



HAL
open science

Programme pluriprofessionnel de transplantation pulmonaire : impact du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique des patients ambulatoires

Marion Duwez

► To cite this version:

Marion Duwez. Programme pluriprofessionnel de transplantation pulmonaire : impact du pharmacien clinicien dans la prise en charge thérapeutique des patients ambulatoires. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01613488

HAL Id: dumas-01613488

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01613488>

Submitted on 11 Oct 2017

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

**PROGRAMME PLURIPROFESSIONNEL DE TRANSPLANTATION
PULMONAIRE : IMPACT DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LA PRISE EN
CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AMBULATOIRES**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

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

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Marion DUWEZ

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 06/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Pierrick BEDOUCH (co-directeur de thèse)

Membres :

Monsieur le Docteur Sébastien CHANOINE (directeur de thèse)

Madame le Docteur Johanna CLAUSTRE

Madame le Docteur Magalie BAUDRANT

Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**
Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
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
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
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 - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
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 – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	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 »
D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatimir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 JR : Jean Roget
 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

MCU : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

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 »
 D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
 D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
 D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierrick Bedouch, de me faire l'honneur de présider cette thèse et d'être le co-directeur, pour m'avoir confié ce sujet, pour votre disponibilité et votre encadrement tout au long de cet internat, ainsi que votre engagement plus particulier dans ce travail de pharmacie clinique initié lors de mon semestre en pneumologie. J'espère que notre collaboration sur ce travail a conduit à des résultats satisfaisants.

A Sébastien Chanoine, pour avoir accepté de m'encadrer dans ce long travail depuis deux ans. Merci pour tes conseils, tes nombreuses relectures, tes connaissances, ta patience et ta disponibilité malgré un emploi du temps très chargé. J'ai beaucoup appris à tes côtés en pneumologie, et je te remercie pour tout le temps que tu as consacré à la correction des travaux que nous avons valorisés.

A Magalie Baudrant, pour avoir accepté de participer à ce jury et pour m'avoir formée et accompagnée lors de mon premier semestre d'internat en Hépatogastro-entérologie. Ton dévouement sans limite pour ce service et les activités de pharmacie clinique m'a impressionnée et donnée envie d'effectuer un nouveau semestre d'internat dans ce domaine.

A Johanna Claustre, pour avoir accepté de participer à ce jury et évalué ce travail du point de vue du pneumologue. Je vous remercie de l'attention particulière que vous portez à ce manuscrit.

A Stéphane Honoré, pour avoir accepté de juger ce travail malgré votre absence. Je suis très honorée de l'attention que vous pourrez porter à ce travail.

A Marion Lepelley et Boubou Camara, pour votre collaboration sur ce projet en tant que membres du comité d'experts pluri-professionnel. Merci pour votre investissement et votre disponibilité dans ce travail fastidieux pendant plusieurs mois.

A toute l'équipe de pneumologie, pour ces six mois de stage dans votre unité de soins au CHUGA, durant lesquels j'ai beaucoup appris et qui m'ont motivée à m'investir encore davantage, notamment auprès des patients greffés, afin d'effectuer un travail de thèse en transplantation pulmonaire.

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

A mes co-internes, médecins et pharmaciens, pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés et pour votre patience. Bastien, je garderai un souvenir mémorable de ce stage en pneumologie, de ta bonne humeur et de ton enthousiasme débordant, il faisait beaucoup trop chaaaaud cet été-là ! Nico, mon sudiste préféré, un grand merci pour ce stage à tes côtés au CHAI et pour ces longues soirées d'hiver de Catane. Arnaud, cher président, merci pour tous ces fous rires en nutrition et surtout, merci d'avoir été aussi bienveillant pour mes absences liées au Master. Camille et Karen, merci pour votre soutien et votre patience au quotidien tout au long de ce dernier semestre particulièrement surchargé.

A Thomas, pour ton soutien permanent lors de ces cinq dernières années malgré nos emplois du temps bien chargés et la distance qui nous sépare. Je suis impatiente de pouvoir commencer cette nouvelle vie genevoise à tes côtés !

A mes parents et ma sœur, pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions possibles et pour vos encouragements durant ces dix longues années d'étude de

pharmacie. Les périodes de concours ont été particulièrement délicates, et je n'aurais pas pu passer ces caps difficiles sans votre soutien indéfectible.

A ma famille du grand Nooord et d'Evian, qui me fait le grand plaisir d'être présente à cette soutenance.

Aux Culariens, Bastoun et Astrid, Camctus, Michou, Shakipluch, Vince, Nico et Emilie, DJ Gallette, Aude et Pradou. Merci pour toutes ces aventures et les soirées d'anthologie, même si j'en ai raté quelques-unes, vous êtes au top. Une attention spéciale pour Emilie (et Kiki), j'espère bientôt te revoir dans ta grande piscine varoise !

A tous ceux que j'ai peut-être oubliés, et toutes les personnes présentes lors de ma soutenance du 6 octobre 2017, MERCI !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX.....	9
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
1. Définition et épidémiologie de la transplantation pulmonaire	11
2. Prise en charge thérapeutique du patient transplanté pulmonaire.....	13
3. Implication du pharmacien clinicien dans le suivi des patients ambulatoires : interventions pharmaceutiques standardisées	18
PRESENTATION DE L'ARTICLE : Résumé.....	22
1. Background and objective	23
2. Methods	24
<i>Study design and population</i>	24
<i>Pharmacist Collaborative Care Program (PCCP) for lung transplant outpatients</i>	26
<i>Pharmacists' intervention data and Act-IP© database</i>	26
<i>Potential significance of PI</i>	27
<i>Statistical analysis</i>	28
3. Results.....	28
<i>Characteristics of DRP and PI</i>	29
<i>Potential significance of PI</i>	32
4. Discussion	38
5. Conclusion.....	45
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	46
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	51
ANNEXE 1 : Prise en charge thérapeutique en post-transplantation pulmonaire, d'après Angleviel L. (76).....	58
ANNEXE 2 : Classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (PTM), d'après la SFPC	59
ANNEXE 3 : Classification des interventions pharmaceutiques (IP), d'après la SFPC	60
ANNEXE 4 : Evaluation de l'impact clinique, économique et organisationnel selon l'échelle CLEO©, d'après la SFPC	61
ANNEXE 5 : Impact global des IP	62
SERMENT DE GALIEN.....	63
RÉSUMÉ	64

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

<i>Figure 1 : Courbe de survie du receveur après transplantation cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (1993-2015), d'après l'Agence de biomédecine (2).....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 2 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs, d'après Halloran et al. (8).....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 3 : Documentation des IP en France - Act-IP© (23).....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 4: Flowchart of PI recorded on Act-IP© related to lung transplant outpatients from 1st January 2009 to 31th December 2015.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 5: Clinical (a), economic (d), organisational (c) and global (b) impact of accepted PI (n=1,448)</i>	<i>34</i>
<i>Figure 6: Clinical impact of accepted PI according to DRP (n=1,448)</i>	<i>35</i>
<i>Figure 7: Pareto chart of major and lethal clinical impact of accepted PI according to ATC groups (n=103) related to 144 drugs.....</i>	<i>36</i>
<i>Table I: Baseline patients' characteristics (N=152).....</i>	<i>25</i>
<i>Table II: Drugs involved in DRP (N=1,751).....</i>	<i>30</i>
<i>Table III: Characteristics of the DRP and PI.....</i>	<i>31</i>

LISTE DES ABBREVIATIONS

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

BOS : Syndrome de bronchiolite oblitérante

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CLAD : Chronic Lung Allograft Dysfunction (dysfonction chronique du greffon pulmonaire)

CMS : Centers for Medicare and Medicaid Services

CMV : Cytomégalovirus (*Cytomegalovirus*)

CYP 3A4 : Cytochrome P450 3A4

EBV : Epstein-Barr virus (*Human herpesvirus 4*)

EM : Erreur médicamenteuse

HHV-8 : Herpèsvirus humain de type 8 (*Human herpesvirus 8*)

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IP/PI : Intervention pharmaceutique/Pharmacist's intervention

ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation

LT/TP : Lung transplantation/Transplantation pulmonaire

NRAD : Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction

PCCP : Pharmacist Collaborative Care Program

PTM/DRP : Problème lié à la thérapeutique médicamenteuse/Drug related problem

RAS : Syndrome restrictif d'allogreffe

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

UNOS : United Network of Organ Sharing

INTRODUCTION

1. Définition et épidémiologie de la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire (TP) est une méthode chirurgicale qui consiste à transférer un ou deux poumons d'un donneur à un malade receveur. Il existe actuellement trois différents types de TP : cardiopulmonaire, monopulmonaire et double monopulmonaire (1). En 1981, la transplantation cardiopulmonaire a été réalisée pour la première fois avec succès chez l'Homme. Cette technique consiste à prélever d'un seul bloc le cœur et les deux poumons du donneur pour les transplanter à un seul et même receveur. Elle est indiquée en cas de pathologie cardiaque associée uniquement. La transplantation monopulmonaire a connu un premier succès clinique en 1983 et consiste à prélever les deux poumons du donneur, puis à les attribuer séparément à deux receveurs différents. Enfin, la technique de transplantation double monopulmonaire (ou bi-pulmonaire séquentielle) a été décrite en 1992, faisant suite à la technique bipulmonaire classique de 1986. Elle consiste à prélever les deux poumons du donneur pour les transplanter l'un après l'autre chez un même receveur au cours d'une même intervention, limitant ainsi les complications trachéales de la technique d'origine. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la pathologie pulmonaire sous-jacente, de l'âge du patient et du degré d'urgence de l'intervention (1).

La TP représente une alternative thérapeutique dans certaines pathologies pulmonaires chroniques arrivées au stade d'insuffisance respiratoire terminale (1). Elle concerne des maladies parenchymateuses ou vasculaires : la mucoviscidose, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'emphysème et la dilatation des bronches, des pathologies interstitielles pulmonaires (dont la fibrose pulmonaire interstitielle), l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), le déficit en alpha-1 antitrypsine. Les indications les plus fréquentes de

TP en 2016 en France étaient l'emphysème-BPCO (32%), la mucoviscidose (25%) et la fibrose pulmonaire (19%) (2).

Au fil des décennies, la TP a connu un essor considérable au niveau international, aussi bien en termes de pratique qu'en termes de survie. Selon l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), 4 080 TP ont été enregistrées en 2014 vs. 2 230 en 2004 (3), soit une augmentation de 83% en 10 ans. En France, les rapports de l'Agence de Biomédecine (2) indiquent, pour la même période, 327 TP en 2014 vs. 145 en 2004 (soit une augmentation de 125%). Au total, 4 597 TP ont été enregistrées en France depuis 1987 (2), ce chiffre étant en constante progression.

La survie des patients transplantés pulmonaires dépend, entre autres, de l'indication de la transplantation, de la période de greffe et du type d'intervention (2). En effet, les taux de survie à 1 an et à 5 ans sont respectivement de 82% et 62% pour la mucoviscidose, 63% et 38% pour la fibrose pulmonaire, 74% et 51% pour l'emphysème-BPCO, et 74% et 59% pour l'HTAP (2) (**Figure 1**). Les patients transplantés pulmonaires entre 1987 et 1989 avaient un taux de survie à 1 an de 54% alors que le taux était de 77% pour ceux transplantés entre 2014 et 2015 (2). Concernant les techniques chirurgicales, les survies des patients à 1 an et à 5 ans entre 1993 et 2015 étaient respectivement de 62% et 46% après une transplantation cardiopulmonaire, 67% et 43% après une transplantation monopulmonaire, et 76% et 56% après une transplantation double monopulmonaire (2). Tout confondu, la survie à 10 ans est proche de 40% en TP, ce qui est inférieur à celle observée pour les autres transplantations d'organes solides (2).

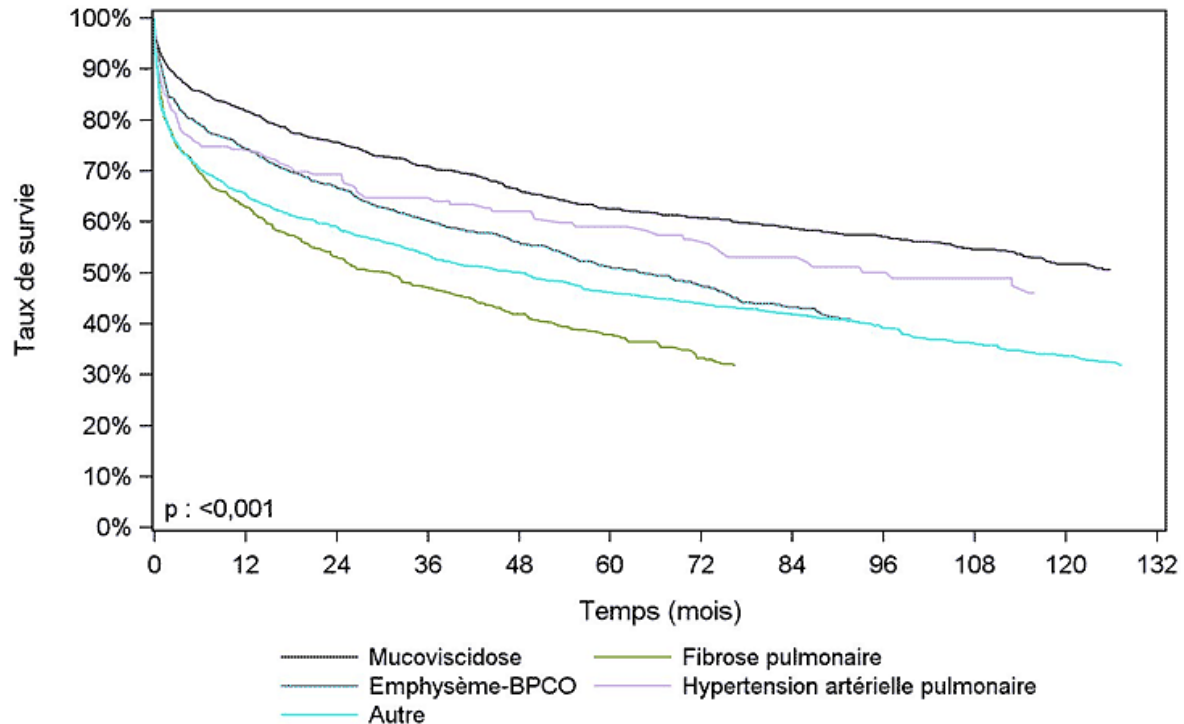


Figure 1 : Courbe de survie du receveur après transplantation cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (1993-2015), d'après l'Agence de biomédecine (2)

L'objectif de la TP est d'améliorer la qualité de vie des patients, l'état fonctionnel respiratoire et la survie. Cependant, ce type de transplantation reste complexe en raison des complications postopératoires et au cours de la première année post-transplantation, dues à une dysfonction primaire du greffon, aux problèmes techniques post-chirurgicaux, aux infections et aux syndromes prolifératifs (4). Après la première année, la dysfonction chronique du greffon et les infections dominent les causes de mortalité (4).

2. Prise en charge thérapeutique du patient transplanté pulmonaire

Les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique du patient transplanté sont la prévention du rejet, des infections, et le traitement des effets indésirables associés aux traitements médicamenteux chroniques (**Annexe 1**).

Le rejet d'allogreffe peut être aigu ou chronique (dysfonction chronique du greffon) et aboutit à une destruction irréversible du greffon sans prise en charge adaptée. Le rejet aigu est redouté essentiellement dans la première année de la greffe mais peut apparaître à plus long terme si les traitements immunosuppresseurs ne sont pas pris correctement. Ce rejet est dû à la reconnaissance des antigènes du greffon par le système immunitaire inné en interaction avec le système immunitaire adaptatif du receveur : les lymphocytes B et T. On parle de rejet aigu humoral lorsque qu'il implique les lymphocytes B et de rejet aigu cellulaire pour les lymphocytes T (1,5). Le rejet aigu cellulaire peut être asymptomatique et sera diagnostiqué par des biopsies transbronchiques, alors que le rejet aigu humoral est confirmé par la présence d'anticorps anti-HLA (*Human Leucocyte Antigen*) spécifiques du donneur (1).

La prévention du rejet aigu nécessite l'administration d'immunosuppresseurs dès le début de la chirurgie de transplantation, avec un traitement d'induction à fortes doses suivi d'un schéma thérapeutique de maintenance adapté au patient. Le traitement d'induction sera généralement composé d'anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires et d'anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'interleukine 2 (6). Le traitement de maintenance sera pris en relais, au long cours, et privilégiera une trithérapie par voie orale afin d'agir simultanément sur différentes cibles du système immunitaire : un inhibiteur de la calcineurine, un antimétabolite et un glucocorticoïde sont généralement choisis (7,8) (**Figure 2**). Au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA), l'association classiquement prescrite est : prednisone ou prednisolone (glucocorticoïde), tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine) et mycophénolate mofétil (antimétabolite) (6,9). Il est possible d'associer ultérieurement une quatrième classe thérapeutique, les inhibiteurs de la protéine m-TOR comme l'évérolimus, afin de diminuer la posologie de tacrolimus et donc sa toxicité (néphrotoxicité, hyperglycémie, hypertension artérielle), mais aussi à visée antiproliférative dans la prise en

charge de cancers. L'évérolimus n'est pas introduit immédiatement après la transplantation, puisqu'il induit un retard de cicatrisation (8). Les taux plasmatiques résiduels de tacrolimus et évérolimus sont réalisés toutes les semaines à tous les mois, du fait de leur marge thérapeutique étroite, afin d'adapter la posologie de manière individuelle pour chaque patient au cours du temps.

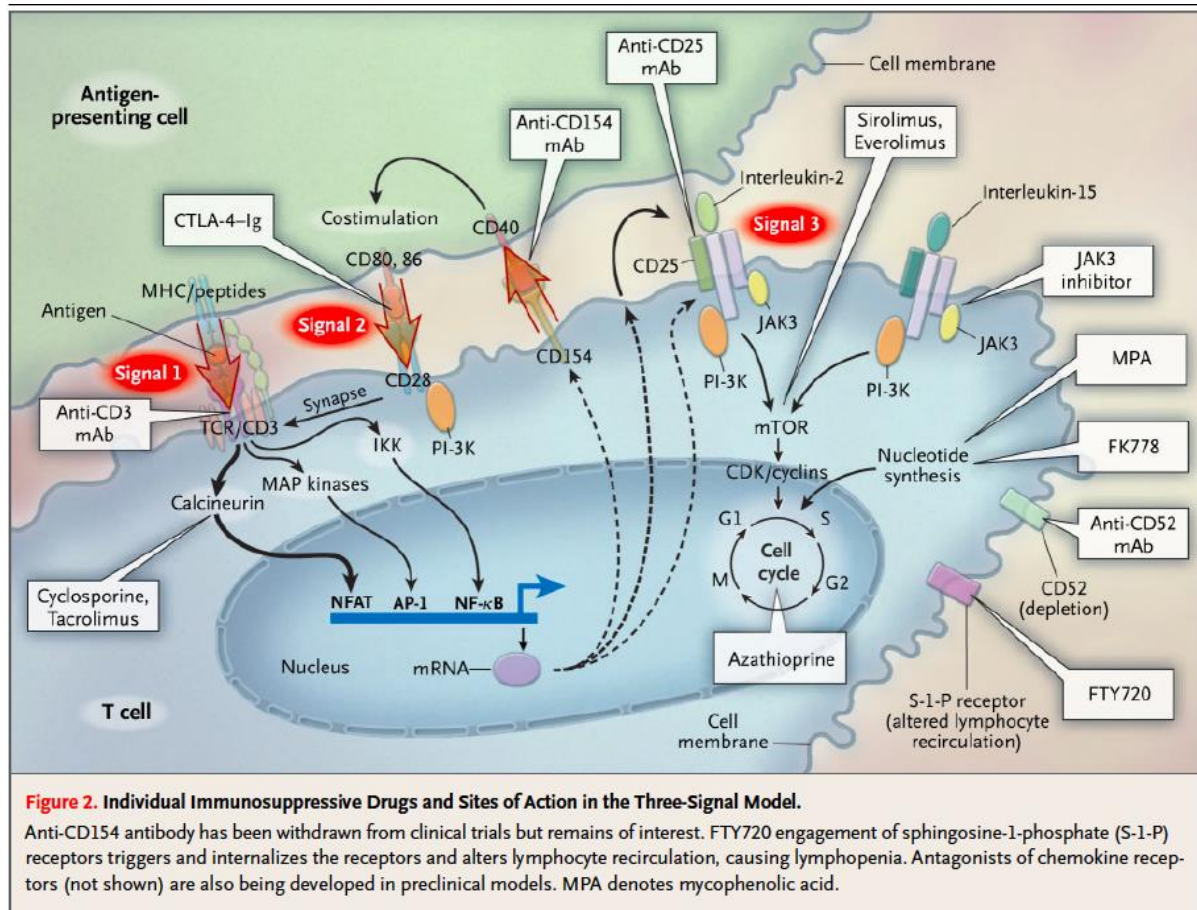


Figure 2 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs, d'après Halloran et al. (8)

La dysfonction chronique du greffon pulmonaire ou CLAD (*Chronic Lung Allograft Dysfunction*) est favorisée, entre autres, par la répétition de rejets aigus, la non observance aux traitements immunosuppresseurs, certaines infections virales dont l'infection au *Cytomegalovirus* (CMV) et le reflux gastro-œsophagien (10). Elle entraîne une baisse progressive des fonctions respiratoires et apparaît généralement plusieurs années après la transplantation. Elle touche environ 30 à 50% des patients greffés à 5 ans (1). Elle regroupe

deux formes, le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS, *Bronchiolitis Obliterans Syndrome*) et le syndrome restrictif d'allogreffe (RAS, *Restrictive Allograft Syndrome*), qui peuvent coexister (forme mixte). Le BOS est une forme obstructive due à une inflammation chronique des bronches alors que le RAS correspond à la forme restrictive (1,11). La prévention de ce rejet nécessite l'utilisation de médicaments variés comme des statines, des antibiotiques (macrolides), des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ou encore des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (12). Les statines auraient des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires (10). L'azithromycine administrée trois fois par semaine à la dose de 250mg a également montré des effets bénéfiques dans la prévention et le traitement du BOS, plus précisément pour le phénotype NRAD (*Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction*) (13). Les IPP permettent de traiter le reflux gastro-œsophagien. Les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes sont utilisés en cas de BOS associé à un taux de polynucléaires neutrophiles <15% dans le liquide broncho-alvéolaire (14).

La prévention des infections est nécessaire du fait de l'immunosuppression exercée. Le patient transplanté pulmonaire est d'autant plus sujet aux infections, du fait d'un contact direct et permanent du greffon avec l'environnement extérieur et les sécrétions provenant des sinus et de l'estomac (10). Les micro-organismes rencontrés peuvent être des virus comme le CMV et l'Epstein-Barr virus (EBV), des champignons (*Candida* et *Aspergillus* essentiellement), des parasites (*Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis jiroveci*) ou des bactéries (principalement *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et des bactéries intracellulaires). Dans ce contexte, la prophylaxie anti-infectieuse, associée aux règles d'hygiène, est systématiquement instaurée en post-transplantation immédiate. Le protocole actuel du CHUGA (9,15), révisé régulièrement selon les données de la littérature, se compose de :

- contre le CMV : valganciclovir pendant 1 an si mismatch ou receveur positif ;
- contre l'*Herpes simplex* virus (HSV) : valaciclovir pendant 3 mois en l'absence de prophylaxie par valganciclovir ;
- contre *Toxoplasma* et *Pneumocystis* : sulfaméthoxazole/triméthoprime + acide folinique pendant 1 an ;
- contre *Aspergillus* : posaconazole pendant 3 mois.

En cas d'infection ou de maladie, un traitement préemptif ou curatif sera instauré selon les recommandations en vigueur.

En parallèle, de nombreux effets indésirables induits par les traitements immunosuppresseurs doivent être prévenus ou pris en charge de manière précoce. Il s'agit notamment de traiter l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale, l'ostéoporose, les effets indésirables neurologiques ou encore les dyslipidémies (10). Les classes thérapeutiques régulièrement prescrites afin de pallier ces effets indésirables sont : les bifosphonates, les insulines et antidiabétiques oraux, les hypolipémiants, les anti-hypertenseurs, les antalgiques, les suppléments vitamino-calciques, etc. D'autres complications peuvent apparaître plus tardivement, notamment les lésions cancéreuses viro-induites dues à l'immunosuppression au long cours ; les cancers cutanés sont les plus fréquents en transplantation d'organe solide (5). On retrouve les lymphomes EBV induits, le sarcome de Kaposi (dû à HHV-8), les cancers ano-génitaux et du col de l'utérus dus au *Papillomavirus* 16 et 18. Les cancers sont responsables de plus de 10% des décès entre 5 et 10 ans après la TP (1). Un dépistage annuel systématique et une protection solaire sont recommandés aux patients.

3. Implication du pharmacien clinicien dans le suivi des patients ambulatoires : interventions pharmaceutiques standardisées

Les patients transplantés pulmonaires relèvent d'une prise en charge thérapeutique complexe, avec de nombreux traitements à marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance rapprochée, en raison du risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves et d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Cette complexité favorise l'apparition d'erreurs médicamenteuses (EM), c'est-à-dire d'un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse et qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient (16). L'EM peut survenir tout au long du circuit du médicament (prescription, préparation, dispensation et administration) et est, par définition, non intentionnelle et évitable. Des études ont souligné l'impact des erreurs médicamenteuses (EM) en transplantation (17–20). Une étude américaine a notamment montré que les immunosuppresseurs représentaient 25% des médicaments impliqués dans les intoxications médicamenteuses des patients transplantés rénaux, conduisant à une hospitalisation (19). Une autre étude a montré que 27% des EM identifiées dans une cohorte ambulatoire de patients transplantés hépatiques, rénaux et/ou pancréatiques étaient liées à l'équipe de soins, induisant des effets indésirables potentiellement graves (20). Le rôle du pharmacien clinicien en transplantation est donc crucial, afin de prévenir et corriger ces EM dans une population de patients particulièrement vulnérable.

Le pharmacien clinicien, en tant que membre à part entière de l'équipe pluri-professionnelle de TP, peut optimiser et sécuriser la gestion des traitements immunosuppresseurs, des infections et de la dysfonction chronique du greffon. Au CHUGA, les patients transplantés pulmonaires ont un suivi ambulatoire régulier mensuel la première

année, puis plus espacé dans le temps en fonction de leur état de santé (9). A chaque venue, un pharmacien clinicien (sénior ou interne) effectue un entretien pharmaceutique afin d'évaluer l'observance des traitements, d'effectuer une conciliation des traitements médicamenteux et d'optimiser la prise en charge thérapeutique selon les données clinico-biologiques. L'analyse pharmaceutique réalisée permet de détecter des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (PTM), définis comme des événements ou circonstances impliquant un traitement médicamenteux interférant réellement ou potentiellement avec les résultats de santé souhaités, comme les EM liées à la prescription (21). Après détection du PTM, le pharmacien réalise une intervention pharmaceutique (IP) qui induira directement, si elle est acceptée par le prescripteur, une modification de la prise en charge du patient (22). Ces interventions sont communiquées oralement le jour de la visite du patient, transmises *via* le dossier patient informatisé, discutées au cours de réunions de concertation pluri-professionnelles hebdomadaires de TP. Elles sont enregistrées de manière standardisée sur l'observatoire internet Act-IP© (23) et cotées selon la classification de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (24) (**Annexes 2 et 3**).

L'observatoire internet Act-IP© a été créé par le groupe de travail « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la SFPC en 2006, afin de mettre à disposition un outil standardisé de codification et de recueil des IP (25) (26). Act-IP© comble ainsi le manque d'outil valide permettant de documenter les IP réalisées par les pharmaciens dans les hôpitaux français. Le site internet est accessible gratuitement pour tous les pharmaciens hospitaliers en France. A chaque intervention, le pharmacien enregistre une nouvelle fiche sur Act-IP© qui comprend des données concernant le patient (ex : âge, sexe), le prescripteur (sénior ou interne), la description du contexte (ex : informations cliniques et biologiques), du type de problème et d'intervention selon la classification de la SFPC, le(s) médicament(s) impliqué(s), le résultat de l'intervention (acceptée ou non) (**Figure 3**). Le site

constitue ainsi un observatoire national des pratiques de pharmacie clinique, tous types d'hôpitaux et d'unités de soins confondus (27).

The screenshot displays the Act-IP software interface for recording a pharmacist intervention. It is divided into several sections:

- Informations pharmacien:** Includes fields for Pharmacien (Marion DUWEZ), Date (27/08/2015), Site (Hôpital Michallon), Service (Transplantation pulmonaire), and Statut prescripteur (2 - Médecin sénior).
- Informations patient:** Includes fields for Nom, Prénom, Sexe (Féminin), and Age (64).
- Détails du contexte:** A text area containing 'Greffe double mono pulmonaire le 26/07/2009 sur emphysème pulmonaire post tabagique'.
- Intervention:** Includes Problème médicamenteux (6.3 - association déconseillée), Type intervention (5 - Suivi thérapeutique), and Résultat (1 - acceptée).
- Médicament(s):** Lists two medications: ADI/AGRAF LP 0,5MG GELULE and NOXAFIL 100MG CPR.
- Détails:**
 - Détails du problème:** Tr tacrolimus=17ug/L (cible 5-10) sous Advagraf 0.5mg/j et Noxafil 300mg/j
 - Détails de l'intervention:** = saut de prise, contrôle Tr tacro à J4 et diminution Noxafil à 200mg/j si toujours élevé
 - Mode de transmission:** Includes checkboxes for Oralement, Appel téléphonique, Logiciel d'aide à la prescription, Papier, Mail, and Autre.
 - Cotation de l'impact:** Includes dropdown menus for Clinique, Économique, and Organisationnel.

At the bottom, there are buttons for 'imprimer', 'Sauvegarder', 'Sauvegarder et ajouter', 'Sauvegarder et quitter', 'Sauvegarder et dupliquer', 'Rétablir', and 'Fermer'.

Figure 3 : Documentation des IP en France - Act-IP© (23)

Remarque : l'identification des initiales du patient et la cotation de l'impact des IP ont été introduits dans la version 2016 du site internet.

L'impact des IP réalisées est multidimensionnel et peut toucher à la fois le patient (impact clinique), le coût de la prise en charge, notamment thérapeutique, mais aussi lié à la diminution de la durée d'hospitalisation ou à une réadmission à l'hôpital (impact économique) et l'organisation des soins (impact organisationnel) (28). L'échelle CLEO© a récemment été mise au point dans le cadre d'un travail de thèse de Sciences et validée par la SFPC, afin de standardiser et valoriser l'impact des interventions des pharmaciens cliniciens selon ces trois dimensions distinctes : clinique, économique et organisationnelle (**Annexe 4**) (29,30). Cette échelle a été créée afin de pallier les manques et limites des différentes échelles disponibles dans la littérature, en termes de validité, de fiabilité, de rapidité et de simplicité d'utilisation (31). En effet, cet outil a pour objectif de permettre au pharmacien clinicien d'évaluer les IP réalisées en routine, en tenant compte de plusieurs dimensions. Dans cette échelle, l'impact clinique intègre la sévérité potentielle du PTM et de ses conséquences et est

évalué selon le cas le plus probable. Il peut être codé de négatif (-1C), avec des résultats défavorables pour le patient, à vital (4C) empêchant un accident potentiellement fatal pour le patient ou un soin intensif. L'impact économique tient compte des coûts directs médicaux économisés. Il peut être défavorable (-1E) si le coût de la prise en charge est augmenté, nul (0E) ou favorable (1E) si l'intervention induit une diminution du coût de la prise en charge. L'impact organisationnel est quant à lui évalué du point de vue des professionnels de santé (économie de temps, amélioration de la sécurité, de la connaissance, de la satisfaction des soignants) et peut être défavorable (-1O), nul (0O) ou favorable (1O) à l'organisation des soignants. L'échelle CLEO© a déjà été appliquée rétrospectivement pour évaluer l'impact des IP effectuées au sein de l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) du CHUGA (32). D'autres travaux sont en cours dans divers domaines de soins (30).

En TP, le pharmacien clinicien a déjà montré un impact clinique potentiel positif (33). Cependant, l'impact multidimensionnel des IP réalisées par le pharmacien clinicien en TP n'a jamais été évalué. L'objectif de cette étude était donc de : 1) décrire les PTM et les IP enregistrées dans Act-IP© et effectuées par les pharmaciens cliniciens concernant la prise en charge thérapeutique des patients transplantés pulmonaires ambulatoires, et 2) évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel de ces interventions.

PRESENTATION DE L'ARTICLE : Résumé

Title: Pharmacist collaborative care program for lung transplant outpatients: 7-year analysis from the Act-IP© website observatory.

Background: Lung transplant recipients require multidisciplinary care because of the complexity of therapeutic management. Clinical pharmacists are able to detect drug related problems (DRP) and provide recommendations to physicians. The potential significance of pharmacists' interventions (PI) has never been studied by a multidimensional approach in lung transplantation (LT). We aimed to assess the clinical, economic and organisational impacts of PI on therapeutic management among lung transplant outpatients.

Study design and population: PI were comprehensively and prospectively collected on Act-IP© database, a free access website observatory created by the French Society of Clinical Pharmacy. An expert panel, including a clinical pharmacist, a pharmacovigilance expert, and a pulmonologist, performed a retrospective analysis of the PI from 1st January 2009 to 31th December 2015. The impact of accepted PI was assessed according to the validated CLEO© scale, which includes clinical, economic and organisational dimensions.

Results: Among the 1,569 PI performed over the 7-year period, 1,449 (92.4%) were accepted by physicians, leading to change in patient therapy management. The expert panel considered the clinical impact of PI as lethal, major, moderate, and minor in 0.1%, 7.0%, 57.9%, and 34.0%, respectively. Drug-drug interactions mainly led to moderate and major clinical impact interventions (82.3%). While 42.3% of PI led to a cost increase due to dose increase or adding of drug monitoring, 57.7% of PI helped a cost decrease or had no economic impact (37.1% and 20.6%, respectively). Almost PI did not have any organisational impact for health care providers (97.6%).

Conclusion: This is the first study which evaluated clinical, economic and organisational impacts of PI in lung transplant outpatients. Our findings show that clinical pharmacists play a key role for optimizing therapeutic management in LT as their PI led to positive clinical impact without any additional cost, even though we could not conclude about organisational dimension with CLEO© scale.

1. Background and objective

Lung transplantation (LT) is an established treatment for patients with end-stage lung disease. Lung transplant recipients require multidisciplinary care because of the complexity of long-term immunosuppressive therapy and other specific therapies with narrow therapeutic index, inducing potential severe adverse drug events and drug-drug interactions (34–36). Involving pharmacists in a multidisciplinary care teams may enhance patient education and improve medication use (37). Some studies have shown the positive impact of clinical pharmacists involvement in solid organ transplantation since 1976 (38,39). Musgrave *et al.* highlighted the added value of transplant pharmacists in reducing medication errors (40). Involving clinical pharmacist in liver transplant care teams can improve patient's education (41) and his drug knowledge (41,42). Ah *et al.* demonstrated both clinical and economic impacts of pharmacist's contribution to patient care detecting drug related problems (DRP) in liver transplantation (43). Clinical pharmacist is an essential member of transplant team for the prevention and treatment of transplant infectious diseases (44). Moreover, involving clinical pharmacists can decrease the average hospital length of stay (45) and improve kidney transplant recipients medication's adherence by providing them intensified pharmaceutical care during the first post-transplant year (46). Pharmaceutical care in lung transplant recipients is less studied than in renal or liver transplantation and multidimensional impact of clinical pharmacists has never been studied in LT.

A Pharmacist Collaborative Care Program (PCCP) has been initiated in our LT center since 2008. This program includes pharmaceutical analysis of medication order, improvement of medication use, management of patient education, and patient interviews during which pharmacists can detect DRP and transmit pharmacists' interventions (PI) to physicians. DRP is an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes (21), whereas PI is defined as any action

initiated by a pharmacist resulting in a change of the patient's management or therapy to the physician (22). In France, the work group "Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique" of the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) created and validated an instrument to standardize the documentation of PI performed in healthcare facilities. A free access website observatory named Act-IP© was implemented in September 2006 allowing prospectively recording DRP and PI performed during daily medication order review and multidisciplinary meetings (23,25,26).

The objective of this study was to assess clinical pharmacist's impact in LT management. Specific aims were: i) to describe DRP and PI recorded on Act-IP© website during LT outpatients' management in our center over a 7-year period, and ii) to evaluate their potential significance through clinical, economic and organisational impacts.

2. Methods

Study design and population:

A retrospective observational study was performed on the PI recorded on the Act-IP© website observatory over a 7-year period, from 1st January 2009 to 31th December 2015. These PI concerned 152 lung transplant recipients followed at Grenoble University Hospital over the 7-year period. A description of the lung transplant recipients cohort is presented in **Table I.**

Table I: Baseline patients' characteristics (N=152)

Characteristic	n	(%)
Age⁽¹⁾		
9-39 years old	46	(30.3)
40-59 years old	56	(36.8)
>60 years old	50	(32.9)
Sex		
Male	90	(59.2)
Female	62	(40.8)
Indication for lung transplantation		
Chronic obstructive pulmonary disease	79	(52.0)
Cystic fibrosis	39	(25.6)
Diffuse interstitial lung disease	22	(14.5)
Pulmonary hypertension	9	(5.9)
Other	3	(2.0)
Transplant procedure		
Double lung	94	(61.9)
Single lung	54	(35.5)
Heart/lung	4	(2.6)
Death during the study period	39	(25.7)
Retransplantation	3	(2.0)
Lung transplantation during the study period	103	(67.8)

⁽¹⁾ : Age at the time of the first lung transplantation

Pharmacist Collaborative Care Program (PCCP) for lung transplant outpatients:

Clinical pharmacy services were provided by senior and resident pharmacists in our LT center. They included validating computerized medication orders from medication reconciliation and optimizing therapeutic management according to patient's pathophysiological context for lung transplant inpatients and outpatients.

The LT PCCP is a collaborative care program including physicians, nurses, dietitians, physiotherapists, and pharmacists. Lung transplant outpatients come in day hospital about every month for monitoring. They are all individually interviewed by a clinical pharmacist or resident during 30-45 min in order to collect relevant data about drug handling, medication adherence, disease understanding, and to provide them counseling on medication and lifestyle. In this collaborative model, the pharmacist can detect DRP according to medication reconciliation as well as clinical and biological data and provide recommendations to nurses and physicians on therapeutic management. These recommendations are mostly performed before medical rounds and also transmitted through shared computer files; therapeutic optimizations are discussed weekly collaboratively during LT group meetings.

Pharmacists' intervention data and Act-IP© database:

After registration on the Act-IP© website, pharmacists can record and analyze their interventions. The type of DRP and PI was classified according to the SFPC criteria using the report form developed and validated for routine documentation of the pharmacists' interventions (24). The pharmacist completed the online report form specifying the date, pharmacist rank (senior or resident), patient demographic characteristics (age, sex), drug(s) involved in the DRP coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (47), DRP description, PI description, and acceptance or not by the physician.

Physician's acceptance was defined as prescription modification or change in medical care and therapeutic management.

Potential significance of PI:

The impact of accepted lung transplant outpatients' PI documented on Act-IP© database was assessed according to the multidimensional CLEO© scale (**Appendix 4**). CLEO© includes 3 dimensions with numeric levels: clinical (7 categories; from -1C to 4C, a higher score meaning a greater impact), economic (4 categories; from -1E to 1E, a higher score meaning cost savings), and organisational (4 categories; from -1O to 1O, a higher score meaning improvement of quality of care process). The clinical impact was evaluated according to the most likely case expected and for the patient's benefit. The economic impact was assessed according to the cost of the patient drug treatment which both included drug cost and the cost of therapeutic drug monitoring. The organisational impact was classified according to the PI-related modification of the care process quality from the perspective of health care providers (29,30).

An expert panel (pharmacovigilance expert, pulmonologist, and clinical pharmacist) anonymously evaluated each accepted PI (grouped by DRP and ATC code) by consensus from available data. In order to guarantee the quality of the interventions recording on Act-IP©, a data management process was performed by a pharmacist resident before the expert assessment.

Statistical analysis:

PI was the unit of analysis. Data were described as mean and standard deviation for quantitative variables, and frequency and percentage for qualitative variables. PI description covered all data whereas impact was only assessed for accepted PI. The impact of PI was presented using bar charts and Pareto chart (EXCEL© software), a matrix (SAS© software), and a 3-D plot (XLSTAT© add-on statistical software of EXCEL©). The Pareto chart is a useful tool for analyzing what problems need attention first and is based on “Pareto principle”, a theory maintaining that 80% of the output in a given situation or system is produced by 20% of the input (group A). The other inputs are categorized in group B (15% of the output) and group C (the last 5% of the output) (48).

3. Results

During the 7-year study period, 1,569 PI were recorded by 23 clinical pharmacists (seniors and residents) on the Act-IP© website observatory. These interventions were relied on 1,751 drugs, as PI involved 2 or 3 drugs in 176 cases (11.2%) (*e.g.*, “drug-drug interaction” or “drug duplication”). Overall, 92.4% (n=1,449) of PI were accepted by physicians (**Figure 4**).

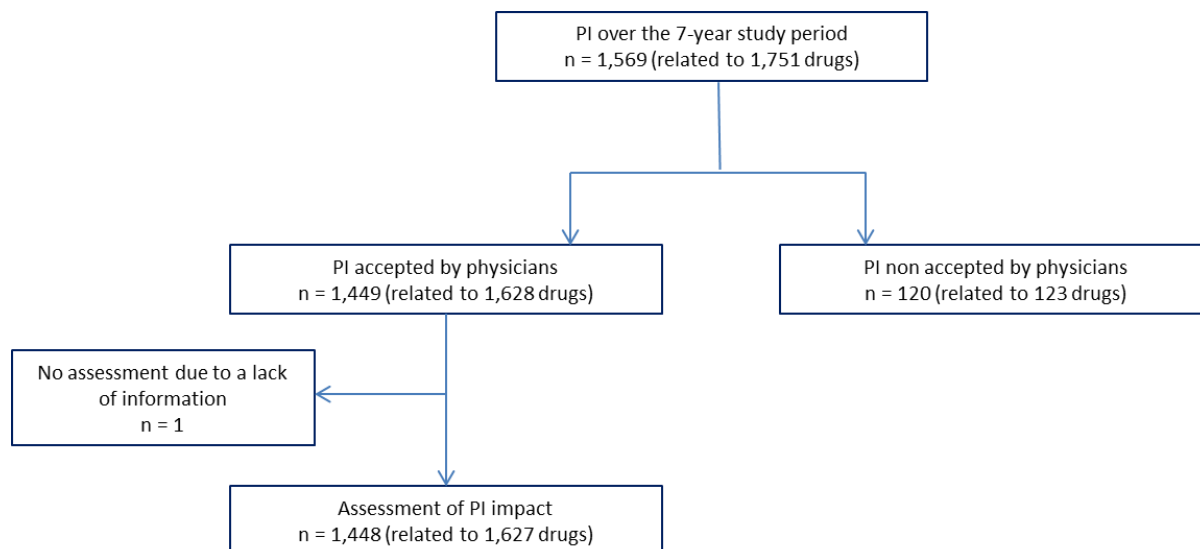


Figure 4: Flowchart of PI recorded on Act-IP[®] related to lung transplant outpatients from 1st January 2009 to 31th December 2015.

Characteristics of DRP and PI:

Therapeutic classes mostly involved in DRP were “antineoplastic and immunomodulating agents” (37.6%), “anti-infective drugs for systemic use” (22.6%), and “cardiovascular drugs” (9.2%) (Table II).

Table II: Drugs involved in DRP (N=1,751)

Drug groups (ATC Classification System)	N (%)	Most frequent drugs (N)
L - Antineoplastic and immunomodulating agents	659 (37.6)	
Immunosuppressants (L04)	657 (37.5)	Tacrolimus (409), everolimus (190), mycophenolic acid (36)
J - Anti-infectives for systemic use	397 (22.6)	
Antimycotics for systemic use (J02A)	175 (10.0)	Posaconazole (118), voriconazole (41), itraconazole (9)
Direct acting antivirals (J05A)	87 (5.0)	Valganciclovir (80)
Immunoglobulins (J06B)	37 (2.1)	Human immunoglobulins (37)
Vaccines (J07)	33 (1.9)	Pneumococcal vaccines (18)
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	21 (1.2)	Sulfamethoxazole (21)
Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	17 (1.0)	Azithromycin (5), pristinamycin (4), clarithromycin (4)
Other antibacterials (J01X)	9 (0.5)	Colistin (8)
Aminoglycoside antibacterials (J01G)	5 (0.3)	Tobramycin (4)
Beta-lactam antibacterials (J01C + J01D)	5 (0.3)	Amoxicillin (2)
Quinolone antibacterials (J01M)	4 (0.2)	Ofloxacin (2)
C - Cardiovascular system	162 (9.2)	
Lipid modifying agents (C10)	90 (5.1)	Pravastatin (72), fenofibrat (10)
Calcium channel blockers (C08)	23 (1.3)	Lercanidipine (10), almodipine (10)
Agents acting on the renin-angiotensin system (C09)	20 (1.1)	Ramipril (9), perindopril (5), irbesartan (4)
Diuretics (C03)	11 (0.6)	Furosemide (8)
Cardiac therapy (C01)	8 (0.5)	Ivabradine (5)
Beta blocking agents (C07)	6 (0.3)	Atenolol (3)
A - Alimentary tract and metabolism	141 (8.1)	
Calcium (A12A)	36 (2.1)	Calcium (36)
Drugs for peptic ulcer and GORD (A02B)	33 (1.9)	Esomeprazole (26)
Vitamins (A11)	29 (1.7)	Vitamin D (18), Vitamin A (8)
Potassium (A12B)	17 (1.0)	Potassium (17)
Drugs used in diabetes (A10)	8 (0.5)	Repaglinide (5)
B - Blood and blood forming organs	120 (6.9)	
Iron preparations (B03A)	71 (4.1)	Iron bivalent, oral preparations (62)
Antithrombotic agents (B01A)	22 (1.3)	Fluindione (7), warfarin (8)
H - Systemic hormonal preparations	60 (3.4)	
Glucocorticoids (H02AB)	58 (3.3)	Prednisone (43), prednisolone (15)
N - Nervous system	59 (3.4)	
Analgesics (N02)	28 (1.6)	Paracetamol plain and combinations (13), morphine (6)
Psycholeptics (N05)	11 (0.6)	Hydroxyzine (4)
Psychoanaleptics (N06)	10 (0.6)	Mianserine (3), clomipramine (2), paroxetine (2)
Antiepileptics (N03)	10 (0.6)	Pregabalin (10)
M - Musculo-skeletal system	51 (2.9)	
Bisphosphonates (M05BA)	44 (2.5)	Zoledronic acid (40)
Z - No ATC code	35 (2.0)	Magnesium (31)
P - Antiparasitic products, insecticides and repellants	28 (1.6)	Pyrimethamine (25)
V - Various	22 (1.3)	Calcium folinate (19)
R - Respiratory system	12 (0.7)	
Drugs for obstructive airway diseases (R03)	8 (0.5)	Salbutamol (3), budesonide/formoterol (3)
G - Genito-urinary system and sex hormones	3 (0.2)	
D - Dermatologicals	2 (0.1)	

The characteristics of the DRP and PI are summarized in **Table III**. These PI concerned male patients in 61.2% of cases and the mean age was 52 years old (range: 15-76 years old).

Table III: Characteristics of the DRP and PI

	Total (n=1,569)	Accepted (n=1,449)	Non accepted (n=120)
Characteristics	n (%)	n (%)	n (%)
Drug related problems			
Subtherapeutic dosage	322 (20.5)	284 (19.6)	38 (31.7)
Untreated indication	308 (19.6)	266 (18.4)	42 (35.0)
Supratherapeutic dosage	299 (19.1)	291 (20.1)	8 (6.7)
Adverse drug reaction	155 (9.9)	145 (10.0)	10 (8.3)
Drug without indication	148 (9.4)	132 (9.1)	16 (13.3)
Drug-drug interaction	132 (8.4)	130 (9.0)	2 (1.7)
Drug monitoring	85 (5.4)	83 (5.7)	2 (1.7)
Improper administration	42 (2.7)	42 (2.9)	0 (0.0)
Non conformity to guidelines/contra-indication	41 (2.6)	40 (2.7)	1 (0.8)
Failure to receive drug	37 (2.4)	36 (2.5)	1 (0.8)
Interventions			
Dose adjustment	687 (43.8)	635 (43.8)	52 (43.3)
Addition of a new drug	351 (22.4)	309 (21.3)	42 (35.0)
Drug discontinuation	210 (13.4)	191 (13.2)	19 (15.8)
Drug monitoring	180 (11.5)	175 (12.1)	5 (4.2)
Drug switch	102 (6.5)	100 (6.9)	2 (1.7)
Administration mode optimization	37 (2.3)	37 (2.6)	0 (0.0)
Change of administration route	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)

Overall, the most common types of DRP identified by pharmacists were respectively “subtherapeutic dosage” (20.5%), “untreated indication” (19.6%), and “supratherapeutic dosage” (19.1%). Subtherapeutic dosage mainly concerned immunosuppressants (n=226, 70.2%), lipid modifying agents (n=18, 5.6%), and antivirals for systemic use (n=14, 4.3%). Untreated indication mostly concerned lipid modifying agents (n=38, 12.3%) and antianemic preparations (n=37, 12.0%). Supratherapeutic dosage mainly concerned immunosuppressants (n=205, 68.6%) and corticosteroids for systemic use (n=32, 10.7%).

Drug-drug interactions represented 8.4% (n=132) of DRP. They mainly involved antimycotics for systemic use (n=99, 75.0%) and immunosuppressants (n=94, 71.2%). Among these drug-drug interactions, antimycotics for systemic use interacted with immunosuppressants in 76 cases (57.6%). Antimycotics (n=99) were mainly posaconazole (67.7%) and voriconazole (26.3%) whereas tacrolimus was the most implicated immunosuppressant (n=94) in drug-drug interactions (87.2%). Only 11.4% (n=15) of the drug-drug interactions did not include neither immunosuppressants nor antimycotics for systemic use.

Potential significance of PI:

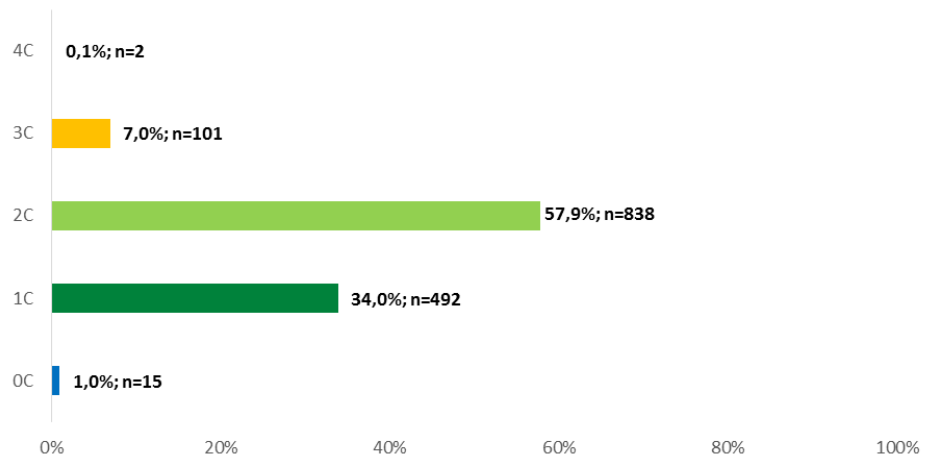
The PI were mostly related to “dose adjustment” (43.8%), “addition of a new drug” (22.4%) and “drug discontinuation” (13.4%). Pharmacist’s impact was assessed among the 1,448 accepted PI (one PI could not be assessed because of a lack of information) (**Figure 4**).

Clinical impact:

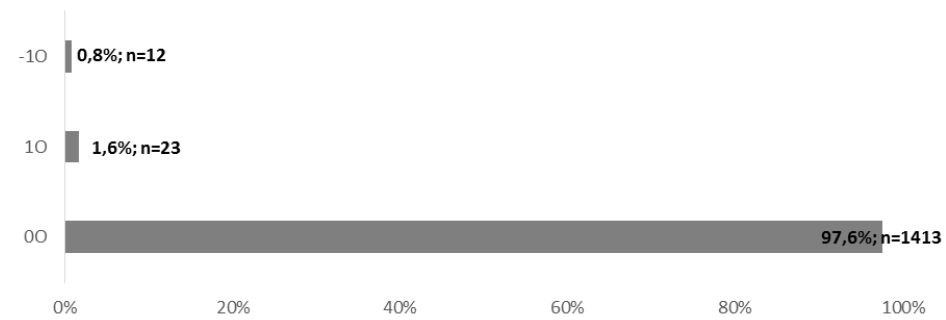
The PI had major (n=101, 7.0%), moderate (n=838, 57.9%) and minor (n=492, 34.0%) clinical impact (**Figure 5,a**). Two PI could prevent an accident that caused a potentially intensive care or patient death. One was a pregnant woman with cystic fibrosis treated with teratogenic vitamin A. The other was a patient with a treated persistent severe hypokalemia.

PI with major clinical impact were mostly related to drug-drug interactions (n=40, 39.6%), involving immunosuppressants with antimycotics (n=36). Those with moderate clinical impact were mainly due to subtherapeutic dosage (n=242, 28.9%), untreated indication (n=173, 20.6%) or suprathereapeutic dosage (n=170, 20.3%) mostly leading to dose adjustment (52.9%). PI with minor clinical impact were mainly related to suprathereapeutic dosage (n=99, 20.1%) and drug without indication (n=97, 19.7%).

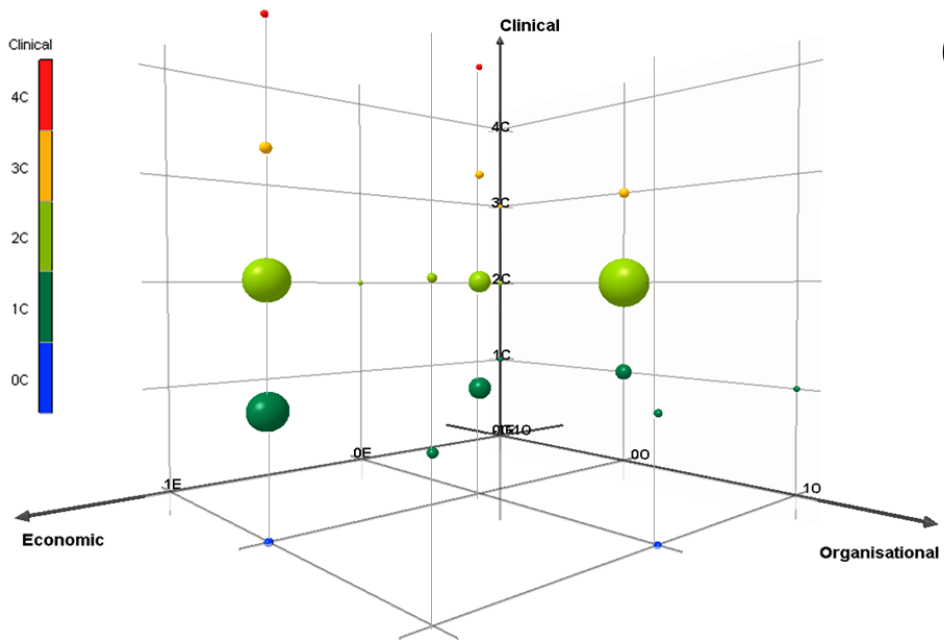
Figure 6 highlights that subtherapeutic dosage problem with moderate clinical impact was the most common type of accepted PI (n=242), involving tacrolimus in 40.9% of cases (n=99) followed by everolimus in 35.5% of cases (n=86). Among PI with moderate clinical impact, suprathereapeutic dosage (n=170) mainly involved tacrolimus (n=134, 78.8%) whereas untreated indication (n=173) concerned lipid modifying agents (n=31, 17.9%) followed by antianemic preparations (n=28, 16.2%), and vaccines (n=27, 15.6%). 82.3% of drug-drug interactions were related to a moderate or major clinical impact (n=107). Only 1.0% (n=15) of PI, mainly related to drug without indication, had no clinical impact.



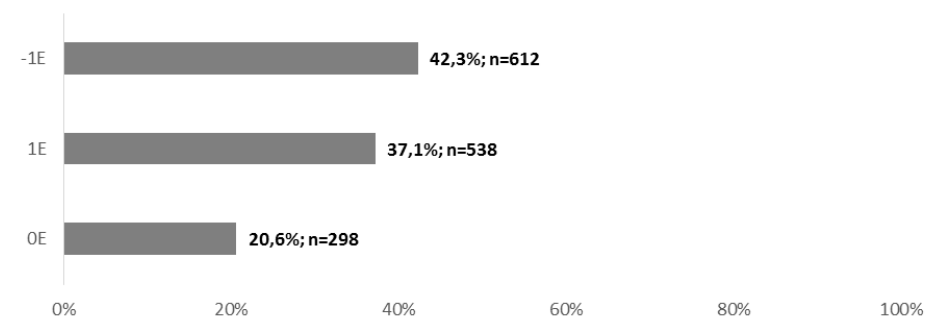
(a)



(c)



(b)



(d)

Figure 5: Clinical (a), economic (d), organisational (c) and global (b) impact of accepted PI (n=1,448)

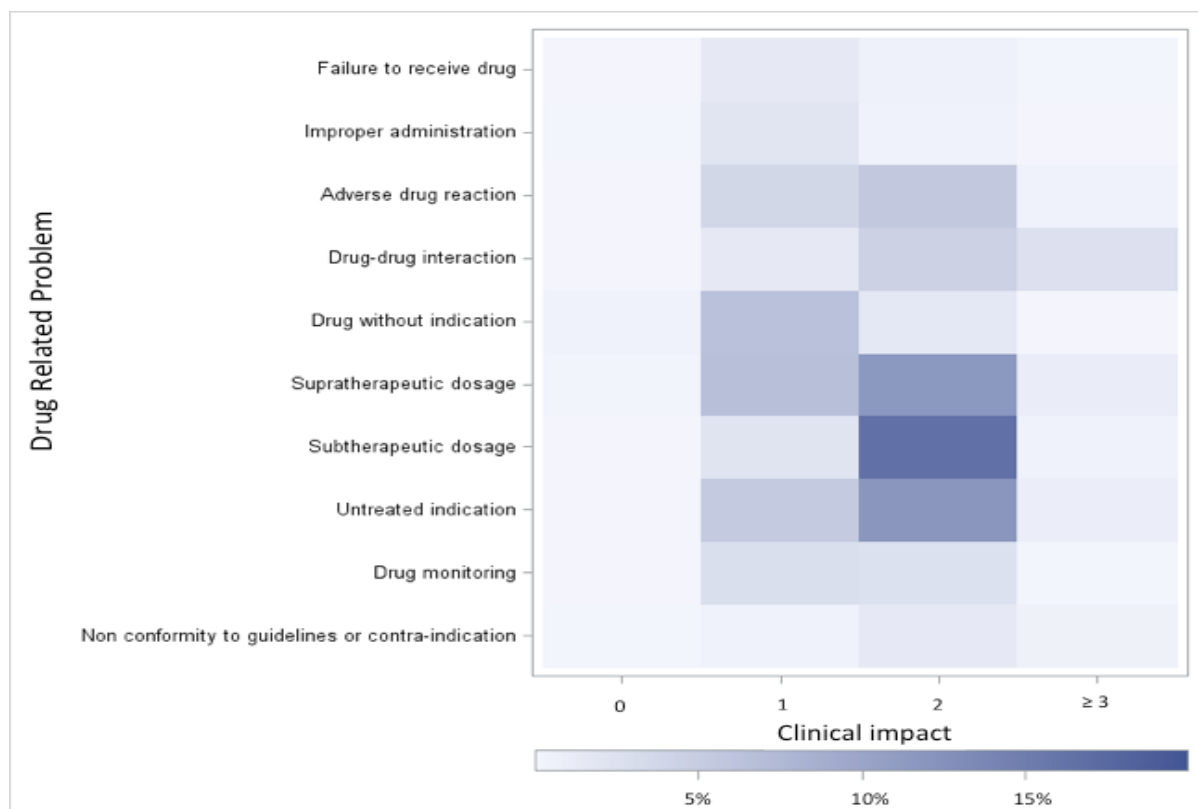


Figure 6: Clinical impact of accepted PI according to DRP (n=1,448)

Pareto chart, concerning PI with major or lethal clinical impact (n=103) related to 144 drugs, shows that immunosuppressants, antimycotics for systemic use, and antithrombotic agents had the greatest clinical impact (group A; **Figure 7**).

ATC groups related to major and lethal clinical impact (3C - 4C)

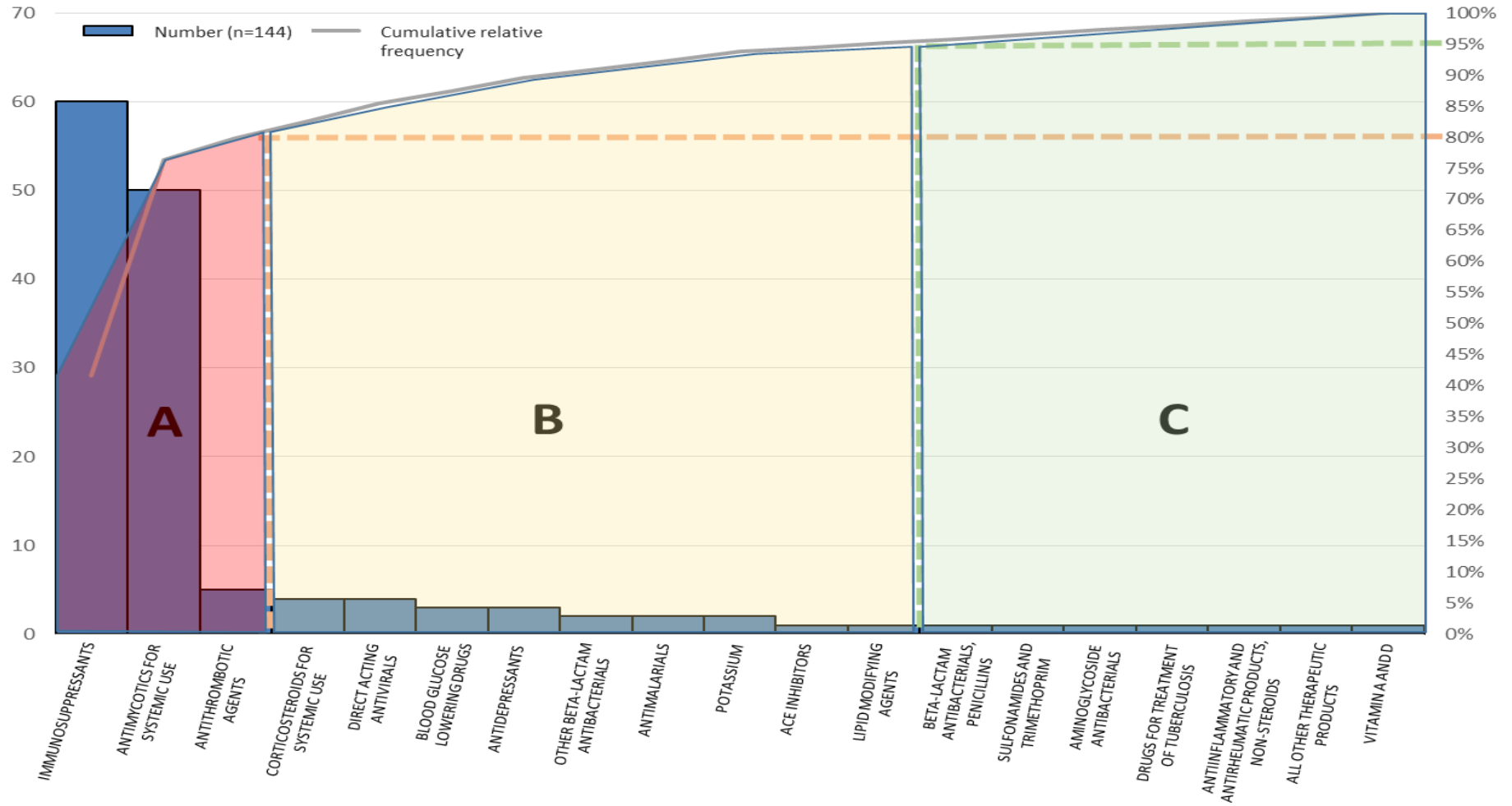


Figure 7: Pareto chart of major and lethal clinical impact of accepted PI according to ATC groups (n=103) related to 144 drugs (group A: 80% of PI; group B: 15% of PI; group C: 5% of PI)

Economic impact:

The overall economic impact balanced between cost increase (n=612, 42.3%), mainly related to dose increase (45.9%) or addition of a new drug (38.7%), and cost decrease (n=538, 37.1%) as dose decrease (62.5%) or drug discontinuation (32.5%) (**Figure 5, d**). 20.6% of PI did not change therapeutic management cost due to drug switch with same cost, such as adding everolimus leading to decrease tacrolimus dosage. All negative economic impact interventions (n=612) were associated with a positive clinical impact, which was minor, moderate or major (19.0%, 72.9%, 8.2%, respectively).

Organisational impact:

Almost all PI did not have any organisational impact from the perspective of health care providers (n=1,413, 97.6%) (**Figure 5, c**). 1.6% (n=23) of PI improved the quality-of-care process when changing drug administration from intravenous to oral route, decreasing administration frequency or discontinuation of intravenous drugs, whereas 0.8% (n=12) of PI reduced the quality-of-care process when adding specific drug monitoring or intravenous or inhaled drugs.

Global impact:

Overall, 21 different combinations of PI impact were identified (**Figure 5, b**) (**Appendix 5**). The most common combination was “2C/-1E/0O” (n=443), followed by “2C/1E/0O” (n=258) and “1C/1E/0O” (n=225). Thus, clinical pharmacist had a significant clinical impact without any additional cost or organisational impact.

4. Discussion

Over the 7-year study period, 1,569 PI were performed and recorded on the Act-IP© website representing about 1 intervention per day. Acceptance rate of PI was high (>90%). PI mostly led to positive clinical impact (98.9%) without adding any cost for hospital or modifying health care organization (97.6%).

The major causes of DRP were the detection of an incorrect dose, considering both subtherapeutic and suprathereapeutic dosages (39.6%), and untreated indication (19.6%). These DRP are comparable to those found in other solid organ transplantations: in Ah *et al.* observational study in liver transplantation (43), DRP were mostly “need additional drug therapy” (42.6%) and “dosage problems” (23.5%) as in Lima *et al.* study highlighting 67.8% of “non-prescription of necessary medication” and 10.1% of “subdose or overdose of the medication” in liver and renal transplantation (49); 80% of DRP were related to “untreated indication” and dosage problems in the renal transplantation study of Chisholm *et al.* (50); most of DRP concerned dose-related problems as in Stemer *et al.* literature review (51). Dosage problems are frequently detected due to the systematic pharmacist analysis of immunosuppressants and antimycotics blood level before patient interview and recommendations to physician, in the context of routine therapeutic drug monitoring in our center. Untreated indication was related to drug stopped for contra-indication and not restarted (e.g., everolimus after surgery), lack of premedication, necessary drugs to correct drug side effects, or non-prescribed drugs detected by medication reconciliation process. In Harrison *et al.* LT study (33), “adverse drug effect” was the most common type of DRP followed by “untreated indication”: they used a different classification of DRP (52) as “adverse drug effect” was related to a “patient who is experiencing or at risk of an adverse drug reaction”, which can include “suprathereapeutic dosage” problem without any current adverse drug reaction. Immunosuppressants interacted with antifungal drugs in 57.6% of

cases: posaconazole and voriconazole are strong enzymatic inhibitors of CYP 3A4 inducing an increase of tacrolimus elimination half-life leading to potential toxicity. When antimycotics therapy is stopped, tacrolimus dosage should be monitored carefully in order to prevent drop of immunosuppressant blood levels and potential graft rejection.

More than half of the PI involved immunosuppressants (including glucocorticoids) and anti-infective drugs (63.4%). Immunosuppressants were the most concerned by interventions due to complex dosing regimens, high risk of drug-drug interactions, and adverse drug events. Anti-infective intervention rate may be related to the high frequency of use of these drugs in lung transplant outpatients since they are prone to fungal, viral and bacterial infections despite prevention measures. More specific analysis showed that tacrolimus and posaconazole were involved in about 30% of all drugs. Thus, clinical pharmacists should particularly monitor prescriptions of these drugs. Cardiovascular system drugs were also frequently involved in PI (9.2%) because of post-transplant hypertension or post-transplant hyperlipidemia. Our results are in line with other previous studies in solid organ transplantation as immunosuppressants, cardiovascular drugs, and antimicrobials were involved in most cases (43,50,51,53). One study in LT showed that gastrointestinal drugs were mostly involved in DRP. This result may be due to the study design and specific post-transplantation drug protocols (33). In Ah *et al.* study, antimicrobials drugs were involved in more than half of DRP, especially antivirals, related to the high prevalence of hepatitis B in liver transplant patients (43). In Lima *et al.* study, digestive system and metabolism drugs were mainly involved (49,2%) probably due to the study design including interventions at the first post-transplant discharge only (49).

Our high acceptance rate confirms the relevance of PI and is in line with previous studies in clinical pharmacy (54) and more specifically in solid organ transplantation (33,43,49–51,53). Our rate was similar to Ah *et al.* study (92.3%) related to more than 1,500

PI in liver transplantation (43) and can be explained by the “pro-active approach” of pharmacist’s intervention in our LT center: clinical pharmacists interview outpatients before medical round and directly provide therapeutic suggestions to physicians during prescribing. Some rates found in other solid organ transplantation studies are above 96% (33,49,53) but are related to less than 100 PI only. Non-accepted PI were mostly related to “untreated indication” (n=42) and “subtherapeutic dosage” (n=38) but the reason of non-acceptance was not explained in Act-IP© database. However, the reasons of non-acceptance could be stable patient’s condition without any adverse reaction or pharmacist lack of information at the time of analysis of outpatient’s therapeutic management.

Potential significance was assessed for almost all accepted PI (n=1,448). We only evaluated the accepted PI because they represented the real impact of the pharmacist in lung transplant outpatients’ management.

Our study highlights the added value of clinical pharmacist in LT as accepted PI clinical impact was positive in 98.9% of cases (n=1,433) and none had negative clinical impact. Pharmacist’s intervention allowed stopping major or lethal clinical outcomes in 7.1% of cases (n=103). DRP to be detected as a priority were wrong dosage and untreated indication problems (n=841), associated with a moderate clinical impact in 69.6% of cases. The clinical impact was more important for subtherapeutic dosage problem than for suprathereapeutic dosage problem, according to the risk of graft rejection. Clinical pharmacist should be aware of drug-drug interactions as they were related to moderate or major clinical impact in more than 80% of cases. The Pareto chart revealed that immunosuppressants, antimycotics for systemic use, and antithrombotic agents were the most implied drug classes in PI with major or lethal clinical impact needing pharmacists’ attention. Clinical impact of PI was assessed in several solid organ transplantation studies (33,43,49,50,53) mainly using Overhage *et al.* and Hatoum *et al.* scales (55,56). However, it is not possible to make any

comparison with our results because each scale is composed and defined differently. Hatoum *et al.* scale (55) is an impact-of-intervention tool focusing on assessing the potential impact of the PI on patient (30), but its validity and reliability have not been assessed. Overhage *et al.* scale (56) is a multidimensional tool that combines many previous tools but its performance was not consistent among studies (30). Moreover, CLEO© scale is a more complete tool as including “humanistic” indicators expressed by the patient in the clinical dimension of the scale.

The overall economic impact was balanced between cost increase (42.3%) and cost decrease (37.1%), and pharmacist did not generate any additional cost. Negative economic impact was offset by an associated positive clinical impact. The positive economic impact of clinical pharmacist activities was underlined in different areas in hospital (57). Among solid organ transplantation literature, a study in renal transplantation highlighted the positive economic impact of clinical pharmacist enrolling patients in manufacturers’ medication assistance programs to help them continue their long-term therapy (58). Ah *et al.* evaluated an economic impact in liver transplantation using a cost-benefit analysis based on cost avoidance related to prevention of potential adverse drug events compared to annual pharmacist salary (cost of implementation) (43) whereas our economic impact was assessed according to potential direct health care cost savings, including cost of drugs and cost of drug therapy monitoring. As perspective, we could calculate such a cost ratio for targeted PI using our clinical impact results with an additional specific scale based on the level of impacts probability (30), in order to help pharmacists to target PI which provide most add value. We assessed a qualitative economic impact to demonstrate the global economic impact of clinical pharmacist in the pneumology ward over a 7-year study period. We did not calculate the financial cost savings of PI but it is possible to use our results of ratings impact in order to calculate the economic value of PI afterward (32). We only assessed the economic impact of

PI by scoring direct costs of medical care saved by pharmacist's actions without taking into account indirect and intangible costs related to humanistic outcomes, but no valid methods are available yet.

The organisational impact on the quality-of-care process was null in our study (97.6%) from the perspective of healthcare providers, but CLEO© scale is not validated on this dimension yet. Indeed, the organisational dimension of CLEO© scale is very original but inter-reliability and validity are still poor even though it was assessed in general clinical pharmacy practice and in a specific setting (centralized preparation of cytotoxic drugs unit) (30,32). It was hard to assess this subjective dimension for the expert panel: organisational impact was assessed "null" because it was difficult to consider many different indicators of process of care (*e.g.*, improved security, job satisfaction, time savings) that could evolve in an opposite way and could be different according to the various health care providers' points of view (pharmacists, nurses, physicians). Indeed, CLEO© tool did not specify which professional groups' view was used for organisational impact leading to the ambiguity in ratings.

To our knowledge, this is the first study evaluating not only clinical impact but also economic and organisational impact of PI in LT. This retrospective study has the advantage of describing clinical pharmacist's recommendations over a 7-year period with a full time pharmacist involvement, whereas previous solid organ transplantation studies were performed over a shorter period of time (33,43,49,50,53) with a part-time pharmacist leading to a lower data collection (33,53). The impact of clinical PI in solid organ transplantation is less assessed compared with other chronic diseases. The majority of published studies concerning pharmaceutical care in solid organ transplantation focused on renal (38,45,46,49,50,53,59–67) or liver transplantation (41–43,49,68–70). One study described the impact of PI in lung

transplant outpatients (33). However, only clinical impact was assessed in this 6-month study using the Hatoum *et al.* scale (55).

In our study, we used a validated scale (CLEO©) to assess the potential significance of PI (30). This tool has been recently created according to different scales available in the literature (29–31) with suitable inter-rater and intra-rater reliabilities. CLEO© allowed an assessment of clinical impact for the patient, economic impact for hospital, and organisational impact for health care providers. All PI were assessed by a multidisciplinary expert panel including pulmonologist, unlike other studies such as Hatoum *et al.* (55), in which only PI considered clinically “significant” by pharmacists were assessed by the physician.

All PI were verified and recoded after retrieval from the Act-IP© database and then assessed by a multidisciplinary expert panel, guaranteeing data reliability by a double quality control process. The data analysis using a quality control tool as Pareto chart allowed highlighting which drug groups should be targeted in priority when pharmacists’ time is missing.

Some limitations have to be underlined: not all DRP were detected by clinical pharmacists. It can be explained by pharmacist residents’ lack of experience in detecting and resolving DRP. In addition, not all identified DRP were documented on the Act-IP© database, due to the lack of time or other reasons which could have led to an underestimate of DRP. Besides, not all non-accepted PI were recorded on the website. Sometimes, potential significance of PI was hard to assess because of inaccurate or incomplete data due to the retrospective nature of our monocentric study and the use of the standard Act-IP© database, which is not specific to transplant patients. Consequently, some assessments led to a debate in the expert panel but according to CLEO© scale method, the impact was finally assessed depending on the most likely case expected within our center organization. More detailed data

might provide a better characterization of the PI (*e.g.*, percentage of prescriptions and number of patients concerned by the PI).

Another limitation was the lack of a control group to demonstrate that physicians would not have made the same therapy changes as those suggested by the pharmacists. Considering the high acceptance rate of PI, we can suppose that therapy management changes would not have been done or later, leading to potential negative clinical impact for outpatients without pharmacist's intervention. Thus, the lack of randomization is counterbalanced by using an original and validated multidimensional scale.

5. Conclusion

Lung transplant recipients require more and more organized multidisciplinary care resulting from new technology and the increased number of prescribed drugs. In our collaborative model, physicians managed medical conditions whereas clinical pharmacists were trained to evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of each lung transplant outpatient medication. This organization allowed an assessment of efficacy and safety profile of narrow therapeutic index drugs leading to prevent potential major and lethal clinical outcomes. In this context, clinical pharmacist dealt with complex drug-drug interactions involving immunosuppressants and antimycotics for systemic use, leading to moderate and major clinical impact interventions. Thus, clinical pharmacist took part in the improvement of lung transplant outpatients' health outcomes and reduced medication errors without increasing health care costs. As an expert in drug therapy, clinical pharmacist detects and resolves DRP for each outpatient's clinic visit and provides significant PI to physicians to assist them in prescribing decision using a structured pharmaceutical care process through an interdisciplinary approach.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Dans notre étude, le pharmacien clinicien est intégré dans l'équipe pluri-professionnelle de TP. Il met à profit ses connaissances pour optimiser la prise en charge thérapeutique de patients fragilisés et polymédiqués au long cours. En effet, cette prise en charge s'est améliorée au fil des décennies, notamment concernant l'efficacité des médicaments dans la prévention du rejet et des infections. Cependant, ces traitements ont souvent une marge thérapeutique étroite et de multiples interactions médicamenteuses doivent être prises en compte. Ainsi, l'intervention du pharmacien clinicien permet de prévenir les effets indésirables et les EM ayant des conséquences cliniques pour le patient, mais aussi un impact en termes de coût de prise en charge pour la société. Nos résultats soulignent l'importance de l'analyse pharmaceutique effectuée par le pharmacien dans la détection, la résolution et la prévention des PTM, malgré l'amélioration continue de la sécurisation de la prise en charge des patients transplantés pulmonaires : 103 IP (7,1%) ont été évaluées comme pouvant causer ou prolonger une hospitalisation ou un handicap, voire des soins intensifs ou le décès du patient. Cette analyse pharmaceutique est réalisée avant la consultation médicale, ce qui permet au pharmacien de collecter des informations complémentaires à transmettre durant la visite médicale.

L'impact des IP en TP du point de vue du patient, du système de soins, des professionnels de santé et de la société doit être évalué et documenté en permanence, afin de souligner la valeur ajoutée des pharmaciens cliniciens dans une équipe pluridisciplinaire et favoriser l'expansion des pratiques de pharmacie clinique. L'évaluation de l'impact clinique des IP selon l'échelle CLEO© par un comité d'experts est un idéal de pratique qui peut être difficile à implémenter en routine, par manque de temps. En ce sens, le site Act-IP© a été mis

à jour en 2016, en intégrant l'échelle CLEO© à chaque intervention. Cette mise à jour permet de valoriser l'impact réel des IP au cours de l'enregistrement par le pharmacien.

En perspective, une analyse ciblée des IP ayant un impact clinique majeur à vital permettrait d'estimer les coûts de prise en charge supplémentaires évités (ex : hospitalisation), au-delà du coût de prise en charge médicamenteuse direct évalué selon l'échelle CLEO©. Cette analyse permettrait également de valoriser quantitativement l'impact économique du pharmacien sur le plan monétaire.

Notons que la comparaison des données concernant l'impact du pharmacien clinicien dans les études réalisées en transplantation est complexe, en raison de la diversité des échelles utilisées. L'utilisation d'un outil standardisé international pour classer les PTM et les IP, ainsi que pour évaluer leur impact clinique, économique et organisationnel, faciliterait cette comparaison. Les résultats de cette étude devraient être utilisés afin de tester la validité et la fiabilité de l'échelle CLEO© en transplantation, comme cela a été réalisé en oncologie (30).

Le rôle et les responsabilités du pharmacien clinicien en transplantation sont en constante évolution et font l'objet de recommandations par des organismes comme l'UNOS (*United Network of Organ Sharing*) aux Etats-Unis (71–74). En effet, le statut du pharmacien en transplantation a été clairement redéfini en 2004 puis en 2011 par l'UNOS (75), en association avec une certification des centres de transplantation par le CMS (*Centers for Medicare and Medicaid Services*), afin de souligner ses activités et sa présence indispensable dans les centres de transplantations américains. Le pharmacien clinicien intervient par les différentes activités qu'il effectue en TP ambulatoire et en hospitalisation, comme la réalisation de conciliations médicamenteuses, de recommandations thérapeutiques et d'activités éducatives pour les professionnels de santé et le patient, la participation à la visite médicale avec une évaluation prospective de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse

individualisée, la rédaction de protocoles d'optimisation de la thérapeutique médicamenteuse, etc. (73). En ce sens, le statut du pharmacien transplanteur en France devrait être formalisé par les instances nationales, et une formation spécialisée « post-grade » en transplantation pourrait être proposée.

CONCLUSION :

THÈSE SOUTENUE PAR : Marion DUWEZ

TITRE :

PROGRAMME PLURIPROFESSIONNEL DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE : IMPACT DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AMBULATOIRES

CONCLUSION :

La transplantation pulmonaire, associée à une prise en charge thérapeutique médicamenteuse au long cours, a considérablement amélioré la survie des patients en phase terminale de leurs pathologies pulmonaires chroniques. L'intégration du pharmacien clinicien dans l'équipe de soins pluri-professionnelle a permis d'optimiser la prise en charge de ces patients complexes, en détectant notamment les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (PTM) dans le but de les résoudre et de les prévenir. Pour chaque PTM, le pharmacien formule une intervention pharmaceutique (IP) auprès du prescripteur et l'enregistre sur l'observatoire en ligne Act-IP[®]. L'impact des IP peut être considérable tant sur le plan clinique pour ces patients chroniques polymédiqués, que sur les plans économique pour le système de santé et organisationnel pour les soignants. L'évaluation de l'impact des IP en transplantation est peu décrite dans la littérature, et aucune étude n'a évalué l'impact multidimensionnel des IP en transplantation pulmonaire. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact clinique, économique et organisationnel des IP réalisées lors du suivi ambulatoire des patients transplantés pulmonaires au CHU Grenoble Alpes selon l'échelle multidimensionnelle CLEO[®].

Notre étude rétrospective, réalisée sur une période de 7 ans, a identifié 1 569 IP documentées sur l'observatoire Act-IP[®] dont 1 449 (92,4%) ont été acceptées par le prescripteur, c'est-à-dire conduisant à une modification de la prise en charge du patient. Parmi les IP acceptées, 65% avaient un impact clinique significatif (moyen à vital) pour les patients et aucune IP n'a été considérée comme nuisible. Les interactions médicamenteuses représentaient 9% des IP acceptées et avaient un impact clinique moyen ou majeur dans 82,3% des cas. L'impact économique, basé sur le coût direct de prise en charge, a été évalué favorable pour 538 IP (37,1%), défavorable pour 612 IP (42,3%) et nul pour 298 IP (20,6%). Enfin, 97,6% des IP acceptées n'avaient pas d'impact organisationnel pour les professionnels de santé.

Notre étude montre que le pharmacien clinicien, par son expertise du médicament, doit participer à l'optimisation de la prise en charge thérapeutique ambulatoire des patients transplantés pulmonaires au sein des équipes de soins pluri-professionnelles. L'approche multidimensionnelle utilisée dans ce travail a permis de souligner l'impact clinique positif des IP, sans surcoût supplémentaire pour le système de santé. L'impact organisationnel reste une dimension difficile à évaluer par l'échelle CLEO[®] en raison de la diversité des indicateurs à prendre en compte. L'utilisation en routine de l'échelle CLEO[®] permettra d'appuyer la nécessité de déployer les activités de pharmacie clinique dans la prise en charge des patients transplantés et plus largement de patients atteints de pathologies chroniques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 15/08/2017


LE DOYEN



Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacia
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Dr Pierrick BEDOUCH
Pharmacien MCU-PH
CHU GRENOBLE
Pôle Pharmacie
N° ordre section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

Pr. Pierrick BEDOUCH

BIBLIOGRAPHIE

1. Thabut G, Mordant P, Castier Y, Mal H. Transplantations pulmonaires. EMC-Pneumologie. oct 2015;12(4).
2. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France [Internet]. 2016 [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: www.agence-biomedecine.fr.
3. International Society for Heart and Lung Transplantation. Heart/Lung Registries – Slides - Overall Lung Transplantation Statistics. [Internet]. 2016 [cité 30 août 2017]. Disponible sur: www.ishlt.org.
4. Quétant S, RoCHAT T, Pison C. [Results of lung transplantation]. Rev Mal Respir. oct 2010;27(8):921-38.
5. INSERM. Transplantation d'organes : quelles voies de recherches ? [Internet]. 2009 [cité 30 août 2017]. Disponible sur: ipubli-inserm.inist.fr.
6. CHUGA - Procédure interne. IMMUNOSUPPRESSEURS : traitement au long cours - transplantés pulmonaires. 2016.
7. Thompson ML, Flynn JD, Clifford TM. Pharmacotherapy of lung transplantation: an overview. J Pharm Pract. févr 2013;26(1):5-13.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
9. CHUGA - Procédure interne. MANUEL DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE : destiné au patient. 2016.
10. Knoop C, Rondelet B, Dumonceaux M, Estenne M. Complications non chirurgicales de la transplantation pulmonaire. Rev Pneumol Clin. 25 févr 2011;67(1):28-49.
11. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. févr 2014;33(2):127-33.
12. CHUGA - Procédure interne. Dysfonction chronique du greffon pulmonaire (CLAD). 2016.
13. Gauthier JM, Hachem RR, Kreisel D. Update on Chronic Lung Allograft Dysfunction. Curr Transplant Rep. sept 2016;3(3):185-91.

14. Verleden GM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juill 2011;24(7):651-6.
15. CHUGA - Procédure interne. Prophylaxie antibiotique et antifongique en greffe pulmonaire. 2017.
16. 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. [Internet]. 2006 [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/>
17. Taber DJ, Spivey JR, Tsurutis VM, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, et al. Clinical and economic outcomes associated with medication errors in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mai 2014;9(5):960-6.
18. Taber DJ, Pilch NA, Bratton CF, McGillicuddy JW, Chavin KD, Baliga PK. Medication errors and adverse drug events in kidney transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*. déc 2012;32(12):1053-60.
19. Abbott KC, Viola RA, Agodoa LY. Hospitalized poisonings after renal transplantation in the United States. *BMC Nephrol*. 26 nov 2002;3:10.
20. Friedman AL, Geoghegan SR, Sowers NM, Kulkarni S, Formica RN. Medication errors in the outpatient setting: classification and root cause analysis. *Arch Surg Chic Ill* 1960. mars 2007;142(3):278-283; discussion 284.
21. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation PCNE. Classification for drug-related problems. V 6.2. [Internet]. 2010 [cité 30 août 2017]. Disponible sur: http://www.pcne.org/upload/files/11_PCNE_classification_V6-2.pdf.
22. 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*. avr 2004;57(4):513-21.
23. SFPC. Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique : Act-IP. [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://actip.sfpc.eu/actip>.
24. Conort O, Bedouch P, Juste M. Validation of an instrument for the codification of clinical pharmacy interventions. *J Pharm Clin*. 2004;23:141-7.
25. Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose F-X, Escofier L, et al. Site internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives. *J Pharm Clin*. 1 janv 2007;26(1):40-4.

26. 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 PWS*. août 2006;28(4):181-8.
27. 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*. févr 2015;40(1):32-40.
28. 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*. 22 janv 1997;277(4):307-11.
29. Vo T-H, Catoire C, Charpiat B, Bedouch P. Development and Validation of a multidimensional scale "CLEO" for evaluating potential significance of a pharmacist intervention. American College of Clinical Pharmacy Annual Meeting; 2014; Austin, Texas, USA.
30. Vo T-H. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions : development and validation of the CLEO multidimensional tool [Internet]. Université Grenoble Alpes; 2015. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01315619>.
31. Vo T-H, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose F-X, et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. *Drug Saf*. févr 2016;39(2):131-46.
32. Zecchini Prina C. Impact clinique, économique et organisationnel des interventions pharmaceutiques lors de l'analyse des prescriptions d'anticancéreux injectables [Internet]. UFR de Pharmacie de Grenoble; 2015. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01199866>.
33. Harrison JJ, Wang J, Cervenko J, Jackson L, Munyal D, Hamandi B, et al. Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant*. avr 2012;26(2):E149-157.
34. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(7):419-62.
35. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(8):489-516.
36. Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, Kirkels JH, Verhaar MC, Donker DW, et al. Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. sept 2015;15(9):2301-13.

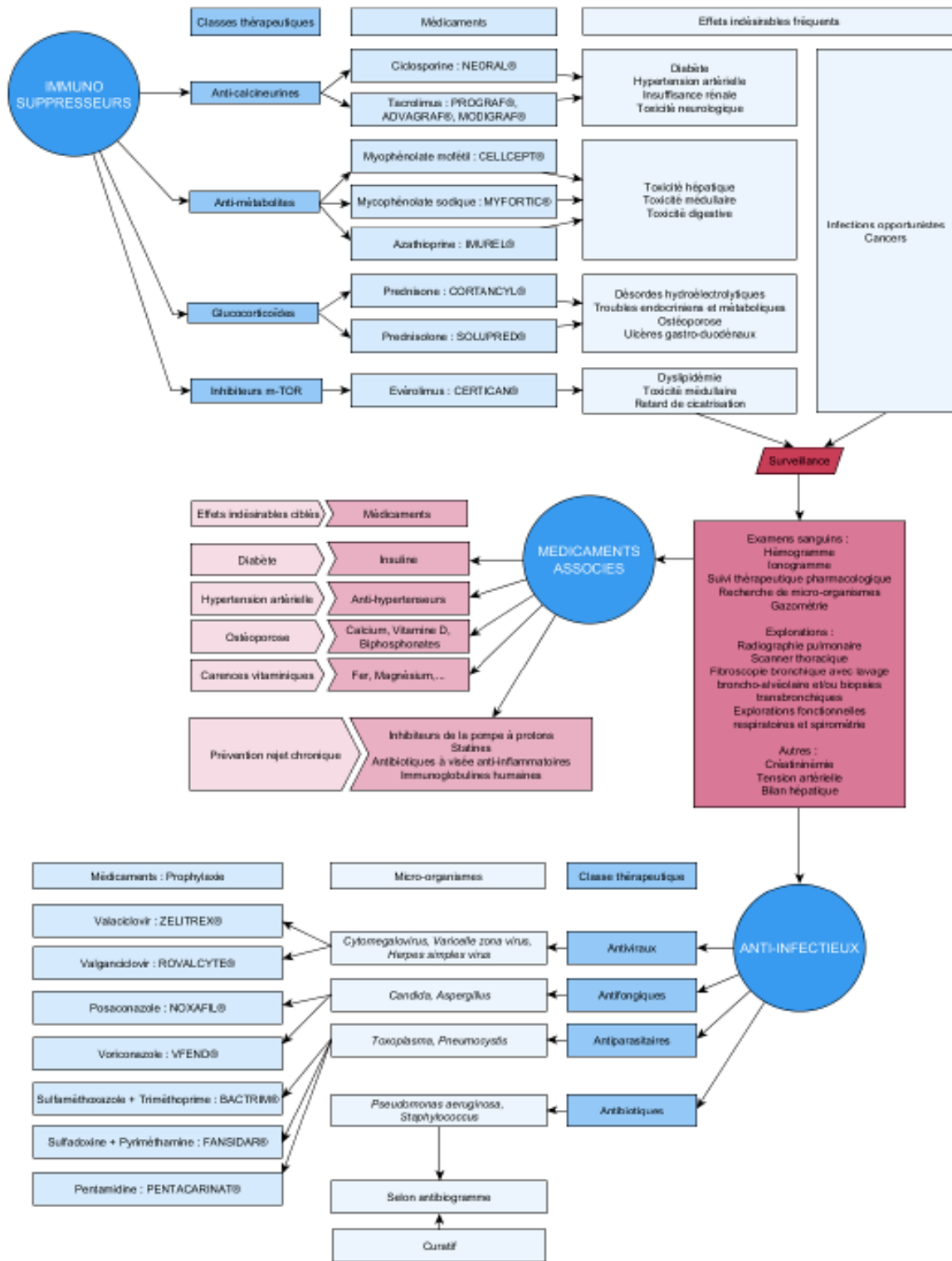
37. Bedouch P, Roustit M, Quetant S, Chapuis C, Baudrant-Boga M, Lehmann A, et al. Development of a pharmacist collaborative care program for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pharm.* déc 2011;33(6):898-901.
38. Mitchell JF. Pharmacist involvement as a member of a renal transplant team. *Am J Hosp Pharm.* janv 1976;33(1):55-8.
39. Burckart GJ. Transplant pharmacy: 30 years of improving patient care. *Ann Pharmacother.* juill 2007;41(7):1261-3.
40. Musgrave CR, Pilch NA, Taber DJ, Meadows HB, McGillicuddy JW, Chavin KD, et al. Improving transplant patient safety through pharmacist discharge medication reconciliation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13(3):796-801.
41. Asavakarn S, Sirivatanauksorn Y, Promraj R, Ruenrom A, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, et al. Systematic Pharmaceutical Educational Approach to Enhance Drug Adherence in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* mai 2016;48(4):1202-7.
42. Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. [Evaluation of drug therapy knowledge in liver transplant patients after pharmacy counseling]. *Thérapie.* août 2003;58(4):305-11.
43. Ah Y-M, Lee J-Y, Moon M-R, Cho Y-S, Kim H-S, Yi N-J, et al. Clinical and economic evaluation of pharmacists' contribution to patient care on a multi-disciplinary liver transplant team. *Int J Clin Pharmacol Ther.* févr 2016;54(2):102-9.
44. Trofe-Clark J, Kaiser T, Pilch N, Taber D. Value of solid organ transplant-trained pharmacists in transplant infectious diseases. *Curr Infect Dis Rep.* avr 2015;17(4):475.
45. Maldonado AQ, Weeks DL, Bitterman AN, McCleary JA, Seiger TC, Carson RW, et al. Changing transplant recipient education and inpatient transplant pharmacy practices: a single-center perspective. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mai 2013;70(10):900-4.
46. Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt K-U, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2014;29(8):1597-607.
47. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 19th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway; 2016.
48. Pareto chart - Six Sigma [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: www.isixsigma.com/tools-templates/pareto/pareto-chart-bar-chart-histogram-and-pareto-principle-8020-rule.

49. Lima LF, Martins BCC, Oliveira FRP de, Cavalcante RM de A, Magalhães VP, Firmino PYM, et al. Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. *Einstein Sao Paulo Braz*. sept 2016;14(3):359-65.
50. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wade WE, DiPiro JT. Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 nov 2000;57(21):1994-6.
51. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. *Pharm World Sci PWS*. févr 2010;32(1):7-18.
52. CIPOLLE RJ, STRAND LM, MORLEY PC, editors. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, 2nd edn. Toronto, ON: McGraw-Hill, 2004.
53. Wang HY, Chan ALF, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc*. sept 2008;40(7):2319-23.
54. Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. mars 2008;102(3):275-80.
55. Hatoum HT, Hutchinson RA, Witte KW, Newby GP. Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: inpatient care and cost reduction. *Drug Intell Clin Pharm*. mars 1988;22(3):252-9.
56. Overhage JM, Lukes A. Practical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 déc 1999;56(23):2444-50.
57. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm*. déc 2014;36(6):1101-14.
58. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Wynn JJ, Wade WE, DiPiro JT. Cost-benefit analysis of a clinical pharmacist-managed medication assistance program in a renal transplant clinic. *Clin Transplant*. août 2000;14(4 Pt 1):304-7.
59. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. oct 2001;15(5):330-6.
60. Partovi N, Chan W, Nimmo CR. Evaluation of a patient education program for solid organ transplant patients. *Can J Hosp Pharm*. avr 1995;48(2):72-8.

61. Ciminelli AM, Dupuis R, Williams D, Hollar K, Fair JH, Johnson M, et al. Patient education role of a pharmacist on a transplant service. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 avr 2000;57(8):767-8.
62. Tschida S, Aslam S, Khan TT, Sahli B, Shrank WH, Lal LS. Managing specialty medication services through a specialty pharmacy program: the case of oral renal transplant immunosuppressant medications. *J Manag Care Pharm JMCP*. févr 2013;19(1):26-41.
63. Zolezzi M. The role of the clinical pharmacist in the care of renal transplant patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. mars 2002;13(1):14-7.
64. Staino C, Pilch N, Patel S, Trobaugh K, Fleming J, Meadows H, et al. Optimizing finite resources: Pharmacist chart reviews in an outpatient kidney transplant clinic. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. déc 2015;55(6):613-20.
65. Hlubocky JM, Stuckey LJ, Schuman AD, Stevenson JG. Evaluation of a transplantation specialty pharmacy program. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 févr 2012;69(4):340-7.
66. Taber DJ, Pilch NA, McGillicuddy JW, Bratton CF, Chavin KD, Baliga PK. Improved patient safety and outcomes with a comprehensive interdisciplinary improvement initiative in kidney transplant recipients. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual*. avr 2013;28(2):103-12.
67. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Garrett C, McGinty H, Mulloy LL. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant recipients' adherence and outcomes. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:287-92.
68. Brandon M-T, Charpiat B. [Pharmaceutical consultation for liver transplant patients: a contribution to therapeutic education]. *Ann Pharm Fr*. janv 2009;67(1):41-53.
69. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 27 mars 2009;87(6):839-47.
70. Mishima K, Makino K, Shimada M, Suehiro T, Soejima Y, Sendo T, et al. Roles of Pharmacist as a Member of the Liver Transplant team in Controlling Tacrolimus whole Blood Concentrations and Monitoring Adverse Drug Events such as Convulsion. *Iryo Yakugaku Jpn J Pharm Health Care Sci*. 2002;28(4):393-400.
71. Staino C, Lewin JJ, Nesbit TW, Sullivan B, Ensor CR. Survey of transplant-related pharmacy services at large comprehensive transplant centers in the United States. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif*. mars 2013;23(1):23-7.

72. Taber DJ, Pilch NA, Trofe-Clark J, Kaiser TE. A National Survey Assessing the Current Workforce of Transplant Pharmacists Across Accredited U.S. Solid Organ Transplant Programs. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2015;15(10):2683-90.
73. Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S, Kaiser TE, Taber DJ, Tichy EM, et al. Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2011;11(8):1576-83.
74. Martin JE, Zavala EY. The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18 Suppl 12:50-4.
75. United Network for Organ Sharing. 2011. Attachment 1 to Appendix B of UNOS Bylaws: Designated Transplant Program criteria. http://www.unos.or/docs/Appendix_B_AttachI_XIII.pdf. Accessed July 31, 2012.
76. Angleviel L. Intégration des technologies de l'information et des communications dans un programme d'éducation thérapeutique des patients en transplantation pulmonaire : application mobile "Greateh". [Internet]. Université Grenoble Alpes; 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01270714/document>.

ANNEXE 1 : Prise en charge thérapeutique en post-transplantation pulmonaire, d'après Angleviel L. (76)



ANNEXE 2 : Classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (PTM), d'après la SFPC

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

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

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

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

ANNEXE 3 : Classification des interventions pharmaceutiques (IP), d'après la SFPC

Tableau 2 : description des interventions pharmaceutiques

un seul choix possible sur la fiche

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

ANNEXE 4 : Evaluation de l'impact clinique, économique et organisationnel selon l'échelle CLEO©, d'après la SFPC

**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 <u>le scénario prévu le plus probable</u> 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 peut améliorer 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 peut empêcher 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 peut empêcher un dommage qui entraîne ou allonge un séjour hospitalier OU entraîne une incapacité permanente ou un handicap.
4C	Vital	L'IP peut empêcher 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**.
- + **Domage**: 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 connaissance, de satisfaction au travail ou de sécurité des personnels soignants ; facilitation des tâches professionnelles ou du travail d'équipe, de continuité des soins ; etc.*)

ANNEXE 5 : Impact global des IP (n=1 449 IP)

Clinical	Economic	Organisational	n
2C	-1E	00	443
2C	1E	00	258
1C	1E	00	225
1C	0E	00	134
2C	0E	00	132
1C	-1E	00	107
3C	-1E	00	49
3C	1E	00	32
3C	0E	00	19
0C	1E	00	12
1C	1E	10	9
1C	0E	10	8
1C	-1E	-10	7
0C	0E	10	3
2C	-1E	-10	3
1C	-1E	10	2
2C	0E	-10	1
2C	1E	10	1
3C	-1E	-10	1
4C	0E	00	1
4C	1E	00	1
ND	ND	ND	1

SERMENT DE GALIEN

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



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 ».

Marion DUWEZ

**PROGRAMME PLURIPROFESSIONNEL DE TRANSPLANTATION
PULMONAIRE : IMPACT DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LA PRISE EN
CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS AMBULATOIRES**

RÉSUMÉ :

La prise en charge thérapeutique ambulatoire des patients transplantés pulmonaires est complexe et nécessite une collaboration pluri-professionnelle dans laquelle le pharmacien clinicien a sa place. Lorsque le pharmacien clinicien détecte un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse (PTM), il communique au prescripteur une intervention pharmaceutique (IP) pouvant entraîner une modification de la prise en charge du patient. Cette étude avait pour objectif d'évaluer rétrospectivement l'impact clinique, économique et organisationnel des IP réalisées de janvier 2009 à décembre 2015 par les pharmaciens cliniciens de l'hôpital de jour de pneumologie du CHU Grenoble Alpes. Au total, 1 569 IP ont été recueillies dont 1 449 (92,4%) ont été acceptées par les prescripteurs. Les IP acceptées avaient un impact clinique majeur voire vital dans 7,1% des cas. Parmi les IP acceptées, 130 concernaient des interactions médicamenteuses dont 82,3% avaient un impact clinique moyen ou majeur. L'impact économique associé était positif pour 538 IP (37,1%), nul pour 298 IP (20,6%) ou négatif pour 612 IP (42,3%). L'impact organisationnel vis-à-vis des professionnels de santé a été évalué comme nul dans 97,6% des cas. Notre étude souligne que l'optimisation de la prise en charge thérapeutique, par le pharmacien clinicien, du patient transplanté pulmonaire ambulatoire a un impact clinique positif sans engendrer de surcoût supplémentaire. L'évaluation de l'impact des IP en routine et dans d'autres situations chroniques permettrait de mieux valoriser l'activité du pharmacien clinicien.

MOTS CLÉS : Problème lié à la thérapeutique médicamenteuse, intervention pharmaceutique, transplantation pulmonaire, suivi ambulatoire, échelle CLEO©.

ADRESSE : [Données à caractère personnel]

FILIÈRE : Internat