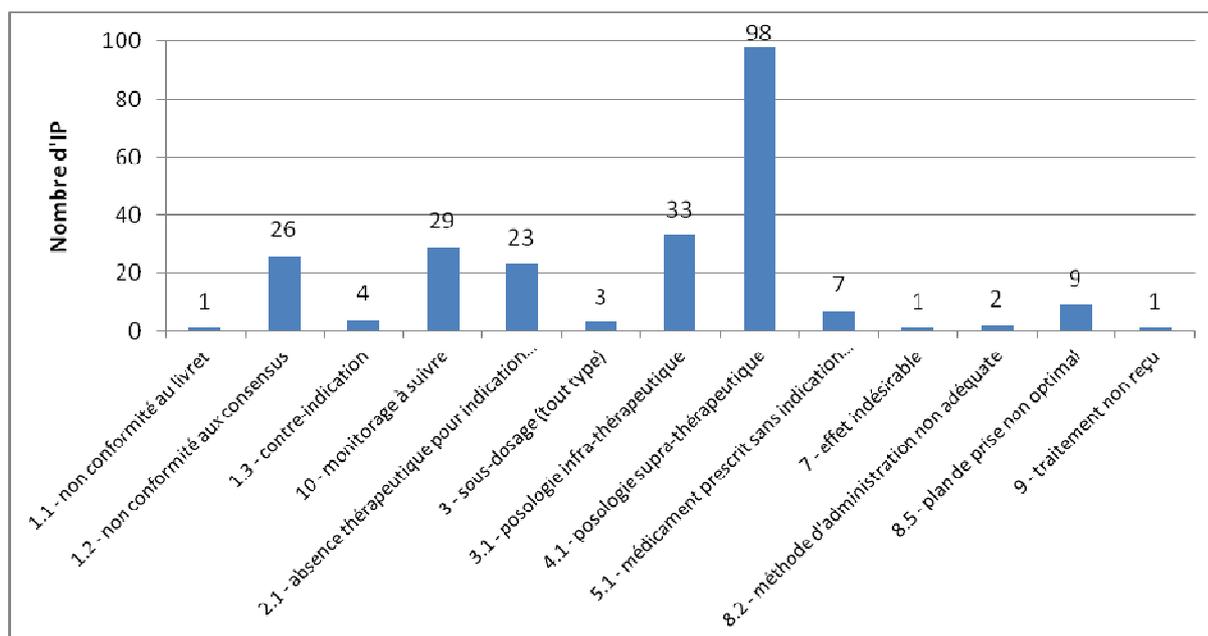


Figure 1 : Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

La majorité des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse était en lien avec un problème de posologie : 41,4% (N=98/237) concernaient un surdosage et 15,2% (N=36/237) un sous dosage. Dans 12,2% cas (N=29/237), il manquait un paramètre au

pharmacien ou à l'interne de l'URCC pour valider la prescription ; une demande d'affichage d'un monitoring ou d'actualisation de ce monitoring au niveau de la prescription (clairance de la créatinine par exemple) était alors demandé. Pour 11% des IP (N=26/237), le problème thérapeutique médicamenteux relevait d'une prescription non conforme au consensus, c'est-à-dire qu'elle ne correspondait pas, soit au bon protocole de prescription, soit à la dernière cure de chimiothérapie prescrite, soit à la décision prise pour le patient à la dernière RCP. Une absence thérapeutique pour une indication médicale valide a concerné 9,7% des IP (N=26/237) : ce problème pouvait être dû à l'absence de prescription pour un patient ou au manque d'un médicament dans le protocole prescrit (Figure 1).

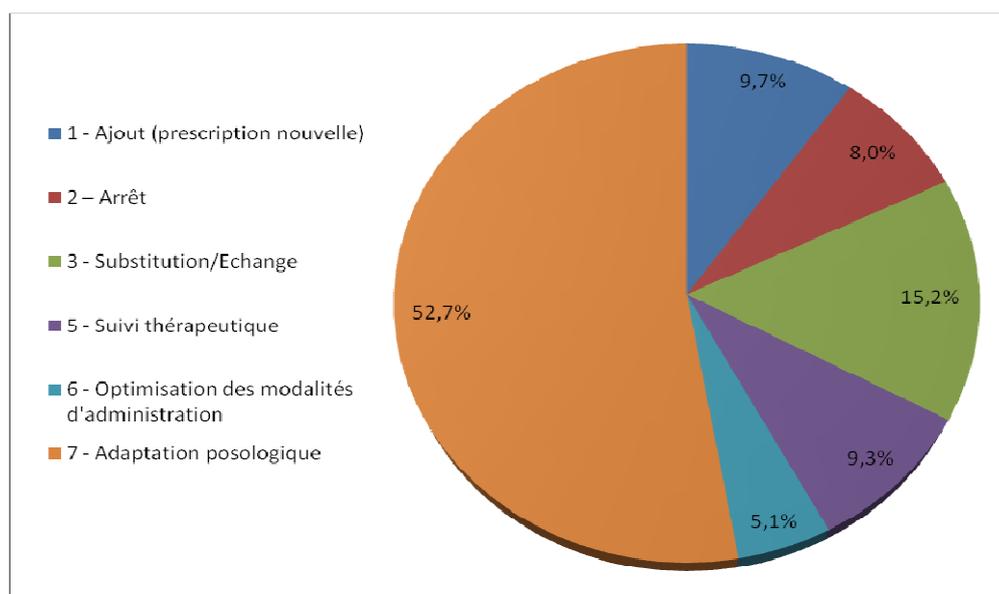


Figure 2 : Répartition des IP par type

Dans plus de la moitié des cas, l'IP a consisté à demander une adaptation posologique au prescripteur (52,7%). Le second type d'IP le plus fréquent était lié à une demande de substitution (15,2%) (Figure 2).

Impact clinique

Aucune IP n'a été jugée comme ayant pu éviter un dommage vital pour le patient (Figure 3).

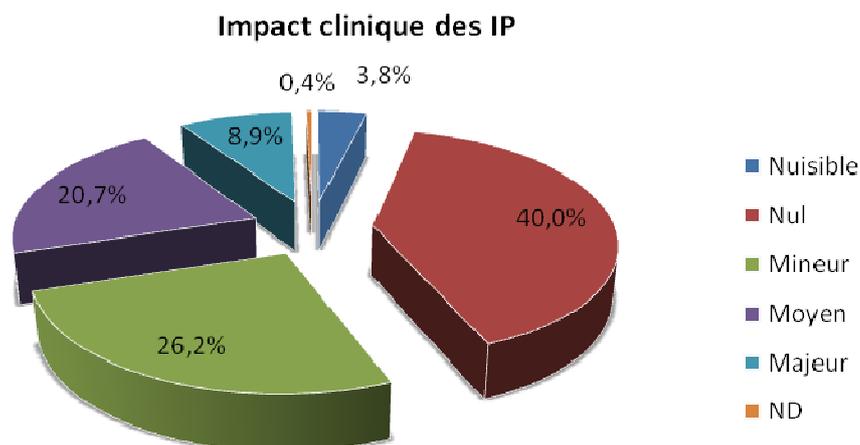


Figure 3 : Niveaux d'impact clinique des IP

Au total 21 IP (8,9%) ont été considérées comme majeures c'est-à-dire comme pouvant empêcher un dommage temporaire entraînant ou allongeant un séjour hospitalier ou un dommage permanent (Tableau 2). Les experts ont déterminé des cas de toxicité neurologique, hématologique, rénale, digestive et cutanée avaient été évitées. Ces IP avaient toutes été acceptées par les prescripteurs. Sur ces 21 IP, 14 (66,7%) étaient en lien avec une posologie supra-thérapeutique, parmi lesquelles trois concernaient une association de plusieurs médicaments (Tableau 2). Les deux médicaments les plus impliqués dans des IP ayant un impact clinique majeur ont été : le paclitaxel (N=5), le cisplatine (N=4) (Tableau 2).

Service	Problème détecté	Médicament(s)	IP	Description	Impact économique	Impact organisationnel
HDJ Hépatogastroentérologie	1.2 - non conformité aux consensus	Panitumumab	3 - Substitution/Echange	C1J1 prescription VECTIBIX/FOLFOX au lieu d'AVASTIN FOLFOX (analyse RAS en cours)	1	0
HDJ Hépatogastroentérologie	1.2 - non conformité aux consensus	Panitumumab	3 - Substitution/Echange	C1J1 prescription VECTIBIX/FOLFOX au lieu d'AVASTIN FOLFOX (analyse RAS en cours)	1	0
HDJ Oncologie	1.2 - non conformité aux consensus	Gemcitabine	2 - Arrêt	C1J8 de gemcitabine (1000 mg/m ²) annulé car plaquettes à 18 G/L mais prescription faite et le feu vert donné	1	1
HDJ Radiothérapie	1.2 - non conformité aux consensus	Cisplatine	7 - Adaptation posologique	Surdosage: prescription J1 et J2 cisplatine 60 mg/m ² alors qu'il ne devrait pas en avoir à J2	1	1
HDJ Pneumologie	1.3 - contre-indication	Cisplatine	2 - Arrêt	Prescription de Cisplatine en adjuvant alors que Cl CKD EPI = 43 ml/min	1	1
HDJ Oncologie	2.1 - absence thérapeutique pour indication médicale validée	Trastuzumab	1 - Ajout	Manque 1 ligne de protocole : manque une ligne dans le protocole Taxotere Cyclophosphamide Trastuzumab	0	1
HDJ Oncologie	2.1 - absence thérapeutique pour indication médicale validée	Trastuzumab	1 - Ajout	Manque 1 ligne de protocole : manque une ligne dans le protocole Taxotere Cyclophosphamide Trastuzumab	0	1
HDJ Hépatogastroentérologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Fluorouracile Oxaliplatine	7 - Adaptation posologique	Réduction 50% FU et 80 % oxaliplatine prévue non appliquée (ATCD d'iléite toxique au FU)	1	0
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Cetuximab	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue cetuximab à 200 mg/m ² au lieu de 500 mg/m ² non appliquée (Toxicité lors des précédentes cures : folliculite tête, torse, et épaule, xérose)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Cyclophosphamide Doxorubicine Cisplatine	7 - Adaptation posologique	Réductions cyclophosphamide et doxorubicine à 80% et cisplatine à 66% prévues non appliquées. Durant l'intercure : anémie, thrombopénie, agranulocytose non fébrile, épisode de décompensation œdémateux donnant à lieu à une consultation aux urgences	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Irinotecan	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue irinotecan à 80% non appliquée(Hospitalisation pour diarrhées lors durant l'intercure)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Paclitaxel	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue paclitaxel à 80% non appliquée (Toxicité : paresthésies main et pied antérieures au traitement)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Cabazitaxel	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue cabazitaxel à 80% non appliquée Hospitalisation lors des cures précédentes altération de l'état général et nausées	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Paclitaxel	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue paclitaxel à 80% non appliquée (Toxicité : paresthésie pied antérieure au traitement)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Paclitaxel	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue paclitaxel à 80% non appliquée (Toxicité : paresthésies main et pied antérieures au traitement)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Paclitaxel	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue paclitaxel à 80% non appliquée (Toxicité : neuropathie)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Docetaxel	7 - Adaptation posologique	Rréduction prévue docetaxel à 66% non appliquée (Toxicité intercure : œdèmes des membres inférieurs)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Vinorelbine	7 - Adaptation posologique	Prescription de navelbine hebdomadaire à la posologie de 25 mg/m ² ATCD : neutropénie grade IV avec un protocole navelbine hebdomadaire	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Vinorelbine	7 - Adaptation posologique	Rréduction prévue navelbine à 80% non appliquée (Hospitalisation pour altération de l'état général et pic fébrile durant l'intercure)	1	1
HDJ Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Gemcitabine	7 - Adaptation posologique	Réduction prévue gemcitabine à 80% non appliquée ATCD : neutropénie fébrile	1	1
HC Oncologie	4.1 - posologie supra-thérapeutique	Cisplatine Fluorouracile	7 - Adaptation posologique	C1J1 réductions prévues cisplatine et FU à 80% non appliquées (réduction initiale à 80% car asthénie et dénutrition)	1	1

Tableau 2 : Description des IP ayant un impact clinique majeur

Problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse	Interventions pharmaceutiques, N (%)								
	Total	Selon l'impact clinique						Vital	ND
		Nuisible	Nul	Mineur	Moyen	Majeur			
1.1 - non conformité au livret	1 (0,4)	-	-	-	-	-	-	1 (100,0)	
1.2 - non conformité aux consensus	26 (11,0)	1 (11,1)	17 (17,9)	2 (3,2)	2 (4,1)	4 (19,0)	-	-	
1.3 - contre-indication	4 (1,7)	1 (11,1)	1 (1,1)	1 (1,6)	-	1 (4,8)	-	-	
10 - monitoring à suivre	29 (12,2)	-	20 (21,0)	7 (11,3)	2 (4,1)	-	-	-	
2.1 - absence thérapeutique pour indication médicale validée	23 (9,7)	2 (22,2)	8 (8,4)	4 (6,5)	7	2 (9,5)	-	-	
3.1 - posologie infra-thérapeutique	36 (15,2)	2 (22,2)	14 (14,7)	17 (27,4)	3 (6,1)	-	-	-	
4.1 - posologie supra-thérapeutique	98 (41,4)	2 (22,2)	26 (27,3)	25 (40,4)	31 (63,3)	14 (66,7)	-	-	
5.1 - médicament prescrit sans indication justifiée	7 (3,0)	1 (11,1)	-	3 (4,8)	3 (6,1)	-	-	-	
7 - effet indésirable	1 (0,4)	-	1 (1,1)	-	-	-	-	-	
8.2 - méthode d'administration non adéquate	2 (0,8)	-	1 (1,1)	1 (1,6)	-	-	-	-	
8.5 - plan de prise non optimal	9 (3,8)	-	6 (6,3)	2 (3,2)	1 (2,0)	-	-	-	
9 - traitement non reçu	1(0,4)	-	1 (1,1)	-	-	-	-	-	
Total N (%)	237 (100,0)	9 (100,0)	95 (100,0)	62 (100,0)	49 (100,0)	21 (100,0)	0 (100,0)	1 (100,0)	

Tableau 3 : Impact clinique selon le problème lié à la thérapeutique médicamenteuse

Les comités ont jugé que 9 interventions sur 237 (3,8%) auraient pu être néfastes aux patients ; ces IP avaient toutes été refusées par le prescripteur (Figure 3). Parmi ces IP considérées comme négatives 6 avaient été formulées par un interne en pharmacie et 3 par un pharmacien sénior.

Enfin 49 IP (20,7%) ont été jugées comme ayant un impact clinique moyen, 62 (26,2%) comme ayant un impact clinique mineur et 95 (40,0%) comme n'ayant pas d'impact clinique.

Pour un seul cas, le comité n'a pas pu se prononcer sur l'impact clinique pour le patient de l'IP. Cette IP est en lien avec un problème de mise à disposition de la carmustine pour laquelle une substitution par un autre protocole de chimiothérapie avait été proposée et acceptée.

Impact économique

Au total 105 IP (44,3%) ont été évaluées par les comités comme ayant un impact économique positif, 94 IP (39,7%) sans impact économique et 38 (16%) comme ayant un impact négatif (Tableau 4).

Parmi les IP ayant un impact économique positif, 83 avaient été acceptées par les prescripteurs (taux d'acceptation : 79,0%). Sur les 10 semaines de l'étude, les 83 IP ont permis de diminuer le coût direct de prise en charge médicamenteuse par les anticancéreux injectables de 15 096,2 €. L'économie moyenne par IP acceptée est de 181,9 € (écart-type : 451,4 € ; médiane : 5,3 € ; minimum : 0,4 € ; maximum : 2019,0 €) (Figure 4).

Impact économique	N (%)
Impact économique négatif : -1	Total = 38 (16)
1 - Ajout (prescription nouvelle)	7
3 - Substitution/Echange	8
6 - Optimisation des modalités d'administration	1
7 - Adaptation posologique	22
Impact économique nul : 0	Total = 94 (39,7)
1 - Ajout (prescription nouvelle)	16
2 – Arrêt	5
3 - Substitution/Echange	16
5 - Suivi thérapeutique	22
6 - Optimisation des modalités d'administration	10
7 - Adaptation posologique	25
Impact économique positif : 1	Total = 105 (44,3)
2 – Arrêt	14
3 - Substitution/Echange	12
6 - Optimisation des modalités d'administration	2
7 - Adaptation posologique	77
Total général	237 (100)

Tableau 4 : Impact économique selon le type d'IP pour la totalité des IP (acceptées ou non)

Cette diminution du coût de la prise en charge médicamenteuse correspond à des IP liées à des adaptations de dose (N=61/83), à des demandes de substitutions (N=11/83), à

des demandes d'arrêt (N=10/83) (Tableau 4). Parmi les demandes de substitutions, 2 sont en rapport avec un protocole d'essai clinique prescrit alors que le patient n'était pas inclus ; ce protocole comprenait du bortézomib et de la bendamustine fournis par l'essai clinique prescrit et dont le remboursement n'aurait pas été demandé en raison de l'organisation mise en place dans notre établissement pour les médicaments pris en charge en sus des GHS. Enfin une demande de substitution concerne une prescription pour un patient inclus dans un essai clinique pour lequel le rituximab était fourni.

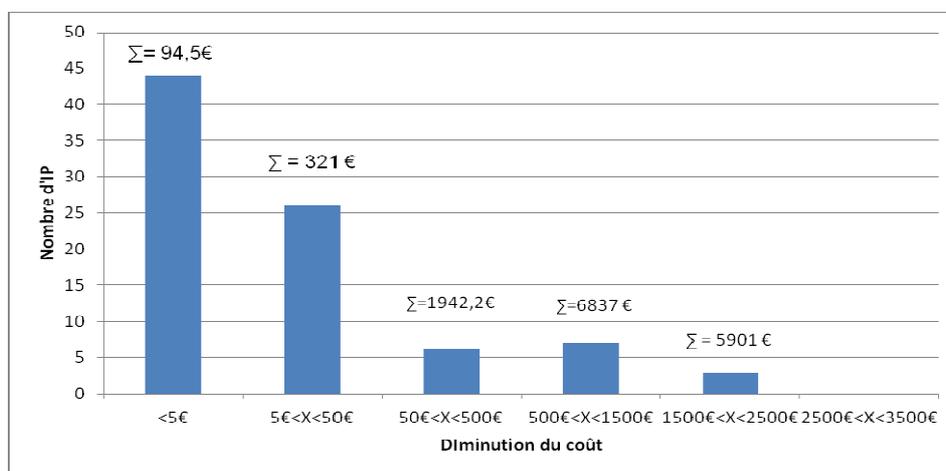


Figure 4 : Diminution du coût direct de prise en charge médicamenteuse des IP acceptées

Parmi les IP ayant un impact économique négatif, 27 avaient été acceptées par les prescripteurs (taux d'acceptation : 71,1%). Sur les 10 semaines de l'étude, ces 27 IP ont augmenté le coût de prise en charge médicamenteuse par les anticancéreux de 11 878,7 €. Le coût supplémentaire moyen par IP acceptée est de 439,9 € (écart-type : 835,5 € ; médiane : 21,9 € ; minimum : 0,6 € ; maximum : 3262,5 €) (Figure 5). Cette augmentation du coût de la prise en charge médicamenteuse correspond à des IP liées à des adaptations de dose (N=15/27), à des demandes d'ajouts (N=6/27), à des demandes de substitutions

(N=5/27) et à une demande d'optimisation des modalités d'administration (N=1/27) (Tableau 4).

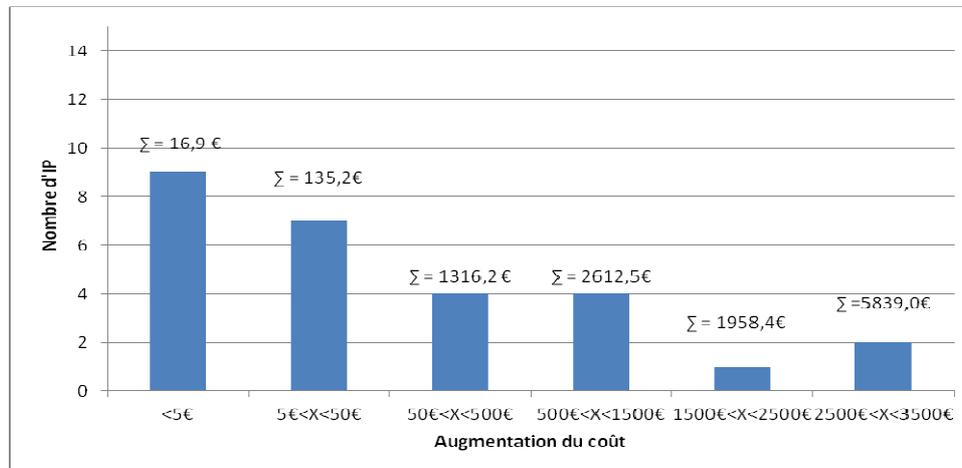


Figure 5 : Augmentation du coût direct de prise en charge médicamenteuse des IP acceptées

Grâce à l'analyse pharmaceutique, une économie totale de 3 218€ du coût direct de prise en charge médicamenteuse a donc été réalisée sur les 10 semaines de l'étude, représentant 0,2% des consommations d'anticancéreux injectables sur cette période.

Impact organisationnel

Au total 160 IP (67,5%) ont été évaluées par les comités comme ayant un impact organisationnel favorable, 71 IP (30,0%) comme n'ayant pas d'impact et 6 (2,5%) comme ayant un impact organisationnel défavorable (Figure 6).

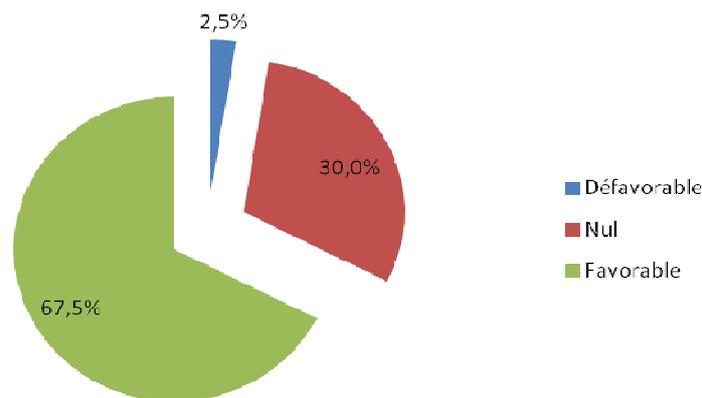


Figure 6 : Niveaux d'impact organisationnel des IP

La majorité des interventions jugées par les comités d'experts comme ayant un impact organisationnel favorable était liée à des demandes d'adaptations posologiques (N=77). Les demandes de substitutions sont retrouvées en seconde position (N=26), puis les IP demandant des ajouts de prescriptions (N=18) en troisième position. Dans la moitié des cas, ces ajouts étaient demandés en raison d'un oubli de feu vert ou de signature de la prescription pour une cure prévue pour un patient. Enfin les demandes d'arrêts représentent le quatrième type d'IP le plus fréquent parmi les IP jugées ayant un impact favorable (N=15).

Parmi les 6 IP ayant un impact organisationnel défavorable, 2 avaient été acceptées par les prescripteurs (taux d'acceptation : 33,3%). Ces IP consistaient en des demandes d'ajustements posologiques (N=3/6), d'ajout (N=1/6), de substitution (N=1/6) et d'optimisation des modalités d'administration (N=1/6). Une des propositions d'ajustement de dose avait déjà été demandée lors de la précédente cure du patient et avait été refusée par le prescripteur, c'est pourquoi le comité a jugé cette IP défavorable au niveau organisationnel.

Pour les services d'HDJ d'oncologie, d'hématologie et de radiothérapie, d'HC d'hématologie et d'oncologie, la majorité des IP a eu impact organisationnel favorable. Dans les services d'HDJ de pneumologie et d'HDJ d'hépatogastroentérologie, la majorité des IP n'a eu pas d'impact organisationnel.

Utilisation de l'échelle CLEO en onco-hématologie

Afin d'utiliser la grille CLEO lors des comités d'experts, un travail préalable de recherche dans les dossiers des patients a dû être réalisé afin de faciliter l'organisation des différents comités (Annexe 2). Une évaluation des coûts des médicaments impliqués dans l'IP avait été préalablement établie afin de faciliter la cotation. Le temps nécessaire pour recueillir toutes ces informations était approximativement situé entre 15 à 30 minutes par IP.

Selon le mode opératoire préalablement exposé aux participants, les comités se sont déroulés de la manière suivante : lecture du cas puis cotation individuelle et indépendante à l'aide de l'échelle CLEO, enfin une discussion était entreprise entre tous les membres afin d'établir une cotation en consensus. Pour chaque comité, les IP avaient été classées par catégories de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et étaient énoncées selon ce classement. Au total 10 heures de réunion des comités d'experts ont été nécessaires pour l'évaluation des 237 IP.

IV. Discussion

Description des IP

Durant l'étude, l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables a permis de détecter des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse qui ont été communiqués auprès des prescripteurs et dont les propositions de modification ont été acceptées dans 75,5% des cas. Ce taux est proche de celui habituellement observé en pharmacie clinique (21,32,33).

Le taux de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse retrouvé dans cette étude est de 10,1% des prescriptions. Parmi les études menées exclusivement en oncologie, l'analyse de la littérature retrouve des taux d'IP ou des taux d'erreurs de prescriptions nécessitant une IP suivant la méthodologie de l'étude, situés entre 1,5% à 27,6% selon les études (25,27,28,34,35). Notre valeur se situe dans cet intervalle. Ces écarts peuvent être expliqués par les différences d'organisation retrouvées dans ces études : informatisation de la prescription, création de protocoles de prescription. En effet dans l'étude de Slama *et al.* dans laquelle les prescriptions d'anticancéreux n'étaient pas informatisées, 27,6% des prescriptions ont nécessité une intervention (34). Vantard *et al.* ont rapporté dans leur étude un taux de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse de 3,0% dans une organisation où la prescription n'est pas informatisée mais où les prescriptions sont établies à partir d'ordonnances standardisées, pré-imprimées, répertoriées dans un thesaurus de protocoles (35). Les différences de résultats peuvent également s'expliquer par les unités de soins incluses, dont les prescripteurs peuvent être plus ou moins spécialisés dans la prescription des cytotoxiques : Slama *et al.* observent dans

leur étude un taux d'erreurs de prescription de 66% parmi les prescriptions de leur service de médecine interne (34). Dans notre étude, le taux d'IP par prescription de 10,1% est relativement important alors que la prescription est informatisée et réalisée à l'aide de protocoles, et que les services non spécialisés dans la prescription d'anticancéreux injectables n'ont pas été inclus dans l'étude. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer ce résultat : proportion importante de prescriptions établies par les internes en médecine (75,9% des IP ont été adressées à un interne en médecine), logiciel informatique ne permettant pas de constater si la valeur de la créatinine a été actualisée et répétitions d'un même problème lié à la thérapeutique pour un patient d'une cure à l'autre.

Les 3 médicaments pour lesquels les pharmaciens ont formulé le plus d'IP sont le carboplatine (N=39), le cisplatine (N=36) et le fluorouracile (N=26). Les dérivés du platine ont concerné respectivement 16,5% et 15,2% des IP. Dans leur étude Vantard *et al.* retrouvent que les dérivés du platine concernent 31,6% des IP (35). Ceci est justifié par le calcul complexe de la dose de carboplatine avec la formule de Calvert, nécessitant donc une actualisation de la créatinine à chaque cure. Pour le cisplatine, la proportion importante d'IP le concernant est expliquée en raison de sa toxicité qui le contre-indique dès qu'une clairance à la créatinine est inférieure à 60 mL/min, nécessitant également une actualisation de la créatinine à chaque cure. Ainsi, la nécessité d'un suivi rapproché de la fonction rénale pour ces deux médicaments, explique la nécessité d'intervenir plus fréquemment. De plus, lors du comité d'experts de pneumologie, il a été constaté que dans notre établissement, les médecins utilisaient pour évaluer la fonction rénale la clairance selon CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) tandis que les pharmaciens utilisaient la formule de Cockcroft et Gault calculée automatiquement par le logiciel de prescription. Suivant la

formule utilisée, les clairances à la créatinine calculées sont différentes, et dans certains cas l'estimation de la fonction rénale selon Cockcroft et Gault contre-indique la prescription de cisplatine alors que l'estimation selon CKD EPI ne la contre-indique pas. Le fluorouracile est le 3^{ème} anticancéreux injectable le plus concerné par des IP car il est le médicament le plus prescrit sur la période de l'étude.

La typologie des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse est proche de celle retrouvée dans la littérature. Les problèmes de surdosage et de sous-dosage ont aussi été les problèmes les plus observés dans l'étude de Vantard *et al.* (54,1% des cas) et de Nerich *et al.* (61,0% des cas) (27,35). Dans notre étude, la majorité des IP ayant un impact clinique majeur correspond à des demandes d'adaptation posologique. Ces problèmes de posologie apparaissent principalement lors d'oubli d'adaptation lié à des problèmes de toxicité et dans un cas en radiothérapie pour lequel le schéma thérapeutique voulu ne correspondait pas au protocole utilisé pour la prescription. Pour Vantard *et al.*, le troisième type de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse le plus fréquent concerne des problèmes d'effets indésirables pour lesquels des adaptations posologiques ou des arrêts avaient été demandés. Dans notre étude ces problèmes ont été classés comme des problèmes de surdosage. Nous retrouvons dans notre étude, les problèmes de monitoring à suivre en troisième position des problèmes les plus fréquemment observés. Les valeurs de créatinine des patients traités par cisplatine et par carboplatine sont notées à chaque cure dans le dossier du patient à l'URCC. Ainsi lorsque celle-ci est identique d'une cure à l'autre, la biologie n'étant pas disponible dans le dossier informatique du patient du fait de sa réalisation en laboratoire de ville, la mise à jour de la créatinine est demandée au prescripteur pour l'analyse pharmaceutique.

Impact clinique

Notre étude met en évidence qu'il existe un impact clinique positif de l'analyse pharmaceutique des prescriptions de chimiothérapies anticancéreuses injectables.

Aucune IP, lors de notre période de recueil, n'a été considérée comme ayant un impact vital pour le patient, contrairement à Knez *et al.* où 5% des IP avaient été jugées comme évitant potentiellement un décès du patient (26). Grangeasse *et al.* jugent que 6% des IP auraient pu éviter des accidents probablement fatals en évitant des co-prescriptions de protocole, ou en demandant des arrêts de prescriptions étant donné que la biologie ne permettait pas l'administration de la chimiothérapie. Dans l'étude de Ranchon *et al.*, 2,6% des EM détectées lors de l'analyse pharmaceutique auraient pu engendrer des conséquences fatales pour les patients (28). Ces erreurs concernaient essentiellement des problèmes de surdosage pour lesquels la dose prescrite était supérieure de 3 fois à plus de 50 fois la dose théorique. Dans notre étude il n'y a eu aucun cas de co-prescription de protocoles. Les 2 surdosages les plus importants concernent le trastuzumab et le cetuximab pour lesquels les doses prescrites sont supérieures à 3 fois la dose théorique. Étant donné que les patients ne présentaient pas de toxicité particulière à ces médicaments, le comité d'experts d'oncologie n'a pas considéré que ces 2 cas de surdosages auraient pu engager le pronostic vital du patient. Cependant, dans notre recueil, un similaire aux IP jugées comme pouvant éviter potentiellement un décès du patient par Grangeasse *et al.*, concernait une prescription signée et pour laquelle le feu vert avait été donné alors que le patient ne devait pas recevoir de chimiothérapie en raison d'une toxicité hématologique. L'IP en lien n'a pas été considérée comme pouvant empêcher un décès ou un soin intensif du patient

par le comité car il a été considéré que selon le scénario le plus probable, le patient et les infirmières étaient informées de l'annulation, ainsi même si la chimiothérapie avait été préparée, elle n'aurait pas été administrée. L'évaluation de cette IP a conduit à des débats entre les experts, mais selon la méthodologie liée à l'utilisation la grille CLEO, il fallait envisager le scénario le plus probable selon l'organisation relative à notre structure.

Au final, dans notre étude 55,8% des IP ont été considérées comme ayant un impact clinique positif. Grangeasse *et al.* retrouvent en utilisant l'échelle de Hatoum, que 31,9% des IP ont un impact clinique positif jugé potentiellement significatif (25). Nos meilleurs résultats peuvent s'expliquer en partie par l'utilisation de grilles différentes : la grille CLEO possède la particularité de considérer que les IP pouvant améliorer la satisfaction du patient, son adhésion au traitement, sa connaissance du traitement, ont un impact clinique positif qualifié de mineure. Notre étude se distingue également de celles retrouvées dans la littérature car l'utilisation de la grille CLEO permet de coter les IP ayant un impact clinique négatif. Au final 6 IP ont été considérées par les comités d'experts comme ayant un impact clinique négatif. Pour 5 des 6 IP, le manque de pertinence peut se justifier par un changement de l'état clinique du patient méconnu du pharmacien, car non documenté dans le dossier. Le manque de pertinence de la dernière IP ayant un impact clinique négatif est expliqué par une erreur d'appréciation dans l'analyse pharmaceutique.

Impact économique

Par ailleurs, notre étude démontre que l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables présente un impact économique positif pour le CHUG. D'autres études retrouvées dans la littérature ont également démontré que l'activité d'analyse

pharmaceutique des prescriptions permettait de diminuer les coûts directs médicamenteux pour les établissements de soins (27,36–40). Les comités d'experts de notre étude ont estimé que 44,3% des IP réduisaient le coût direct de prise en charge médicamenteuse. Dans une étude menée au CHU de Besançon, s'intéressant spécifiquement à l'analyse pharmaceutique des anticancéreux injectables, Nerich *et al.* ont retrouvé que 31,7% des IP diminuaient le coût direct de prise en charge médicamenteuse (41). Dans cette même étude, il a été estimé que les 1459 IP réalisées sur une période d'un an ont généré pour leur CHU une diminution du coût direct de prise en charge médicamenteuse de 37 161,9 € pour les IP ayant un impact économique positif et une augmentation du coût direct de prise en charge médicamenteuse de 12 025,9 €, soit une économie de 25 136 €. En extrapolant nos résultats sur une année, l'économie obtenue pour le CHUG est de 16 731 €. Il reste difficile de comparer les données entre ces 2 études, en effet l'estimation des coûts repose directement sur les prix d'achat des anticancéreux injectables, ce qui diffère suivant les établissements et les années.

Dans notre étude, l'estimation des coûts est calculée selon l'hypothèse où l'IP a un impact économique sur une seule cure. D'autres études, visant à évaluer l'impact des IP sur les coûts directs de prise en charge médicamenteuse, font l'hypothèse que l'impact temporel d'une IP ne se limite pas à un seul jour (39,40). Notre hypothèse permet une estimation des coûts la plus minime possible. Ainsi même dans les conditions les plus défavorables, l'activité d'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables présente un intérêt économique. La réalisation d'une étude de sensibilité estimant les coûts selon l'hypothèse que l'impact temporel d'une IP ne se limite pas à un seul jour semble plus difficile dans notre contexte. En effet compte tenu du rythme

d'administration des chimiothérapies, il n'est pas possible de se baser sur la durée moyenne de séjour des patients, comme utilisé dans la méthodologie d'autres études, pour formuler des hypothèses concernant l'impact temporel des IP.

Impact organisationnel

La majorité (67,5%) des IP avait un impact organisationnel favorable selon les comités d'experts. Au total 41 IP sur les 237 réalisées pendant l'étude ont été considérées comme ayant uniquement un impact organisationnel favorable. Ces IP demandaient par exemple : de modifier la date, ou l'unité de rattachement de la prescription afin de corriger des informations correspondant à la venue du patient. Ces modifications étaient demandées dans le but de faciliter le travail des infirmières en leur permettant de visualiser la prescription à la bonne date pour la bonne unité de soins et de valider l'administration des chimiothérapies. Certains comités d'experts ont jugé que des demandes d'adaptations posologiques inférieures à 5% de la dose prescrite, en rapport avec des erreurs de poids ou de taille, ne présentaient pas d'impact clinique et économique significatif mais présentaient pourtant un impact organisationnel favorable, considérant que ces IP sécurisaient la prescription. Selon la version 3 de l'échelle CLEO, il est possible d'interpréter la dimension organisationnelle de diverses manières et selon le point de vue des différents professionnels de santé. Ceci explique en partie les différences de résultats observées à propos de l'impact organisationnel parmi les différents comités d'experts : par exemple le comité d'experts en hématologie a considéré que 88,4% des IP évaluées lors de ce comité avaient un impact organisationnel positif, tandis que pour le comité d'hépatogastroentérologie seulement 6,7% des IP avaient un impact organisationnel positif. Ainsi ces disparités d'interprétation

expliquent peut-être les mauvais résultats du test de concordance concernant la dimension organisationnel de l'échelle CLEO obtenu dans le travail de thèse mené en parallèle.

Utilisation de l'échelle CLEO

La détermination des niveaux d'impacts cliniques, économiques et organisationnels a été plutôt aisée : en effet, dans un seul cas en hématologie, le comité n'a pas pu déterminer quel pouvait être l'impact clinique de l'IP. Cette IP concerne une demande de substitution, en raison de l'indisponibilité transitoire de carmustine, par un autre protocole de chimiothérapie pour lequel il n'existe aucune étude dans la tranche d'âge du patient. Etant donné que le protocole proposé n'avait jamais été étudié chez cette population, il est légitime que les experts du comité n'aient pu se prononcer sur l'impact clinique de cette IP. Pour les dimensions économique et organisationnelle, les différents comités d'experts ont pu déterminer un niveau d'impact pour la totalité des IP.

Néanmoins, cette grille présente une limite en oncologie car elle ne permet pas de coter la perte de chance induite par l'oubli d'un médicament. En pneumologie par exemple, 2 IP relatives à des demandes d'ajout de bevacizumab chez des patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires métastatiques ont été jugées comme mineures par le comité d'experts. En effet, le médecin spécialiste de la discipline a considéré que cette IP améliorerait uniquement la satisfaction des patients en diminuant le temps d'attente grâce à la détection par le pharmacien de l'oubli. L'omission d'une cure de bévacizumab n'ayant pas de conséquence clinique à court terme pour les patients et compte tenu du pronostic péjoratif de ces pathologies, ces IP n'ont pas été considérées comme majeures.

V. Conclusion

Depuis la création de notre URCC des actions ont été mises en œuvre afin de sécuriser la prescription des anticancéreux injectables : informatisation de la prescription permettant un calcul automatique de la surface corporelle et des doses, élaboration de protocoles de prescription. Cependant, malgré ces démarches de sécurisation, il existe toujours un risque résiduel d'erreur, justifiant la nécessité d'une analyse pharmaceutique des anticancéreux injectables. Cette analyse semble essentielle à l'organisation mise en place dans notre établissement, elle permet d'éviter des EM pouvant avoir des conséquences graves pour les patients. Initialement la centralisation de la préparation des anticancéreux injectables a été en partie motivée par des raisons économiques grâce à l'optimisation des reliquats de médicaments anticancéreux. Néanmoins, dans notre étude il apparaît que cette centralisation présente un intérêt économique supplémentaire grâce à l'activité d'analyse pharmaceutique des prescriptions. Les IP demandant des adaptations de dose, des substitutions, des arrêts permettent de diminuer les coûts directs de prise en charge médicamenteuse. Au total, les pharmaciens réalisent plus d'IP ayant un impact économique positif que d'IP ayant un impact économique négatif, ce qui a permis une économie totale de 3 218€ sur les 10 semaines de l'étude.

Il serait intéressant de formaliser une méthodologie d'évaluation de l'impact clinique et économique des IP réalisées lors de la validation des anticancéreux injectables afin de suivre ces indicateurs en continu. Selon les résultats obtenus dans le travail de thèse mené en parallèle afin de valider l'échelle CLEO, il pourrait être envisagé que les pharmaciens évaluent seuls leurs propres IP. Cette évaluation, plus facile à développer qu'une évaluation systématique par des comités d'experts, serait moins chronophage et moins complexe. Elle

pourrait donc être mise en œuvre de manière continue. Ce suivi permettrait ainsi de valoriser d'un point de vue clinique et économique l'activité d'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables.

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Cette étude s'intéressant à l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables a montré que cette activité présentait un impact clinique et économique. Il serait intéressant de développer cette évaluation de manière systématique afin de valoriser d'un point de vue clinique et économique, l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables.

Le temps nécessaire pour le recueil d'informations utiles à l'évaluation en comité et pour la coordination des comités, est conséquent ; ce qui limite l'application de cette méthodologie en continu. Pour certaines études retrouvées dans la littérature, la cotation de l'impact clinique était réalisée, dans un premier temps par l'équipe de pharmacie clinique oncologique puis dans un second temps cette cotation était validée par un médecin référent de la discipline, pour d'autres études, les IP étaient d'abord classées par les pharmaciens selon leur niveau d'impact clinique et seules les IP ayant un impact clinique significatif étaient évaluées par des médecins spécialistes de la discipline (25,26). Lorsque notre étude a été menée, les pharmaciens ou internes de l'URCC effectuant des IP cotaient chacune de leurs IP selon les trois dimensions de la grille CLEO. En parallèle, un interne de pharmacie clinique a également, après analyse du dossier patient, coté la totalité des IP sans tenir compte de la cotation établie par la personne ayant réalisée l'IP. Ainsi le travail de thèse réalisé de manière concomitante a testé la validité (concordance entre la cotation effectuée par les pharmaciens ou internes de l'URCC et celle des comités d'experts) et la fiabilité (concordance entre la cotation effectuée par les pharmaciens ou internes de l'URCC et l'interne de pharmacie clinique) des trois dimensions. Les résultats de cette étude ont

permis de valider la dimension clinique et économique de l'échelle CLEO mais pas la dimension organisationnelle. Ainsi, il pourrait être envisagé que les pharmaciens ou internes de l'URCC évaluent eux-mêmes l'impact de leurs IP à l'aide de la grille CLEO. Les IP ayant un impact clinique majeur ou vital pour le patient et les IP en lien avec des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse les plus fréquents pourraient être sélectionnées afin de faire l'objet d'un retour aux prescripteurs. Ce retour pourrait être organisé selon le format des revues de morbi-mortalité avec les buts suivants : la cotation en consensus des IP jugées par les pharmaciens comme ayant un impact clinique majeur ou vital pour le patient, la description précise des conséquences cliniques potentielles pour le patient, l'analyse des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et de leurs causes afin de mettre en place des actions correctives ou préventives. La mise en œuvre de ces revues permettrait aussi bien de diminuer la survenue de problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse que d'améliorer la pertinence des IP. Ainsi après avoir finalisé la totalité des comités d'experts, il a déjà été évoqué la possible mise en place d'une formation destinée aux internes en début de semestre afin de les sensibiliser aux erreurs de prescriptions les plus fréquentes détectées dans notre étude. Un autre exemple concerne les comités d'experts de pneumologie, pendant lesquels il a été mis en évidence que les médecins utilisaient la formule CKD EPI afin d'évaluer la fonction rénale des patients, alors que les pharmaciens ou les internes de l'URCC utilisaient la formule de Cockcroft et Gault. Ainsi lors des comités d'experts, des échanges ont déjà permis d'évoquer des axes d'améliorations.

La description précise des conséquences cliniques potentielles pour le patient des IP ayant un impact clinique majeur ou vital, permettrait de réaliser une étude médico-économique selon le point de vue de l'assurance maladie en simulant le coût des GHS

correspondants et de ne pas restreindre uniquement l'évaluation économique aux coûts directs. Selon le modèle développé par Ranchon *et al.* dans leur étude, cette description devrait comprendre : une description précise de la toxicité attendue (hématologique, digestive, rénale, cardiaque, neurologique, pulmonaire, hépatique, infectieuse) des médicaments supplémentaires évités (facteurs de croissance hématopoïétiques, antibiotiques,...), du type d'hospitalisation nécessaire (HDJ, HC, soins intensifs ou réanimation), du nombre de jours d'hospitalisation ou de prolongement d'hospitalisation nécessaire, des actes nécessaires (transfusion, épuration extra-rénale, surveillance biologique, imagerie..) (28). Dans cette étude, menée au CHU de Lyon, il a été estimé que sur un an, les EM concernant les chimiothérapies auraient pu être la cause de 216 journées supplémentaires d'hospitalisation et que les dépenses liées aux journées supplémentaires d'hospitalisation et de médicaments s'élevaient à 92 907 €, si ces erreurs n'avaient pas été détectées par l'analyse pharmaceutique (28). Nerich *et al.* ont quant à eux mené une étude coût-bénéfice s'intéressant à l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux, selon le point de vue de l'assurance maladie : sur un an, il a été estimé que 419 jours supplémentaires d'hospitalisation avaient été évités, que le rapport coût bénéfice de l'analyse pharmaceutique était de 33,3 permettant d'économiser 249 844 € par an (41). Notre étude se limite uniquement aux coûts directs de prise en charge en anticancéreux injectables, l'évaluation des coûts des GHS, des ressources consommées évitées grâce à l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables permettrait d'estimer les économies réalisées selon la perspective de l'assurance maladie.

L'analyse pharmaceutique semble présenter un intérêt organisationnel pour les professionnels de santé, puisque 67,5% des IP ont été considérées par les différents comités

d'experts comme présentant un impact organisationnel favorable. Cette partie de l'étude est originale, à notre connaissance aucune autre étude, ne s'est spécifiquement intéressée à l'impact des IP pour les professionnels de santé. Néanmoins, il n'a pas été possible de conclure concernant les résultats de cette partie de notre étude : la dimension organisationnelle de la grille utilisée n'a pas pu être validée en raison de résultats trop discordants. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. La version 3 de l'échelle CLEO notifie comme exemple pouvant avoir un impact organisationnel : l'amélioration de la sécurité. Certains experts ont compris que l'amélioration de la sécurité du patient avait donc un impact organisationnel, cependant cette ligne devait être comprise comme «l'amélioration de la sécurité des professionnels de santé ». Ce point sera reformulé dans la version suivante de l'échelle CLEO. La dimension organisationnelle de l'échelle utilisée présentait l'intérêt de pouvoir être interprétée suivant le point de vue de différentes professions. Cependant l'impact organisationnel des IP peut être favorable pour le médecin, défavorable pour les infirmières. Ainsi il nous a semblé que la dimension organisationnelle de la grille était trop générale. La recherche d'une méthode d'évaluation de l'impact organisationnel des IP doit donc être poursuivie.

Cette étude confirme que les EM concernant les médicaments anticancéreux injectables sont à haut risque. En effet malgré les moyens mis en place pour sécuriser la prescription de ces médicaments (création de protocoles de prescription, informatisation de la prescription), l'analyse pharmaceutique permet d'éviter des hospitalisations ou des prolongements d'hospitalisation dans les cas les plus graves. Cette activité présente un intérêt économique pour notre établissement. Une étude médico-économique prenant en compte les coûts économisés par les hospitalisations potentielles évitées, permettrait de

montrer l'impact économique de l'analyse pharmaceutique des anticancéreux injectables pour l'assurance maladie. Cette activité présente peut-être également un intérêt organisationnel pour les acteurs du système de santé; une autre étude concernant exclusivement les conséquences organisationnelles, utilisant d'autres outils, est nécessaire pour confirmer cette hypothèse. Cette étude démontre ainsi que l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables reste essentielle à notre organisation.

THESE SOUTENUE PAR : Céline ZECCHINI épouse PRINA

TITRE :

**IMPACT CLINIQUE, ECONOMIQUE ET ORGANISATIONNEL DES
INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES LORS DE L'ANALYSE DES
PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX INJECTABLES**

CONCLUSIONS :

La centralisation des préparations de chimiothérapies injectables sous responsabilité pharmaceutique est une exigence réglementaire ; ainsi toutes les prescriptions de chimiothérapies bénéficient d'une analyse pharmaceutique avant leur préparation. Cette analyse permet de détecter des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, pour lesquels, une intervention pharmaceutique (IP) est formulée auprès du prescripteur. Compte tenu du faible index thérapeutique des anticancéreux, de leur coût et de la complexité des protocoles, les IP émises peuvent avoir un impact important qu'il soit clinique pour le patient, économique pour l'établissement de santé ou organisationnel pour l'ensemble des personnels soignants.

Au sein de notre établissement, la totalité des prescriptions d'anticancéreux injectables fait l'objet d'une analyse pharmaceutique de niveau 2 selon la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) par les pharmaciens de l'URCC. Dans ce contexte, nous avons évalué l'impact clinique, économique et organisationnel des IP, grâce à la grille d'évaluation CLEO créée par la SFPC, en organisant des comités d'experts pluri-professionnels incluant pour chacun un médecin spécialiste de la discipline, un pharmacien de l'URCC, un pharmacien clinicien et un expert en pharmacovigilance.

Dans notre étude, réalisée sur une période de 10 semaines de juillet à septembre 2014, 237 IP ont été recueillies concernant 200 prescriptions. Les comités d'experts ont considéré que 21 IP (8,9%) avaient eu un impact clinique majeur pouvant empêcher un dommage temporaire entraînant ou allongeant un séjour hospitalier ou un dommage permanent pour le patient, 49 IP (20,7%) un impact clinique moyen, 62 IP (26,2%) un impact clinique mineur, 95 IP (40,0%) sans impact clinique et 9 IP (3,8%) un impact clinique négatif. Par ailleurs 105 IP (44,3%) ont été évaluées comme ayant eu un impact économique positif pour notre établissement représentant, une économie du coût direct de prise en charge

médicamenteuse de 15 096 € et 38 IP (16,0%) comme ayant eu un impact économique négatif augmentant, le coût direct de prise en charge médicamenteuse de 11 878 €. Enfin sur le plan organisationnel, les experts ont jugé que 160 IP (67,5%) avaient présenté un impact organisationnel favorable.

Ainsi cette étude montre que l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables dans notre établissement a un impact conséquent en évitant dans les cas les plus graves des hospitalisations ou des allongements de séjours hospitaliers ainsi que des dommages permanents pour les patients. Cette activité permet également de réaliser des économies en anticancéreux injectables pour notre structure. Il n'est pas possible de conclure à propos de l'impact organisationnel : cette dimension n'ayant pas pu être validée par la grille utilisée.

Malgré l'informatisation et la création de protocoles de prescription des anticancéreux injectables dans un but de sécurisation de la prescription, cette étude prouve que l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables reste essentielle afin d'éviter des erreurs médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves pour les patients. De plus, cette activité présente un intérêt économique pour l'établissement. Il serait intéressant de formaliser cette évaluation pour la réaliser en continu, afin de valoriser d'un point de vue clinique et économique l'activité d'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/06/2015

LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Dr. Pierrick BEDOUCH

BIBLIOGRAPHIE

1. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.
2. Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie.
3. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations. 2008.
4. Sessink PJ, Wittenhorst BC, Anzion RB, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health*. 1997 Jun;52(3):240–4.
5. Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, Thore L, Bost M. Evaluation de la contamination par le platine d'une unité centralisée de préparation des médicaments cytotoxiques. *Bull Cancer (Paris)*. 2002 Dec 20;89(11):949–55.
6. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C. Economic impact of centralized preparation of cytotoxic drugs. *J Pharm Clin*. 2003 Oct 1;22(4):181–5.
7. Rohrbach P, Collinot J-P, Arth A, Dehove M. Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur : incidence économique. *J Pharm Clin*. 2000 Feb 6;18(4):273–6.
8. Favier M, Fliche E, Bressolle F. Economic benefit of a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in isolator. *J Oncol Pharm Pract*. 1996 Sep 1;2(3):182–5.
9. Martin F, Legat C, Coutet J, Bracco-Nolin C-H, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C, et al. Maîtrise des erreurs de préparation des médicaments anticancéreux en unité centralisée : de l'épidémiologie à l'assurance qualité. *Bull Cancer (Paris)*. 2004 Dec 1;91(12):972–6.
10. Pelus E, Dellanegra M, Charlety D, Magnin N, Petit N, Meylan I. Unité de préparation centralisée des cytotoxiques : de la mise en place à l'assurance-qualité. *J Pharm Clin*. 1998 Aug 13;17(2):97–102.
11. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To error is human : Building a safer health system*. Washington DC : National Academy Press; 1999
12. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. 1ère édition : Société Française de Pharmacie Clinique. http://www.adiph.org/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf consulté le 8 avril 2015
13. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;58(7):479–82.
14. Phillips J, Beam S, Brinker A, Holquist C, Honig P, Lee LY, et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2001 Oct 1;58(19):1835–41.

15. Classification for drug-related problems. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation PCNE. V6.2 2010 http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf consulté le 20 avril 2015
16. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Apr;57(4):513–21.
17. Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu É, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Ann Pharm Fr*. 2009 Jan;67(1):3–15.
18. Pourrat X, Antier D, Crenn I, Calais G, Jonville-Bera A-P, Rouleau A. A prescription and administration error of cisplatin: a case report. *Pharm World Sci*. 2004 Apr 1;26(2):64–5.
19. Kaufman IA, Kung FH, Koenig HM, Giammona ST. Overdosage with vincristine. *J Pediatr*. 1976 Oct;89(4):671–4.
20. 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 Jan 22;277(4):307–11.
21. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose F-X, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Feb;40(1):32–40.
22. Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin*. 2004;23(3):141–7.
23. Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci*. 2006 Oct 26;28(4):181–8.
24. Vo TH, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose FX, Bosson J-L, Conort O, Allenet B, Bedouch P. Développement de l'échelle multidimensionnelle "CLEO" pour évaluer la pertinence d'une intervention pharmaceutique. Communication orale. Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique presented at; 2014 Février; Grenoble.
25. Grangeasse L, M. Juste, François-Xavier Rose, Renaud Roubille, Chaigneau L, Medjoub M, Larosa F, Bracco-Nolin CH, et al. Prescription informatisée et protocolisée des chimiothérapies : risque iatrogène résiduel et interventions pharmaceutiques. *J Pharm Clin*. 2006 Jan 1;25(1):33–8.
26. Knez L, Laaksonen R, Duggan C. Evaluation of clinical interventions made by pharmacists in chemotherapy preparation. *Radiol Oncol*. 2010 Sep 22;44(4):249–56.
27. Nerich V, Limat S, Demarchi M, Borg C, Rohrlich PS, Deconinck E, et al. Computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs: an epidemiologic study of prescribing medication errors. *Int J Med Inf*. 2010 Oct;79(10):699–706.
28. Ranchon F, Salles G, Späth H-M, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. 2011;11:478.

29. Société Française de Pharmacie Clinique. Act-IP© v2. <http://www.actip.sfpc.eu/actip>.
30. Société de Pharmacie Clinique Oncologique. Adaptation des ressources liées à la pharmacie Oncologique. Recommandations. 2012.
31. Juste M, Allenet B, Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Roubille R. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin*. 2012;47(4):293-95.
32. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother*. 2008 Jul;42(7):1095–103.
33. Benoit P, Mangerel K, Garreau I, Vonna P, Juste M. Evaluation des moyens mis en oeuvre et acceptation d'une présence pharmaceutique dans les services de soins. *J Pharm Clin*. 2007 Apr 1;26(2):83–90.
34. Slama C, Jerome J, Jacquot C, Bonan B. Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications. *Pharm World Sci PWS*. 2005 Aug;27(4):339–43.
35. Vantard N, Ranchon F, Schwiertz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat M-G, et al. EPICC study: evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Apr 1;40(2):196–203.
36. Hatoum HT, Hutchinson RA, Witte KW, Newby GP. Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: inpatient care and cost reduction. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988 Mar;22(3):252–9.
37. Nesbit TW, Shermock KM, Bobek MB, Capozzi DL, Flores PA, Leonard MC, et al. Implementation and pharmacoeconomic analysis of a clinical staff pharmacist practice model. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2001 May 1;58(9):784–90.
38. Kausch C, Sean PT, Boelle P-Y, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin*. 2005 Apr 1;24(2):90–7.
39. Rose F-X, Escofier L, Conort O, Charpiat B, Bedouch P, Allenet B, Roubille R, Juste M M. Etude multicentrique de l'impact économique des interventions pharmaceutiques. *Gest Hosp*. 2009 Nov;(490):549–54.
40. Gorce T, Cestac P. Evaluation de l'impact économique de l'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses: application des prescriptions de chirurgie digestive du CHU Toulouse. Limoges, France: S.C.D. de l'Université de Limoges; 2013.
41. Nerich V, Borg C, Villanueva C, Thiery-Vuillemin A, Helias P, Rohrlich P-S, et al. Economic impact of prescribing error prevention with computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2013 Mar;19(1):8–17.

ANNEXE 1

EVALUATION DES IMPACTS D'UNE INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PAR L'ECHELLE CLEO v3

1. IMPACT CLINIQUE (CL)

Score	Impact	Définition: L'impact clinique est évalué selon le scénario prévu le plus probable avec ou sans l'IP, et non pas le pire/meilleur scénario
-1C	Nuisible	L'IP peut conduire à des résultats défavorables concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
0C	Nul	L'IP n'a pas d'influence sur le patient concernant l'état clinique, la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse et/ou la qualité de vie du patient.
1C	Mineur	L'IP améliore la connaissance, la satisfaction, l'adhésion médicamenteuse, et/ou la qualité de vie OU l'IP peut empêcher un dommage qui ne requiert pas de surveillance/traitement
2C	Moyen	L'IP empêche un dommage qui requiert une surveillance accrue ou un traitement, mais n'entraîne pas ou n'allonge pas un séjour hospitalier du patient.
3C	Majeur	L'IP empêche un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP empêche un accident qui entraîne potentiellement un soin intensif ou le décès du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact clinique.

- + L'impact clinique est évalué du point de vue **clinique chez le patient**.
- + **Dommage:** dommage corporel - altération des capacités *physiques* et *psychiques* survenant au décours d'un accident ou d'une maladie.
- + **Qualité de vie:** fonction *physique* (autonomie, capacités physiques, capacités à réaliser les tâches de la vie quotidienne...), *psychologique* (anxiété, dépression, émotivité...), *sociale* (rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel, engagement dans des relations personnelles, participation aux activités sociales et de loisirs...) et *somatique* (symptômes liés à la maladie).
- + **Surveillance:** *Suivi clinique (physiologique ou psychologique), biologique* pertinent.
- + **Traitement:** *Changement de thérapie ou ajout d'un traitement médical/chirurgical supplémentaire.*

2. IMPACT ECONOMIQUE (E)

Score	Impact	Définition
-1E	Augmentation du coût	L'IP augmente le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
0E	Pas de changement	L'IP ne modifie pas le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
1E	Réduction du coût	L'IP économise le coût de la prise en charge médicamenteuse du patient.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact économique.

- + Le coût de la prise en charge médicamenteuse contient deux éléments principaux:
 - o Le coût des médicaments
 - o Le coût de surveillance de la prise en charge médicamenteuse (par exemple, suivi clinique, cinétique, biologique...).
- + Le coût de la prise en charge médicamenteuse se base sur le coût financier de l'hôpital.

3. IMPACT ORGANISATIONNEL (O)

Score	Impact	Définition
-1O	Défavorable	L'IP diminue la qualité du processus des soins.
0O	Nul	L'IP ne change pas la qualité du processus des soins.
1O	Favorable	L'IP augmente la qualité du processus des soins.
ND	Non-déterminé	Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer l'impact organisationnel.

- + L'impact organisationnel est codé selon l'impact global sur la qualité du processus des soins selon la perspective des personnels soignants (eg. économies de temps; amélioration de sécurité, de connaissance, de satisfaction au travail des personnels soignants; facilitation des tâches professionnelles ou du travail d'équipe, de continuité des soins; etc.)

ANNEXE 2

Code_IP	Initiales patient	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	Surface corporelle (m ²)	ATCD Patient	Date_Horaire_IP	Service	Protocole_Médicament	Description IP		Consultation_dossier
											Problème médicamenteux	Type d'intervention	
183	MRA MOH	H	58	80	170	1,94	Lymphome B à grandes cellules cérébral CD20+. J1 cure n° 1 le 02/09/2014 Autres : EP, HTA, Abscès plantaire gauche à staphylocoque, ostéite traitée en juillet 2014, Diabète non insulino dépendant compliquée d'une neuropathie périphérique	02/09 15 : 00	Hémato B	LNH SNC MVBP Carmustine	1.1 - non conformité au livret	3 - Substitution/Echange	Protocole prescrit comprend un médicament en rupture de stock à J3 : carmustine. Demande de substitution. Mise en place d'un traitement de type MPVA malgré l'âge du patient de moins de 60 ans finalement prescrit par le médecin, compte tenu de la non disponibilité du BCNU
45	KIR JEA	H	70	99	170	2,16	Lymphome malin non hodgkinien B du manteau à petites cellules Ligne thérapeutique n° 1 : CHOP-MABTHERA - 3cures R-CHOP 14-CARDIOXANE de janvier à février 2010; 2eme ligne Bendamustine mabthera de mars à mai 2010 Réalisation de la 2 cures d'ARACYTINE haute dose puis autogreffe CSP le 7/10/10 après BEAM 200 Diagnostic de rechute en février 2014 : 11 avril 2014 : première cure de R-HAD Progression sous traitement : RiBVD. 1ere cure le 19/06/2014 Autres : HTA, hypercholestérolémie, DNID	18/07 12 : 35	Hémato B	LNH Manteau RiBVD Rituximab Bortezomib Bendamustine	1.2 - non conformité aux consensus	3 - Substitution/Echange	Prescription du protocole RiBVD mais le est patient traité selon RiBVD et n'est pas inclus dans le protocole. Protocole de l'essai clinique fourni le bendamustine et velcade, qui sont remboursés en sus de la T2A.
133	KIR JEA	H	70	91	170	2,07	Lymphome malin non hodgkinien B du manteau à petites cellules Ligne thérapeutique n° 1 : CHOP-MABTHERA - 3cures R-CHOP 14-CARDIOXANE de janvier à février 2010; 2eme ligne Bendamustine mabthera de mars à mai 2010 Réalisation de la 2 cures d'ARACYTINE haute dose puis autogreffe CSP le 7/10/10 après BEAM 200 Diagnostic de rechute en février 2014 : 11 avril 2014 : première cure de R-HAD Progression sous traitement : RiBVD. 1ere cure le 19/06/2014 Autres : HTA, hypercholestérolémie, DNID	18/08 11 : 41	Hémato B	LNH Manteau RiBVD Rituximab Bortezomib Bendamustine	1.2 - non conformité aux consensus	3 - Substitution/Echange	Prescription du protocole RiBVD mais le est patient traité selon RiBVD et n'est pas inclus dans le protocole. Protocole de l'essai clinique fourni le bendamustine et velcade, qui sont remboursés en sus de la T2A.
112	GHE AMO	H	59	88	178	2,08	Myélomes multiples à chaîne légère lambda Protocole MIRE : 4 VD du 26/02/2014 au 29/04/2014 Autogreffe le 19/06	25/08 9 :20	HDJ Hémato	MM MYRE grpe 1 non dialysé bras BD cycles 4 à 6 Botézomib	1.2 - non conformité aux consensus	3 - Substitution/Echange	Patient traité selon MYRE, car le patient a été autogreffé, une fois l'autogreffe faite le patient sort du protocole. Protocole de l'essai clinique fourni le bortézomib, qui est un MO.



Serment de Galien



« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

IMPACT CLINIQUE, ECONOMIQUE ET ORGANISATIONNEL DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES LORS DE L'ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'ANTICANCEREUX INJECTABLES

Soutenu le 9 juillet 2015 par Céline ZECCHINI

Au CHU de Grenoble, la totalité des prescriptions d'anticancéreux injectables bénéficie d'une analyse pharmaceutique. Lorsqu'un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse est détecté, une intervention pharmaceutique (IP) est communiquée au prescripteur, pouvant entraîner une modification de la prise en charge du patient. Cette étude a pour but d'évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des IP réalisées par les pharmaciens de l'URCC (Unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques). Les IP concernant les prescriptions de l'hôpital de jour et des services d'hospitalisation d'oncologie, d'hématologie et de radiothérapie ont été recueillies sur 10 semaines, puis évaluées par des comités d'experts pluri-professionnels à l'aide de l'échelle CLEO. Au total, 237 IP concernant 10,1% des prescriptions ont été recueillies. 21 IP (8,9%) ont été considérées comme ayant eu un impact clinique majeur. Sur le plan économique, 105 IP (44,3%) ont été évaluées comme ayant un impact positif, représentant une économie de prise en charge médicamenteuse de 15 096€ et 38 (16,0%) comme ayant un impact négatif augmentant le coût direct de prise en charge médicamenteuse de 11 878 €. Les experts ont jugé que 160 IP (67,5%) avaient eu un impact organisationnel favorable. Notre étude montre que l'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables a un impact clinique et économique. Il n'est pas possible de conclure à propos de l'impact organisationnel car cette dimension n'a pas pu être validée par la grille utilisée. La poursuite de cette évaluation permettrait de valoriser l'activité d'analyse pharmaceutique des prescriptions d'anticancéreux injectables.

Mots-clefs : analyse pharmaceutique, anticancéreux, problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, impact clinique, impact économique

Jury : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH
Madame le Docteur Isabelle FEDERSPIEL
Madame le Docteur Dominique CHARLETY
Madame le Professeur Catherine RIOUFOL
Monsieur le Docteur Mathieu LARAMAS

Adresse mail : zecchini.celine@hotmail.fr