



**HAL**  
open science

**Interventions pharmaceutiques dans un service de  
médecine interne et maladies infectieuses en contexte  
Covid : évaluation selon 3 niveaux d'analyse  
pharmaceutique**

Romane Guillotel

► **To cite this version:**

Romane Guillotel. Interventions pharmaceutiques dans un service de médecine interne et maladies infectieuses en contexte Covid : évaluation selon 3 niveaux d'analyse pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03644920

**HAL Id: dumas-03644920**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03644920v1>**

Submitted on 19 Apr 2022

**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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2022

**INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES DANS UN SERVICE DE  
MÉDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES EN CONTEXTE  
COVID : ÉVALUATION SELON 3 NIVEAUX D'ANALYSE  
PHARMACEUTIQUE**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE  
TENANT LIEU DE

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Mme Romane GUILLOTTEL

*[Données à caractère personnel]*

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Le 14/04/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Pierrick BEDOUCH

Membres :

M. le Dr Benoit FALQUET (directeur de thèse)

M. le Dr Romain BRICCA

Mme le Dr Audrey JANOLY-DUMENIL

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

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES  
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	Oui

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**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  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse 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  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : 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  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## **Remerciements**

*Aux membres du jury*

A Monsieur le **Professeur Pierrick BEDOUCH**,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'apporter votre expertise de pharmacien clinicien. Je vous remercie pour vos enseignements qui m'ont été précieux dans la réalisation de ce travail et pour votre accompagnement lors de mes années d'internat.

A Monsieur le **Docteur Benoit FALQUET**,

Pour m'avoir encadrée tout au long de ce projet. Merci pour ta confiance, ta disponibilité et tes conseils lors de nos échanges, qui m'auront permis de mener à bien cette thèse. C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

A Monsieur le **Docteur Romain BRICCA**,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci de m'avoir accueillie et intégrée au sein de votre service, j'ai apprécié y travailler.

A Madame le **Docteur Audrey JANOLY**,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie de l'attention et de l'expertise que vous porterez à ce travail.

*A tous ceux qui ont contribué à ce projet*

A l'équipe pharmaceutique de Villefranche, en particulier à Monsieur le Dr. Hervé Bontemps, pour m'avoir proposé ce sujet et pour vos précieux conseils. Et à Magali, Claire, Camille, Soizic, Elise et Jérémy pour avoir participé à cette étude.

A l'équipe médicale du service de MIMI, pour m'avoir permis de vous accompagner ces quelques mois et de mener à bien ce projet.

*A toutes les équipes rencontrées au cours mon internat*

Aux équipes du CHAL, de Grenoble, du CLB, d'HEH, de la PC, de Villefranche et du GHE qui m'ont accueilli tout au long de mon internat et avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler.

*A mes amis*

*A ma famille*





# Table des matières

Table des tableaux .....	10
Table des figures .....	11
Liste des abréviations .....	12
<b>Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>Partie 1 : La pharmacie clinique .....</b>	<b>14</b>
1. La pharmacie clinique : définition et objectifs .....	14
1.1. Histoire et définition .....	14
1.2. L'analyse pharmaceutique .....	18
1.1.1. Définition .....	18
1.1.2. Interventions pharmaceutiques .....	20
1.3. La conciliation .....	22
1.4. L'éducation thérapeutique .....	25
1.5. Hétérogénéité des intervenants .....	26
2. Les 3 niveaux d'analyse pharmaceutique .....	28
2.1. Définition et classification SFPC .....	28
2.2. Niveaux d'analyse pharmaceutique à l'étranger .....	31
2.3. Comparaison des différents niveaux d'analyse pharmaceutique .....	31
<b>Partie 2 : Etude .....</b>	<b>33</b>
1. Contexte et objectifs .....	33
2. Matériel et méthode .....	35
2.1. Non Covid .....	35
2.2. Covid .....	37
3. Résultats .....	39
3.1. Non Covid .....	39
3.1.1. Description de la population .....	39
3.1.2. Comparaison des niveaux 1 et 2 .....	40
3.1.2.1. Interventions pharmaceutiques .....	40
3.1.2.2. Description des IP .....	41
3.1.2.2.1. Type d'IP .....	41
3.1.2.2.2. Optimisation .....	42
3.1.2.2.3. Classe ATC des médicaments concernés par une IP .....	43
3.1.2.2.4. Mode de transmission .....	44
3.1.2.2.5. Source de l'IP .....	45

3.1.3. Comparaison des niveaux 2 et 3 .....	45
3.1.3.1. Interventions pharmaceutiques .....	45
3.1.3.2. Description des IP .....	46
3.1.3.2.1. Type d'IP .....	46
3.1.3.2.2. Optimisation .....	47
3.1.3.2.3. Classe ATC des médicaments concernés par une IP .....	48
3.1.3.2.4. Mode de transmission de l'IP .....	49
3.1.3.2.5. Source de l'IP .....	50
3.1.4. Analyse de niveau supérieur souhaitable .....	50
3.1.5. Focus niveau 3 .....	53
3.2. Covid .....	57
3.2.1. Description de la population .....	57
3.2.2. Traitements du Covid.....	59
3.2.3. Comparaison des niveaux 1 et 2 .....	60
3.2.3.1. Interventions pharmaceutiques .....	60
3.2.3.2. Description des IP .....	61
3.3.3.2.1. Type d'IP .....	61
3.3.3.2.2. Optimisation .....	62
3.3.3.2.3. Classe ATC des médicaments concernés par une IP .....	63
3.3.3.2.4. Mode de transmission de l'IP .....	64
3.3.3.2.5. Source de l'IP .....	64
3.2.4. Analyse de niveau supérieur souhaitable .....	65
3.3 Résultats tous niveaux confondus.....	68
3.3.1. Interventions pharmaceutiques .....	68
3.3.2. Comparaison des groupes non Covid et Covid .....	70
3.3.2.1. Description de la population .....	70
3.3.2.2. Interventions pharmaceutiques .....	71
4. Discussion .....	72
4.1. Aspects généraux .....	72
4.2. Non Covid .....	76
4.3. Covid .....	79
4.5. Limites de l'étude .....	81
<b>Conclusion.....</b>	<b>83</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>85</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>92</b>

Annexe 1 : Grille de recueil.....	92
Annexe 2 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (Remarque) .....	95
Annexe 3 : Description des interventions pharmaceutiques (Optimisation).....	96
Annexe 4 : Liste des médicaments à risque.....	97
Annexe 5 : Guide pharmacien .....	98

## Table des tableaux

Tableau I. Les 3 niveaux d'analyse pharmaceutique selon la classification SFPC .....	29
Tableau II. Description de la population non Covid.....	39
Tableau III. Interventions pharmaceutiques dans le groupe non Covid niveaux 1 et 2 .....	41
Tableau IV. Interventions pharmaceutiques dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3 .....	46
Tableau V. Analyse de niveau supérieur dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2 .....	51
Tableau VI. Description de la population Covid .....	57
Tableau VII. Traitements du Covid .....	59
Tableau VIII. Interventions pharmaceutiques chez les Covid niveaux 1 et 2.....	60
Tableau IX. Analyse de niveau supérieur dans le groupe Covid niveau 1 .....	65
Tableau X. Répartition des IP par pharmacien selon le niveau d'analyse .....	68
Tableau XI. Taux d'IP par pharmacien .....	68
Tableau XII. Taux d'IP lors de la 1 <sup>ère</sup> analyse pharmaceutique.....	69
Tableau XIII. Description de la population dans les groupes non Covid versus Covid .....	70
Tableau XIV. Interventions pharmaceutiques dans les groupes non Covid versus Covid .....	71

## Table des figures

Figure 1. Comparaison des modèles de pharmacie clinique de 2012 et 2018 .....	30
Figure 2. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 1 .....	41
Figure 3. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 2.....	41, 46
Figure 4. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 1 .....	42
Figure 5. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 2 .....	42, 47
Figure 6. Classe ATC médicaments concernés par une IP dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2.....	43
Figure 7. Mode de transmission de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2 .....	44
Figure 8. Source de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2.....	45
Figure 9. Remarque (selon la classification SFPC) dans les groupes non Covid niveau 3 .....	46
Figure 10. Optimisation (selon la classification SFPC) dans les groupes non Covid niveau 3 .....	47
Figure 11. Classe ATC du médicament concerné dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3 .....	48
Figure 12. Mode de transmission de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3 .....	49
Figure 13. Source de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3 .....	50
Figure 14. Médicaments à risque dans le groupe non Covid niveau 1 .....	51
Figure 15. Motifs d'analyse de niveau supérieur souhaitable dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2	52
Figure 16. Provenance des patients du groupe non Covid niveau 3 .....	53
Figure 17. Flow chart des IP réalisées sur la base de la CTM d'entrée dans le groupe niveau 3 .....	54
Figure 18. Motif des IP réalisées sur la base des DNI dans le groupe non Covid niveau 3.....	54
Figure 19. Classe ATC médicaments concernés par les divergences dans le groupe non Covid niveau 3.	55
Figure 20. Sources utilisées pour la conciliation dans le groupe non Covid niveau 3.....	55
Figure 21. Méthode de diagnostic des cas de Covid.....	58
Figure 22. Devenir des patients Covid .....	59
Figure 23. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 1 .....	61
Figure 24. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 2.....	61
Figure 25. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 1 .....	62
Figure 26. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 2 .....	62
Figure 27. Classe ATC du médicament concerné dans les groupes Covid niveaux 1 et 2 .....	63
Figure 28. Mode de transmission de l'IP dans les groupes Covid niveaux 1 et 2 .....	64
Figure 29. Source de l'IP dans les groupes Covid niveaux 1 et 2 .....	64
Figure 30. Médicaments à risque dans le groupe Covid niveau 1 .....	66
Figure 31. Motifs d'une analyse de niveau supérieur souhaitable dans le groupe Covid niveau 1 .....	66

## Liste des abréviations

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AVK	AntiVitamine K
BMO	Bilan Médicamenteux Optimisé
BPPC	Bonnes Pratiques de Pharmacie Clinique
COVID-19	COrona VIRUS Disease appeared in 2019
CSP	Code de la Santé Publique
CTM	Conciliation des Traitements Médicamenteux
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DIM	Département d'Information Médicale
DI	Divergences Intentionnelles
DMS	Durée Moyenne de séjour
DNI	Divergences Non Intentionnelles
DPI	Dossier Patient Informatisé
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EIG	Événement Indésirable Grave
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FIP	Fiche d'Intervention Pharmaceutique
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HNO	Hôpital Nord-Ouest
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
IP	Intervention Pharmaceutique
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MIMI	Médecine Interne et Maladies Infectieuses
OMA	Ordonnance médicamenteuse à l'Admission
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SOP	Standard Operating Protocol
SSR	Soins de Suite et Réadaptation
USLD	Unité de Soins Longue Durée
USN1	Unité Sanitaire de Niveau 1

## **Introduction**

L'évolution de la qualité et de la sécurité des soins est l'une des priorités actuelles des établissements de santé. Ainsi, le développement de la pharmacie clinique participe à cette démarche d'amélioration et de sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients. Les recommandations actuelles vont également dans ce sens, avec la nécessité d'augmenter les ressources pharmaciens pour mettre en place ces nouvelles missions.

L'analyse pharmaceutique fait partie intégrante de l'activité de pharmacie clinique. Trois modalités d'analyse, basées sur l'observation des pratiques, sont décrites : la revue de prescription (niveau 1), la revue des thérapeutiques (niveau 2) et le suivi pharmaceutique (niveau 3). Cependant, peu d'études comparatives existent à ce jour pour mettre en évidence l'impact de chaque niveau par rapport aux autres. Cette étude s'inscrit donc dans une littérature relativement pauvre sur le sujet. Elle a pour objectif principal de comparer ces 3 niveaux d'analyse pharmaceutique et de mettre en évidence un éventuel impact du niveau 3 en termes d'interventions pharmaceutiques (taux, acceptation et description des interventions).

Cette étude a été réalisée au sein de l'Hôpital Nord-Ouest de Villefranche-sur-Saône, dans le service de médecine interne et maladies infectieuses. Elle s'est déroulée au cours de l'épidémie Covid, et comporte donc 2 cohortes de patients : patients non Covid et patients Covid. Dans le service, l'interne en pharmacie est déjà impliqué dans la conciliation médicamenteuse et le tour médical. L'analyse pharmaceutique dans les autres services de soins de l'Hôpital Nord-Ouest est habituellement réalisée en niveau 2, à la PUI. Après être revenu sur l'histoire et le développement de la pharmacie clinique, son environnement réglementaire et les différentes modalités d'analyse pharmaceutique, nous détaillerons la méthodologie de l'étude. Les interventions pharmaceutiques seront ensuite décrites et comparées selon les 3 niveaux d'analyse dans les groupes non Covid et Covid. Enfin, la dernière partie discutera des différents résultats, des limites et des perspectives de l'étude.



## **Partie 1 : La pharmacie clinique**

### **1. La pharmacie clinique : définition et objectifs**

#### **1.1. Histoire et définition**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la iatrogénie médicamenteuse comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologique » (OMS, 1969). Elle peut être imputable à un effet indésirable propre du médicament ou bien à une erreur médicamenteuse. Les enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins menées en 2004 et 2009 (1–3), dont l'objectif était d'estimer la fréquence et la part d'évitabilité des événements indésirables graves (EIG) ont montré que 26,2 % des EIG totaux sont dus à des médicaments et que 42,9 % d'entre eux sont évitables. L'étude EMIR sur les « Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque » (non publiée) (4) évalue à 3,6 % les hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux, la moitié était considérée comme évitable. Selon l'étude EVISA (5) menée en 2007, 75,3 % (55 sur 73) événements indésirables graves liés aux soins extra hospitaliers et causant une hospitalisation étaient dus directement à un médicament et 2/3 de ceux-ci étaient évitables.

Cette problématique de santé publique entraîne un coût humain et économique considérable puisqu'on estime à 1 480 885, le nombre de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux en France (4).

Ainsi, s'impose une sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient pour limiter ce risque iatrogène. La Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a élaboré un guide de qualité de la prise en charge médicamenteuse à destination des établissements de santé (6), décrivant les risques à chaque étape et proposant des outils à mettre en œuvre pour sécuriser la prise en charge du patient. Le pharmacien est au centre de la sécurisation de plupart de ses risques, notamment :

- Les préparations magistrales et hospitalières
- La dispensation des produits de santé
- Le transport, la détention et le stockage des produits de santé
- L'administration des traitements au patient
- L'information au patient

Le pharmacien joue donc un rôle clé dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. Le développement de la pharmacie clinique est également un levier dans cette sécurisation (7).

Née dans les années 1960 aux Etats-Unis, la première définition de la pharmacie clinique émane de Walton en 1961 (8) comme « l'utilisation optimale de jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ». Elle apparaît ensuite dans les pays anglo-saxons dans les années 1980, au Royaume-Uni et au Canada puis dans le reste de l'Europe et en France.

La Société européenne de pharmacie clinique est créée en 1979, suivie de près par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) en 1983. Les missions du pharmacien clinicien sont définies en accord avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (8) :

- « S'assurer que chaque patient reçoit la thérapeutique conforme à ses besoins individuels,
- Contribuer à la détermination de la balance bénéfice-risque de produit de santé aussi bien pour les patients que pour les communautés,
- Collaborer avec tout professionnel de santé,
- Former les professionnels de santé et éduquer les patients pour promouvoir l'utilisation efficiente, sûre et appropriée des produits de santé,
- Promouvoir l'utilisation coût/efficacité des produits de santé,
- Participer ou diriger des recherches permettant d'améliorer les thérapeutiques à base de produits de santé,

- Améliorer sa pratique professionnelle en participant à des actions de développement personnel continu,
- Evaluer ses propres performances dans le but d'identifier et de corriger toute insuffisance. »

Ainsi, la pharmacie clinique centrée sur le patient participe à l'efficacité et à la sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient. La SFPC actualise sa définition de la pharmacie clinique en septembre 2016, c'est maintenant « une discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » (9). La pharmacie clinique s'articule donc autour de 3 axes : le patient, notamment avec l'éducation thérapeutique et la continuité des soins, ses traitements, notamment s'assurer du bon usage des produits de santé et le processus médicamenteux avec une sécurisation du circuit du médicament. Elle conduit à la production de soins pharmaceutiques, c'est-à-dire à « l'ensemble des attentions reçues par le patient, résultant de sa relation avec le pharmacien » et dont l'objectif est d'améliorer sa qualité de vie (10). En mars 2022, la SFPC publie les Bonnes Pratiques de Pharmacie Clinique (BPPC) visant à formaliser et harmoniser le processus à mettre en œuvre dans la pratique de la pharmacie clinique et la prise en charge thérapeutique du patient (11).

En parallèle des définitions et recommandations des sociétés savantes, les instances réglementaires introduisent et reconnaissent progressivement la pharmacie clinique comme mission essentielle du pharmacien hospitalier. La loi du 8 décembre 1992 (12), décrit les missions essentielles de la pharmacie hospitalière. Les pouvoirs publics feront ensuite de la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse un des objectifs de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 (13) relative à la santé publique. L'ordonnance n° 82016-1729 du 15 décembre 2016 (14) relative aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) introduit quant à elle pour la première fois le concept de pharmacie clinique dans l'article L5126-1 2° du Code de la Santé Publique (CSP). Le pharmacien se doit « de mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la

qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient ». Enfin, le décret 2019-489 du 21 mai 2019 (15) relatif aux PUI décrit les actions de pharmacie clinique à mettre en œuvre :

- « L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients
- La réalisation de bilans de médication définis à l'article R. 5125-33-5
- L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage
- Les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients
- L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments »

On observe donc ces dernières années une évolution législative en faveur du développement de la pharmacie clinique dans les établissements de santé. Les appels à projets se multiplient afin d'encourager le développement de pharmacie clinique dans les établissements de santé (16).

De nombreuses études ont mis en évidence un impact positif du pharmacien clinicien, tant sur le plan de la morbi-mortalité due à la iatrogénie médicamenteuse que sur le plan économique (17,18). La participation du pharmacien à la visite médicale et son intégration dans l'équipe permet ainsi de réduire le taux d'erreur médicamenteuses, la durée d'hospitalisation et la mortalité des patients. Il a été montré que le pharmacien clinicien avait un impact sur la réduction des coûts dus à l'hospitalisation, via la réduction de la durée d'hospitalisation et la réduction des coûts liés aux médicaments.

Selon une enquête de la DGOS en 2015 (19) réalisée auprès de 2537 établissements de santé, 90 % déclarent avoir des activités de pharmacie clinique. La pharmacie clinique regroupe ainsi différentes activités centrées autour du patient :

- La conciliation médicamenteuse d'entrée et de sortie
- L'analyse pharmaceutique et les interventions pharmaceutiques
- L'éducation thérapeutique du patient
- Le lien ville hôpital

## **1.2. L'analyse pharmaceutique**

### 1.1.1. Définition

L'Etude EQUIP (20), menée en 2009 dans 20 hôpitaux anglais, a montré un taux de 8,9 % d'erreurs de prescription, en particulier lors de l'admission du patient. La littérature scientifique, quant à elle, montrait un taux d'erreur un peu plus faible de 7 % et 52 % des admissions étaient concernées par une erreur. La plupart des erreurs de prescription étaient interceptées par le pharmacien avant d'arriver au patient. Cette étude souligne donc le rôle important du pharmacien dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse, notamment via l'analyse pharmaceutique.

L'analyse pharmaceutique fait partie du processus de dispensation. En effet, d'un point de vue réglementaire, le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance (21) :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Cette analyse pharmaceutique est obligatoire (22) et fait partie des critères de certification HAS (Haute autorité de Santé) des établissements de santé (23). Elle porte un intérêt de sécurisation et d'optimisation de la prise en charge thérapeutique. L'étude DGOS menée en 2015 (19) montre que 98 % des établissements de santé interrogés réalisent l'analyse d'ordonnance.

Le processus d'analyse d'ordonnance doit comporter premièrement une analyse réglementaire selon article R5194 du CSP (22). Le pharmacien s'assure que l'ordonnance comporte :

- « Le nom, la qualité et, le cas échéant, la qualification, le titre ou la spécialité du prescripteur, son identifiant, son adresse, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée, le nom de l'établissement ou du service de santé
- La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie et le mode d'emploi, et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée
- La durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement, le nombre de renouvellements de la prescription
- Pour un médicament classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière, la date à laquelle un nouveau diagnostic doit être effectué lorsque l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation le prévoit
- Lorsqu'elle est destinée à la médecine humaine, les nom et prénoms, le sexe et l'âge du malade et, si nécessaire, sa taille et son poids »

Ensuite, une analyse pharmaco-thérapeutique de l'ordonnance est nécessaire. Le pharmacien évalue la sécurité et la pertinence de la prescription en lien avec les objectifs thérapeutiques. Il est vigilant vis-à-vis des points critiques de l'ordonnance tels que les posologies, les contre-indications physiopathologiques, les interactions médicamenteuses, l'adaptation à la fonction rénale, etc. Il peut ensuite réaliser une optimisation pharmaceutique de la prise en charge médicamenteuse et formuler un avis pharmaceutique. Après cette analyse, il peut rédiger une intervention pharmaceutique (IP) afin de transmettre au prescripteur un problème détecté lors de l'analyse. L'analyse peut se faire de manière centralisée à la PUI ou décentralisée directement dans le service de soin.

La SFPC recommande une liste de points à analyser pour garantir la qualité d'une analyse d'ordonnance dans ses recommandations de bonne pratique en pharmacie clinique (24). Il est notamment recommandé, en fonction des données du patient, de comparer la thérapeutique en cours avec les recommandations de pratique clinique,

c'est-à-dire, de vérifier les indications non traitées et médicaments non indiqués, les objectifs thérapeutiques. Il est nécessaire de vérifier les choix des médicaments, les posologies et interactions médicamenteuses (entre molécules, tests biologiques et alimentation). La SFPC recommande également la gestion des effets indésirables, des modalités d'utilisation thérapeutiques (stabilité, voie d'administration, pratiques d'administration), des conditions d'utilisation et l'observance du patient.

L'analyse pharmaceutique à l'Hôpital Nord-Ouest (HNO) est réalisée par les pharmaciens et internes en pharmacie. Les prescriptions contenant des médicaments soumis à validation pharmaceutique c'est-à-dire les prescriptions contenant des médicaments à risque (25) comme les anticoagulants, les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques puissants, les anti-infectieux, les médicaments remboursés en sus du Groupe Homogène de Séjour (GHS) ou les chimiothérapies orales, sont analysées de façon quotidienne et principalement de manière centralisée à la PUI. Les internes en pharmacie analysent les prescriptions d'un service de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO) chacun, directement dans le service de soin. De plus, les prescriptions de Soins de Suite et Réadaptation (SSR), Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) et Unité Sanitaire de Niveau 1 (USN1) de la maison d'arrêt sont également validées quotidiennement.

### 1.1.2. Interventions pharmaceutiques

Une intervention pharmaceutique ou IP est définie par la SFPC comme toute proposition de modification de la thérapeutique initiée par le pharmacien en lien avec un ou des produits de santé (10). Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique. Les IP découlent de l'analyse pharmaceutique de la prescription. Lors de cette analyse, le pharmacien ou l'interne en pharmacie identifie les problèmes liés à la thérapeutique et propose des solutions sous forme d'IP.

La formulation des IP se fait de la manière chronologique suivante :

- Collecte des informations et analyse pharmaceutique
- Rédaction de l'IP et transmission au prescripteur
- Enregistrement de l'IP
- Acceptation ou non de l'IP par le prescripteur et modification de la prescription

La problématique de l'utilisation d'un modèle standardisé et structuré se pose pour la rédaction de l'IP. Jean-Bart et al. propose une structure type pour argumenter efficacement une IP et faciliter sa compréhension par l'ensemble des professionnels de santé (26) : formuler le problème identifier et ses potentielles conséquences, proposer un ou plusieurs solutions puis argumenter avec des références.

A l'hôpital, l'IP peut être transmise au prescripteur par voie écrite via logiciel de prescription ou encore via une note dans le dossier patient. L'avantage de cette modalité de transmission est la traçabilité de l'information et du travail du pharmacien, ainsi qu'un suivi des IP plus aisé. De plus, cela permet la diffusion de l'information à l'ensemble du personnel médical ayant accès au dossier du patient et à sa prescription. L'IP peut toutefois ne pas être lue à temps par le médecin, entraînant de cette manière, une erreur médicamenteuse pouvant arriver jusqu'au patient. La transmission orale de l'IP peut également être possible, soit directement dans l'unité de soins, soit par appel téléphonique. Ces IP sont généralement mieux acceptées par les prescripteurs (27). Cependant, cela ne permet la diffusion qu'à un nombre restreint d'interlocuteurs et l'information n'est pas tracée.

Afin de valoriser et d'exploiter les données issues de ces IP, il paraît nécessaire d'enregistrer les données qualitatives et quantitatives issues de ces IP. Pour cela, les IP doivent être codifiées pour recueillir des informations exploitables. En France, le groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la SFPC a élaboré un outil pour codifier, recueillir, centraliser et analyser les IP : Act-IP (28). Il s'agit d'une plateforme de recueil en ligne sur laquelle le pharmacien renseigne, selon un certain nombre de propositions, certaines informations telles que :



- Le problème : non conformités aux référentiels ou contre-indication, indication non traitée, sous-dosage, surdosage, médicament non indiqué, interaction, effet indésirable, voie ou administration non appropriée, traitement non reçu ou monitoring à suivre
- L'intervention : ajout, arrêt, substitution ou échange, choix de la voie d'administration, suivi thérapeutique, optimisation des modalités d'administration ou adaptation posologique
- Le ou les médicaments impliqués
- Le devenir de l'intervention : acceptée ou refusée

Différents indicateurs (29) peuvent permettre d'analyser ces IP. Parmi eux, le taux d'IP, le rapport entre le nombre d'IP et le nombre de prescriptions analysées. Selon la littérature, il varie entre 1 et 37 % en France (30). L'acceptation des IP est la prise en compte de l'intervention pharmaceutique du pharmacien par le médecin prescripteur. Le taux d'acceptation est donc le rapport entre le nombre d'IP acceptées par le prescripteur et le nombre total d'IP signalées au médecin. En France, il est estimé à 68 % par les données issues d'Act-IP (31) mais son taux peut varier entre 39 à 100 % (30) selon les études. Ce dernier est influencé par la présence du pharmacien dans l'unité de soins, le niveau d'analyse pharmaceutique, la proposition d'optimisation, la classe thérapeutique, et le service de soins (30,32,33). L'impact clinique mesure le niveau de gravité des erreurs qui ont pu être évitées grâce à l'IP. Il est évalué à l'aide d'échelles de cotations, les plus connues sont l'échelle de Hatoum, ce Bayliff ou encore l'échelle CLEO (34). L'échelle CLEO, élaborée par la SFPC, est un outil multidimensionnel et permet de coter l'impact de l'IP au niveau clinique, économique et organisationnel. L'impact clinique est généralement évalué de manière pluridisciplinaire, en collaboration avec l'équipe médicale.

### **1.3. La conciliation**

Le projet High 5s (35), projet international lancé par l'Alliance mondiale pour la sécurité du patient de l'OMS en 2007, pour une durée de 5 ans, a pour objectif l'amélioration de la sécurité du patient via la mise en œuvre de solutions sécurité standardisées dans des établissements de santé de 8 pays. Dans ce contexte, l'une des

deux solutions ou pratiques organisationnelles standardisées (Standard Operating Protocol : SOP) retenues par la HAS est relative à la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins, encore appelée « Medication Reconciliation » ou Med'Rec (36). À la suite de cette étude, le Collège de la HAS (37) définit en 2015, la conciliation des traitements médicamenteux comme un « processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts ». Les points de transition des patients sont des points critiques dans le parcours du patient.

La conciliation médicamenteuse d'entrée a pour but de comparer les traitement pris en amont de l'hospitalisation et la prescription à l'admission dans l'objectif d'identifier les divergences intentionnelles (DI) et non intentionnelles (DNI), et de diminuer les erreurs d'anamnèse médicamenteuses (38). Elle est en général réalisée par le pharmacien, l'interne en pharmacie ou par un étudiant de 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire. La Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM) implique aussi d'autres acteurs de santé comme les officines, les IDE (Infirmier Diplômé d'Etat) à domicile, le médecin traitant du patient, etc.

Pour mettre en œuvre la CTM, plusieurs outils sont mis à disposition des professionnels de santé, notamment un guide publié par la HAS en 2018 (37) et des fiches mémo pour la CTM (39) et les entretiens pharmaceutiques (40) élaborées par la SFPC.

La CTM à l'admission repose sur l'historique médicamenteux et l'analyse de l'adhésion médicamenteuse du patient. Elle est effectuée en 3 étapes (39) :

- La recherche d'informations sur les produits de santé pris par le patient, notamment via l'entretien pharmaceutique avec le patient, ses aidants, l'appel de son officine, de son médecin traitant ou de son IDE à domicile, son dossier médical et ses ordonnances, les médicaments du domicile apportés par le patient, etc.

- La réalisation du bilan médicamenteux en formalisant une liste complète des médicaments pris par le patient dans le but d'identifier les divergences avec la prescription d'entrée. Afin de s'assurer de la fiabilité de l'information recueillie, la CTM d'entrée nécessite de croiser au minimum 3 sources.
- L'actualisation de la prescription médicamenteuse et du dossier patient après identification des divergences intentionnelles et non intentionnelles. Le bilan médicamenteux est ensuite archivé dans le dossier du patient.

La CTM d'entrée peut être proactive, c'est-à-dire que le Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO) est réalisé avant la prescription par le médecin, ou rétroactive après rédaction de l'ordonnance par le médecin. Dans ce dernier cas, le BMO est comparé à l'ordonnance médicamenteuse à l'admission (OMA) afin d'identifier les divergences intentionnelles et non intentionnelles. La CTM d'entrée est une première étape de l'acte pharmaceutique dans le parcours du patient, elle sert de base et de plus-value à l'analyse pharmaceutique (37) qui lui est indissociable.

La conciliation médicamenteuse de sortie est réalisée à la fin du séjour du patient. Elle a pour objectif de mettre en regard le bilan médicamenteux à l'admission et le traitement de sortie et de transmettre les modifications de traitement aux professionnels de santé en aval (officine, médecin traitant, EHPAD, etc.). La conciliation médicamenteuse permet de s'assurer de la continuité du traitement médicamenteux de l'admission à la sortie (23) et renforce le lien ville hôpital et la communication pluri professionnelle. En effet, la conciliation d'entrée nécessite souvent l'appel de l'officine et la transmission des ordonnances par cette dernière et la conciliation de sortie a pour but de transmettre les modifications de traitement apportées lors de l'hospitalisation à l'officine du patient et au médecin traitant.

Selon l'enquête nationale sur le déploiement de la conciliation des traitements médicamenteux menée par la DGOS en 2015 (19), 22 % des établissements de santé font de la conciliation des traitements médicamenteux, les patients âgés ou les patients polymédiqués étant priorités. Le recueil d'information est réalisé par le personnel médical ou paramédical (IDE, préparateurs) alors que la gestion des divergences, quasi exclusivement par le personnel médical et pharmaceutique. La conciliation des traitements médicamenteux apparaît alors comme un moyen de prévention et

d'interception des erreurs médicamenteuses (36). En effet, jusqu'à 11% des erreurs médicamenteuses seraient évitées grâce à la conciliation (37). Cependant, l'enquête de la DGOS met en lumière certains freins au développement de la conciliation comme le manque de disponibilité des professionnels (94 %), le manque d'outils (81 %), des logiciels inadaptés (78 %), une méthodologie complexe à mettre en œuvre (75 %) et un manque de formation autant initiale que continue (74 %).

A l'hôpital Nord-Ouest, la CTM d'entrée est réalisée par les internes en pharmacie dans leur service de MCO respectif. Ils réalisent en moyenne 1 à 2 conciliations médicamenteuse par semaine. Les patients ciblés par la CTM d'entrée sont généralement des patients âgés, polymédiqués ou pour lesquels une demande du médecin est explicite, par exemple lorsque le traitement habituel du patient n'est pas connu (pas d'information dans le dossier ni d'ordonnance).

#### **1.4. L'éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a été définie par l'OMS en 1996 (41), elle vise à aider et former les patients souffrant d'une maladie chronique à la gestion et à l'adaptation de leur traitement. Son objectif est de réduire la iatrogénie médicamenteuse et accroître l'adhésion du patient. Elle fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du patient, elle est multidisciplinaire et doit être réalisée par un personnel formé, selon les recommandations et référentiels établis par la HAS (42). L'éducation thérapeutique fait donc actuellement partie intégrante des missions du pharmacien. Elle s'articule autour de 4 étapes :

- Etablir un diagnostic éducatif
- Définir un programme d'éducation personnalisé, ciblant des axes prioritaires d'apprentissage
- Planifier et mettre en œuvre des séances d'ETP
- Réaliser une évaluation des compétences acquises par le patient

Les programmes d'éducation thérapeutiques développés à l'échelle locale après accord de l'ARS, précisent les objectifs, la population concernée, les modalités d'organisation,

les compétences des professionnels qui réalisent l'ETP et les éléments d'évaluation du programme. Ils permettent l'élaboration d'un programme personnalisé d'ETP pour le patient (43). Selon l'étude menée par la DGOS en 2015 (19), 47% des établissements de santé interrogés déclarent avoir des activités d'éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique à l'hôpital Nord-Ouest est proposée aux patients pour lesquels un traitement anticancéreux oral, antirétroviral ou antiasthmatique est instauré. Ils sont réalisés dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique. Des entretiens thérapeutiques sont également réalisés lors d'instauration de traitements anticoagulants par AVK (AntiVitamine K) ou AOD (Anticoagulant Oraux Directs), directement dans le service de soins, avant la sortie d'hospitalisation. Ces entretiens peuvent être proposés de manière proactive, lorsque l'instauration est détectée par un pharmacien lors de l'analyse des prescriptions ou sur demande explicite du médecin. Ils sont effectués par un interne en pharmacie (entretiens patient) ou un pharmacien (programme d'ETP).

### **1.5. Hétérogénéité des intervenants**

L'une des limites de l'analyse pharmaceutique des prescriptions est la non-reproductibilité des IP entre intervenants. En effet, plusieurs études montrent une différence quantitative et qualitative entre les IP selon le pharmacien réalisant l'analyse, notamment entre pharmacien sénior et interne. Huet et al. (44) compare ainsi les IP d'un pharmacien et d'un interne en pharmacie et constate que seulement 18 % des IP sont communes, avec un plus grand nombre d'IP transmises par le pharmacien. De même, Charpiat et al. (45) montre que la performance d'internes en pharmacie est plus faible que celle d'un praticien. D'une façon plus générale, certaines études montrent que la fréquence des IP entre pharmaciens peut varier d'un facteur 10 (46) entre les pharmaciens d'un même service. L'origine de cette disparité entre pharmaciens peut s'expliquer en partie par l'expérience du pharmacien clinicien, par sa formation initiale, ses connaissances et ses domaines d'intérêt. De plus, son environnement de travail (46), les outils mis à disposition, l'organisation du service peuvent participer à cette disparité.

Afin de limiter ce phénomène et d'homogénéiser les pratiques, l'analyse pharmaceutique doit d'abord se faire selon une méthodologie standardisée (24,47). La mise en place de référentiels communs et le partage de connaissance sont d'autres outils possibles. Boiteux-Jurain et al. (48) propose des séances communes d'analyse pharmaceutique et montre une plus grande homogénéité des IP dans leur typologie et leur fréquence après ces réunions.

A l'HNO, certains outils en lien avec l'harmonisation de l'analyse pharmaceutique entre pharmaciens ont déjà été mis en place (49). Ainsi, une formation initiale est proposée à l'arrivée des nouveaux internes et pharmaciens, sur des thèmes définis, tels que les anticoagulants, les anti-infectieux, etc. Des outils d'aide à la validation sont également à disposition : le livret des antibiotiques, le livret des anticoagulants, le livret de prescription chez le sujet âgé. Ces derniers ont été rédigés et validés par une équipe pluridisciplinaire composée de pharmaciens et de médecins référents dans la spécialité concernée (infectiologues, cardiologues, gériatres) et diffusés aux hôpitaux du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT). Certaines IP sont pré-codifiées sous forme de Fiches d'Intervention Pharmaceutique (FIP). En effet, certaines IP courantes, comme l'adaptation de la posologie de colchicine chez le patient âgé ou insuffisant rénal ou l'interaction entre macrolides et statines, ont été pré-rédigées afin d'en homogénéiser la formulation et l'argumentaire, favorisant ainsi la compréhension et l'acceptation par le médecin. De plus, des séances d'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) sont régulièrement organisés.

## **2. Les 3 niveaux d'analyse pharmaceutique**

### **2.1. Définition et classification SFPC**

En 2012, la SFPC définit 3 niveaux d'analyse pharmaceutique (24) :

- La revue de prescription ou analyse de niveau 1 consiste en une analyse pharmaceutique minimale (règlementaire et pharmacologique) à partir de la prescription et des données minimales patient, telles que l'âge, le poids ou la taille. Cette analyse est en général réalisée de manière centralisée à la PUI. Elle a pour objectif de vérifier les posologies, contre-indications physiopathologiques et interactions médicamenteuses principalement.
- Lors de la revue des thérapeutiques ou analyse de niveau 2, le pharmacien, en plus de la prescription, a également accès à l'ensemble des données sur le patient ainsi qu'aux résultats de biologie, ce qui permet entre autres de vérifier l'adaptation posologique et de proposer une optimisation des traitements. Cette analyse est également généralement réalisée à la pharmacie.
- Dans le suivi pharmaceutique ou analyse de niveau 3, le pharmacien prend en compte la situation clinique globale du patient et réalise l'historique médicamenteux du patient par le biais de la conciliation. Il a ainsi la possibilité de vérifier le respect des objectifs thérapeutiques, l'observance du patient, de proposer une observation pharmaceutique pertinente et centrée sur le patient. Le pharmacien réalise cette analyse directement dans le service de soins.

La SFPC recommande le suivi pharmaceutique ou niveau 3 pour tout patient, les niveaux 1 et 2 peuvent être justifiés lorsque le patient est déjà connu.

Les 3 niveaux d'analyse pharmaceutiques décrits par la SFPC sont détaillés dans le tableau I.

Tableau I. Les 3 niveaux d'analyse pharmaceutique selon la classification SFPC

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

En 2018, la SFPC fait évoluer cette classification dans son modèle intégratif de pharmacie clinique et décrit 3 types de prestations pharmaceutiques (9) dans le processus de pharmacie clinique :

- La dispensation
- Le bilan de médication ou revue clinique de médication
- Le plan pharmaceutique personnalisé et l'expertise pharmaceutique clinique

La dispensation inclut l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation des doses à administrer ainsi que la mise à disposition d'informations sur le bon usage des produits de santé. Elle se base sur les données de la prescription médicamenteuse sans les données cliniques.

Le bilan de médication, quant à lui, est réalisé en amont de la dispensation et vise à identifier les problèmes liés à la thérapeutique qui n'auraient pas été détectés via une dispensation classique. Il se base sur le contexte clinique et thérapeutique du patient et vise à déterminer les patients et situations à risque, nécessitant un suivi pharmaceutique personnalisé. Celui-ci requiert les informations issues de la conciliation, des



prescriptions, des données sur le patient, cliniques, paracliniques et biologiques. Cette prestation de type 2 peut donner lieu à des interventions pharmaceutiques médicamenteuses ou physiopathologiques, elles même aboutissant par exemple à l'ajout ou l'arrêt d'un médicament après analyse de sa pertinence ou la gestion de la iatrogénie médicamenteuse.

Le plan pharmaceutique personnalisé s'inscrit dans le suivi du patient au long cours. Les patients ont été ciblés via la prestation de type 2 ou parfois par l'équipe de soins en dehors du bilan médicamenteux qui identifie une situation à risque. Cette prestation de type 3 complète le bilan médicamenteux et s'appuie, en plus des données précédentes, sur le contexte environnemental et psychosocial du patient. Le processus comprend une expertise pharmaceutique des données du patient, un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient et la construction d'un avis pharmaceutique avec des préconisations d'optimisation et de suivi. Il peut ainsi aboutir à proposer par exemple, une modification du plan de prise, un entretien pharmaceutique ou l'accès à une séance d'éducation thérapeutique.

L'évolution du modèle de pharmacie clinique entre 2012 et 2018 est présentée dans la figure 1 (50).

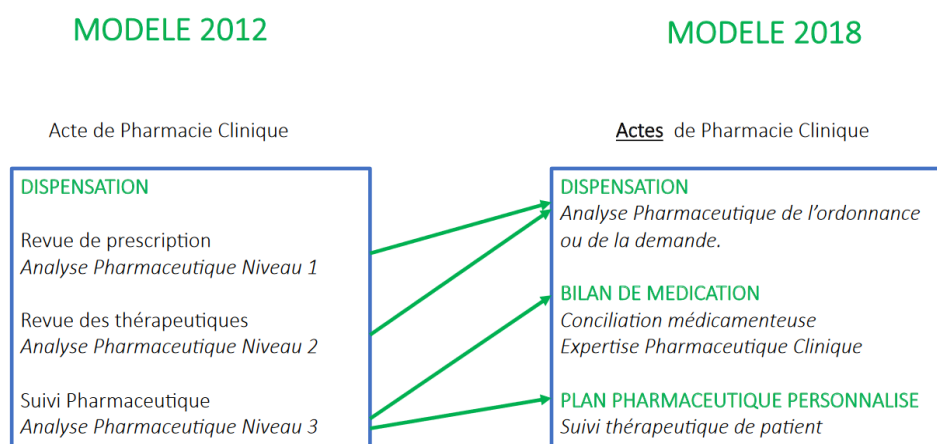


Figure 1. Comparaison des modèles de pharmacie clinique de 2012 et 2018

## **2.2. Niveaux d'analyse pharmaceutique à l'étranger**

La classification en 3 niveaux d'analyse pharmaceutique de la SFPC a été établie par rapport aux informations dont dispose le pharmacien. La Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) décrit également 3 niveaux d'analyse (51), à partir de l'historique médicamenteux (type 1 ou simple), de l'historique médicamenteux et des informations patient (type 2 ou intermédiaire) et de l'historique médicamenteux, des informations patient et des informations cliniques (type 3 ou avancée). Au Québec (52), 3 niveaux de soins sont décrits, associés à 3 niveaux d'analyse selon la complexité du service : service de complexité limitée ou primaire, service complexe ou secondaire et service très complexe ou tertiaire. Aux Etats-Unis, l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP) publie en 2014 des standards de pratiques (53) pour les pharmaciens cliniciens, sans distinction de niveaux d'analyse tandis que Bond et al. (54) propose un modèle comprenant 14 services de pharmacie clinique, séparant les activités pharmaceutiques centralisées ou décentralisées.

## **2.3. Comparaison des différents niveaux d'analyse pharmaceutique**

Malgré les recommandations de la SFPC de réaliser une prise en charge en suivi pharmaceutique (niveau 3) pour tous les patients, ce niveau d'analyse n'est pas systématiquement réalisable, notamment selon les ressources pharmaciens disponibles et des difficultés organisationnelles auxquelles doivent faire face les pharmacies hospitalières. En France, l'analyse pharmaceutique mise en œuvre par les hôpitaux se révèle très hétérogène, comme le montre une étude publiée en 2011 qui évalue les pratiques d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français (30). Cette dernière répertorie les études publiées entre 1995 et 2008 portant sur l'analyse pharmaceutique ainsi que le niveau d'analyse étudié dans chacune d'entre elles. Les critères recueillis lors de ces études étaient la production d'IP (taux et type d'IP), l'homogénéité entre pharmaciens (concordance du nombre et du type d'IP), l'impact clinique potentiel et l'impact sur la prescription ou taux d'acceptation. Sur 24 études, 29 % étaient réalisées en niveau 1, 21 % en niveau 2, 46 % en niveau 3 et seulement 2 d'entre elles sont comparatives entre 2 niveaux d'analyse (1 versus 3 et 2 versus 3).

La plupart des études retrouvées dans la littérature évaluent la production d'IP, il apparait que plus le niveau d'analyse augmente, plus le nombre et l'acceptation des interventions est important (30). Ce résultat est confirmé par ceux de l'étude Act-IP (31) menée de 2006 à 2009 montrant que l'acceptation des IP étaient corrélés à l'intégration du pharmacien dans le service de soins. Aucune étude ne compare directement les 3 niveaux d'analyse pharmaceutique. Cheyroux et al. (55) évaluent la quantité d'IP réalisées en niveau 2 versus en niveau 3. Il en ressort une plus grande quantité d'IP réalisée en analyse de type suivi pharmaceutique. En 2020, Fontana et al. (56) montrent que l'analyse de niveau 3 produit 51 % d'IP supplémentaires par rapport au niveau 2 et qu'elles étaient plus souvent acceptées (59 % versus 42 %). Cette étude retrouvait un plus grand nombre d'IP d'impact clinique faible (selon l'échelle CLEO) en niveau 3 mais autant d'IP d'impact clinique fort pour les 2 niveaux d'analyse. Hormis cette étude, la littérature ne permet pas de mettre en évidence l'influence du niveau d'analyse sur l'impact clinique. En effet, la majorité sont des analyses avec présence du pharmacien dans l'unité de soin et l'échelle utilisée pour mesurer l'impact clinique n'est pas toujours la même selon les études. Quelle que soit l'échelle utilisée et le niveau d'analyse, la plupart retrouvent un plus faible nombre d'IP associées à un impact clinique élevé.

Le temps passé à par le pharmacien à l'analyse pharmaceutique est variable et peut dépendre notamment du service de soins concerné, de la complexité du patient et de sa prise en charge, de l'expérience du pharmacien et de son niveau d'analyse. La durée d'analyse pharmaceutique centralisée (niveau 1 et 2) a été estimée à 4 minutes de manière générale (57), pouvant varier de 1 à 10 minutes par prescription (58–60). En niveau 3, la durée de l'analyse pharmaceutique est plus difficile à évaluer. En effet, le pharmacien avant d'analyser l'ordonnance, participe au tour médical et réalise le plus souvent une conciliation médicamenteuse d'entrée. Le pharmacien est généralement intégré dans le service de soins à mi-temps (33,61) ou à plein temps (27).

## **Partie 2 : Etude**

### **1. Contexte et objectifs**

L'Hôpital Nord-Ouest est un groupement d'établissements de santé comportant 5 centres hospitaliers (Villefranche-sur-Saône, Tarare, Trévoux, Belleville et Beaujeu) et 6 Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes. Le site de Villefranche-sur-Saône a une capacité totale d'accueil de 684 lits dont 470 en Médecine, Chirurgie, Obstétrique et 214 lits de SSR, EHPAD et USLD (unité de soins longue durée). La PUI de l'établissement comprend une équipe de 8 pharmaciens, 2 internes en pharmacie et pour une partie de l'année, un ou plusieurs étudiants en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire.

A l'HNO de Villefranche-sur-Saône, l'activité d'analyse pharmaceutique se fait principalement de manière centralisée à la pharmacie, en analyse de niveau 2 selon la classification de la SFPC. Les 2 internes en pharmacie valident chacun un service de soin et participent également au tour médical une fois par semaine. Toutes les prescriptions comportant des médicaments à risque tels que les anticoagulants oraux directs, colchicine, inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, des chimiothérapies orales, certains médicaments anti-infectieux et des médicaments remboursés en sus du GHS sont validées quotidiennement par un pharmacien ou un interne. Les prescriptions sont analysées via le logiciel CristalLink<sup>®</sup>. Le Dossier médical Patient Informatisé (DPI) comportant les observations médicales, les comptes-rendus d'hospitalisation et les résultats d'imagerie et de biologie sont consultés via le logiciel Easily<sup>®</sup>. Les prescriptions médicales informatisées sont validées au regard des informations disponibles sur le patient, des recommandations en vigueur et des référentiels internes de l'établissement (guide de bon usage des antibiotiques, guide de bon usage des anticoagulants, fiches d'information médicaments, etc.).

La réglementation actuelle rend obligatoire l'analyse pharmaceutique de la prescription (21) avant toute délivrance et administration des traitements au patient. Toutefois, les modalités selon lesquelles elle doit être réalisée ne sont pas clairement explicitées. L'observation des pratiques a donné lieu à la description par la SFPC de 3 niveaux

d'analyse pharmaceutique (24). Comme évoqué précédemment, il existe actuellement quelques études évaluant ces différents niveaux et très peu d'entre elles les comparent entre eux. La SFPC recommande tout de même une analyse de niveau 3 pour tous les patients (24), en particulier pour chaque nouveau patient admis. Cependant, dans un contexte de ressources pharmaceutiques limitées, l'investissement, l'organisation et le temps nécessaire rendent difficiles à mettre en œuvre cette analyse de niveau 3. Cette étude s'inscrit donc dans un défaut de littérature scientifique comparant les 3 niveaux d'analyse pharmaceutique, et en particulier le niveau 3, dit « suivi pharmaceutique ».

L'objectif principal de l'étude est de comparer et de décrire les interventions pharmaceutiques selon 3 niveaux d'analyse pharmaceutique dans le service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses (MIMI), au sein de 2 populations de patients : non Covid et Covid. En effet, l'étude a été réalisée dans le service de MIMI accueillant les patients atteints de Covid-19 (COrona VIRus Disease appeared in 2019) pendant la seconde vague de l'épidémie. A cette période, le service était séparé en 2 secteurs : un secteur « non Covid » et un secteur « Covid » et l'équipe médicale était composée de 5 médecins, 3 internes et un étudiant en médecine. L'étude a donc été divisée en 2 sous-études : la première comparant les taux d'IP et de leur acceptation en analyse de niveau 1, 2 et 3 chez les patients du secteur non Covid et la seconde comparant les niveaux 1 et 2 chez les patients du secteur Covid.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Non Covid

Cette étude comparative prospective monocentrique s'est déroulée de septembre 2020 à janvier 2021 dans le service de médecine interne et maladies infectieuses avec un objectif d'environ 60 patients dans chaque groupe d'analyse, soit un total de 180 patients pour l'ensemble des niveaux 1, 2 et 3. Le service étant passé entièrement Covid entre novembre et janvier, le recueil de données s'est déroulé en deux temps chez les patients non Covid. Le service de MIMI est composé au total de 28 lits et son unité « non Covid » de 18 lits. Cette unité a été divisée en 3 secteurs théoriques pour l'étude : le secteur 1 qui bénéficiera d'une analyse pharmaceutique de niveau 1 selon la classification SFPC, le secteur 2 avec une analyse de niveau 2 et le secteur 3 avec une analyse de niveau 3.

Les prescriptions informatisées des patients des secteurs non Covid 1 et 2 ont été analysées quotidiennement par un pharmacien ou un interne en pharmacie de manière centralisée à la PUI, avec un binôme ou trinôme de pharmaciens pour chaque secteur. Le secteur 3 a quant à lui été validé de façon décentralisée par l'interne en pharmacie, qui était intégré dans l'unité de soins. Chaque intervenant remplissait au cours de son analyse quotidienne, la grille de recueil sous forme de tableau Excel comportant les informations nécessaires à l'étude : informations relatives au patient, à la prescription médicamenteuse et aux interventions pharmaceutiques (Cf. Annexe 1 : Grille de recueil). Les items recueillis pour chaque niveau étaient les suivants :

- Nom, prénom, date de naissance, âge, sexe du patient
- Numéro de séjour, date d'entrée dans le service, durée du séjour (information recueillie par le Département d'Information Médicale ou DIM)
- Initiales pharmacien, date de l'analyse pharmaceutique, nombre de lignes de traitement
- Réalisation d'une IP, médicaments concernés, source de l'IP, remarque (Cf. *Annexe 2 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse*) et optimisation (Cf. *Annexe 3 : description des interventions pharmaceutiques*) selon la codification SFPC, mode de transmission de l'IP, acceptation de l'IP

Pour les niveaux 1 et 2, la présence d'un médicament à risque (Cf. *Annexe 4 : Liste de médicaments à risque*) était également collectée, ainsi que la clairance de la créatinine pour le niveau 2.

Pour le niveau 3, des items supplémentaires étaient recueillis :

- Clairance de la créatinine
- Provenance du patient, coordonnées de l'officine du patient
- Conciliation médicamenteuse d'entrée, sources utilisées pour la conciliation médicamenteuse, nombre de divergences non intentionnelles

Les pharmaciens avaient à leur disposition un guide (Cf. *Annexe 5 : Guide pharmacien*) pour le remplissage correct de cette grille. Les prescriptions médicales des patients du secteur 1 ont été validées en niveau 1 d'analyse pharmaceutique ou revue de prescription, c'est-à-dire à partir de la prescription Cristalnet<sup>®</sup> uniquement. Les prescriptions du secteur 2 ont été analysées en niveau 2 d'analyse pharmaceutique ou revue des thérapeutiques, c'est-à-dire à partir de la prescription informatique, du Dossier Patient Informatisé (DPI) et des données biologiques. Enfin, le secteur 3 a été validé en niveau 3 d'analyse pharmaceutique ou suivi pharmaceutique. L'interne de pharmacie était présent dans l'unité de soins, participait au tour médical quotidien et aux staffs hebdomadaires du service, réalisait la conciliation médicamenteuse des patients entrant dans le service et analysait quotidiennement les prescriptions médicales grâce à ces informations, ainsi que du DPI et des résultats biologiques. Il avait également accès au dossier médical papier présent dans le service si nécessaire. Chaque secteur devait être validé au minimum une fois par jour ouvré par le pharmacien dédié selon un planning préétabli. La validation habituelle à la PUI des médicaments à risques devait exclure les prescriptions des patients hospitalisés en MIMI pendant la durée de l'étude.

Lors de son analyse pharmaceutique, chaque pharmacien s'appuyait sur ses connaissances et compétences pharmaceutiques, sur les recommandations en vigueur, sur la documentation et les protocoles internes de l'établissement, notamment le guide de bon usage des antibiotiques. Le site GPR<sup>®</sup> a également été utilisé pour les niveaux 2 et 3. Pour le niveau 3, la conciliation médicamenteuse était réalisée pour chaque patient entrant dans la mesure du possible, en croisant au minimum 3 sources d'information

différentes (37). L'interne en pharmacie réalisait ensuite un compte rendu de conciliation, implémenté dans le DPI. Il avait également la possibilité de réaliser des déclarations de pharmacovigilance, des conciliations médicamenteuses de sortie ou des entretiens d'éducation thérapeutique si nécessaire.

D'un point de vue éthique, si la validation en niveaux 1 de la prescription médicamenteuse pouvait présenter un potentiel risque pour le patient, celle-ci pouvait être analysée en niveau 2 selon l'appréciation du pharmacien.

A la suite de ce recueil de données, les niveaux 1, 2 et 3 ont été comparés 2 à 2 via des tests de comparaison de moyennes et de pourcentages sur échantillons indépendants, à l'aide du logiciel SPSS Statistics® 25.0 d'IBM (International Business Machines Corporation).

## **2.2. Covid**

La deuxième partie de l'étude s'est déroulée de la même manière dans le service de médecine interne et maladies infectieuses de septembre à novembre 2020 et visait à comparer les analyses de niveau 1 et 2 décrits par la SFPC chez les patients Covid. L'objectif était de recueillir les données pour environ 60 patients dans chaque groupe, soit 120 patients au total. L'unité « Covid » comptait initialement 10 lits puis le capacitaire pour les patients Covid a augmenté jusqu'à atteindre 28 lits, soit la totalité du service en octobre 2020. L'unité était divisée en 2 secteurs, le secteur 1 pour lequel les prescriptions étaient analysées selon le niveau 1 de la classification SFPC et le secteur 2 analysé en niveau 2. Les prescriptions des patients Covid n'ont pas été analysées en niveau 3.

De la même façon que décrit précédemment pour les patients non Covid, les pharmaciens analysaient les prescriptions médicales quotidiennement et remplissaient en parallèle la grille de recueil (Cf. *Annexe 1 : Grille de recueil*). Les mêmes items que les patients non Covid ont été recueillis. Ils avaient à disposition la documentation habituelle, les dernières recommandations en vigueur au moment de l'étude sur la prise



en charge des patients Covid éditées par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) (62–64), ainsi que les protocoles internes Covid-19 de l'établissement.

Certains critères comme l'IMC, les facteurs de risque de Covid sévère (65,66), la désaturation à l'entrée, le traitement par corticoïdes, antibiotiques et anticoagulants ont été recueillis à postériori à partir des dossiers patients informatisés.

A la suite de ce recueil de données, les niveau 1 et 2 ont également été comparés via des tests de comparaison de moyennes et de pourcentages sur échantillons indépendants, à l'aide du logiciel SPSS Statistics® 25.0 d'IBM.

### 3. Résultats

L'étude s'est déroulée du 14 septembre 2020 au 22 janvier 2021. La cohorte de 302 patients comptait 176 hommes et 126 femmes. Au total, 762 analyses pharmaceutiques ont été réalisées pendant l'étude, cela représentait 7618 lignes de prescription, 129 interventions pharmaceutiques ont été transmises au prescripteur, 108 prescriptions comptaient une seule IP, 19 prescriptions en comptaient 2 et 2 prescriptions en comptaient 3.

#### 3.1. Non Covid

##### 3.1.1. Description de la population

Les caractéristiques de la population non Covid sont détaillées dans le tableau II.

Tableau II. Description de la population non Covid

	Niveau 1 Non Covid	Niveau 2 Non Covid	Niveau 3 Non Covid	1 vs 2 (p)	2 vs 3 (p)
Nombre de patients (n)	58	65	58	-	-
Nombre d'analyses (n)	145	136	164	-	-
Age (ans)	70,6 ± 16,8	71,8 ± 18,6	67,6 ± 16,9	0,70	0,22
Sexe ratio (H/F)	0,71	1,24	2,62	-	-
Durée moyenne de séjour (jour)	6,9 ± 4,7	9,0 ± 6,5	8,5 ± 10,0	0,04	0,72
Clairance de la créatinine (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	-	72,5 ± 33,2	79,3 ± 30,7	-	-
Insuffisance rénale modérée (n ; %)	-	30 22,1 %	44 26,8 %	-	-
Insuffisance rénale sévère (n ; %)	-	19 (13,9 %)	13* (7,9 %)	-	-
Nombre de lignes de traitement (m)	9,7 ± 3,5	10,8 ± 4,8	10,5 ± 5,1	0,03	0,57

\*Dont 10 dialysés

On suppose la répartition normale des données, pour les comparaisons de moyennes, nous avons réalisé un test de Student sur 2 échantillons indépendants. Le test de Fisher a démontré l'égalité des variances pour chaque analyse statistique. Pour les comparaisons de pourcentages, nous avons réalisé un test du Chi2 sur 2 échantillons indépendants.

Les 3 groupes d'analyse comptent une soixantaine de patients chacun. En niveau 1, 58 patients ont été analysés avec un total de 145 prescriptions validées. En niveau 2 et 3, respectivement 65 et 58 patients pour respectivement 136 et 164 prescriptions ont été analysées. L'âge moyen était de 71 ans chez les patients de niveau 1, 72 ans chez les patients de niveau 2 et 68 ans chez les patients de niveau 3, sans différence statistiquement significative. Les sex ratio étaient cependant différents entre les 3 groupes (0,71, 1,24 et 2,62). Pour les niveaux 2 et 3, la clairance de la créatinine a été relevée. Sur l'ensemble des prescriptions analysées, 19 concernaient des patients en insuffisance rénale sévère (8 patients) dans le groupe 2 et 13 dans le groupe 3 (3 patients), 10 étaient dialysés (1 patient).

La durée moyenne de séjour (DMS) est significativement différente entre les groupes 1 et 2 non Covid ( $p = 0,04$ ). On remarque toutefois une forte variabilité entre les patients, avec des séjours de 1 à 23 jours dans le groupe de niveau 1 (médiane = 5 ; écart-type  $\sigma = 4,7$ ) et de 1 à 35 jours dans le groupe de niveau 2 (médiane = 8 ;  $\sigma = 6,5$ ). La durée de séjour ne diffère pas entre les groupes non Covid de niveau 2 et 3 ( $p = 0,72$ ), avec encore une fois, une grande variabilité dans le groupe de niveau 3, de 1 à 71 jours (médiane 6,5 ;  $\sigma = 10,0$ ). Une grande partie des patients restaient hospitalisés seulement quelques jours : 20 patients du groupe 1, 16 du groupe 2 et 25 du groupe 3 ont été admis moins de 4 jours dans le service.

On observait une différence entre le nombre de lignes de traitement moyen analysées par prescription entre les groupes de niveau 1 et 2, respectivement 9,7 versus 10,8 ( $p = 0,03$ ) mais pas entre les groupes de niveau 2 et 3, respectivement 10,8 vs 10,5 ( $p = 0,57$ ).

### 3.1.2. Comparaison des niveaux 1 et 2

#### 3.1.2.1. Interventions pharmaceutiques

Le nombre d'interventions pharmaceutiques et leur acceptation dans les groupes non Covid de niveau 1 et 2 sont décrites dans le tableau III.

Tableau III. Interventions pharmaceutiques dans le groupe non Covid niveaux 1 et 2

	Niveau 1 Non Covid	Niveau 2 Non Covid	1 vs 2 (p)
Nombre de patients (n)	58	65	-
Nombre d'analyses (n)	145	136	-
Nombre d'IP (n ; %)	15 (10,3 %)	30 (22,1 %)	< 0,01
Si IP, nombre d'IP par analyse (n)	1,2	1,23	-
Acceptation de l'IP (n ; %)	11 (73,3 %)	21 (70 %)	1

Dans le groupe niveau 1 non Covid, 15 IP ont été réalisées sur l'ensemble des prescriptions analysées, soit environ 10 %. Dans le groupe 2 non Covid, 30 IP ont été faites, soit 22 % sur la totalité des prescriptions du groupe. On observe donc une différence significative avec  $p < 0,01$ . Les IP ont été acceptées sans différence significative dans les 2 groupes (73,3 % versus 70 %,  $p = 1$ ).

### 3.1.2.2. Description des IP

#### 3.1.2.2.1. Type d'IP

La répartition des remarques selon la classification de la SFPC dans les groupes non Covid de niveau 1 et 2 est détaillée dans les figures 2 et 3.

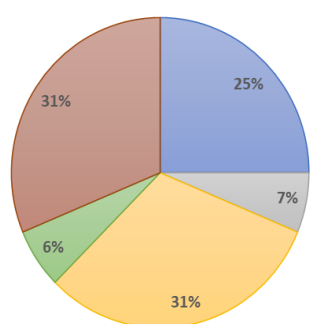


Figure 2. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 1

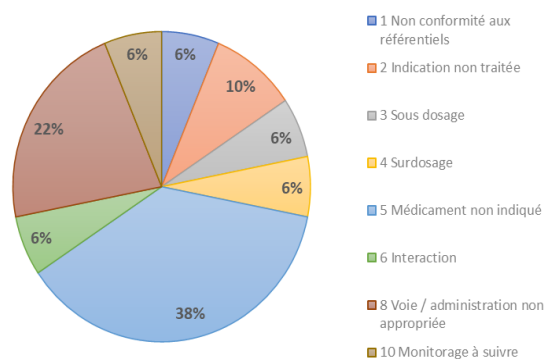


Figure 3. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 2

Les IP du groupe niveau 1 non Covid étaient à 31% (5 IP) un surdosage, 31 % également une voie ou une administration non appropriée, 25% (4 IP) une non-conformité aux référentiels. Ces non-conformités au référentiels pouvaient être une non-conformité au livret (médicament prescrit non disponible au livret thérapeutique de l'établissement) ou une non-conformité aux consensus (par exemple, une prescription ne respectant pas les recommandations en vigueur ou référentiels internes de l'établissement) . Une IP concernait un sous dosage et une autre une interaction médicamenteuse, une association déconseillée. Les IP du groupe niveau 2 non Covid concernaient à 38 % (12 IP) un médicament non indiqué, 22 % (7 IP) une voie ou administration appropriée, 10 % (3 IP) une indication non traitée, et une IP identifiant un sous dosage, un surdosage, une interaction médicamenteuse et un monitoring à suivre.

### 3.1.2.2.2. Optimisation

La répartition des propositions d'optimisation selon la classification de la SFPC dans les groupes non Covid de niveau 1 et 2 est détaillée dans les figures 4 et 5.

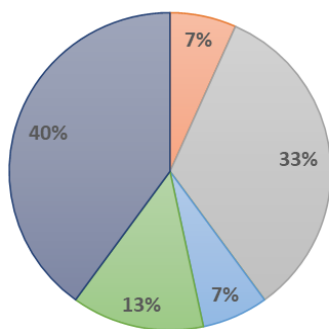


Figure 4. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 1

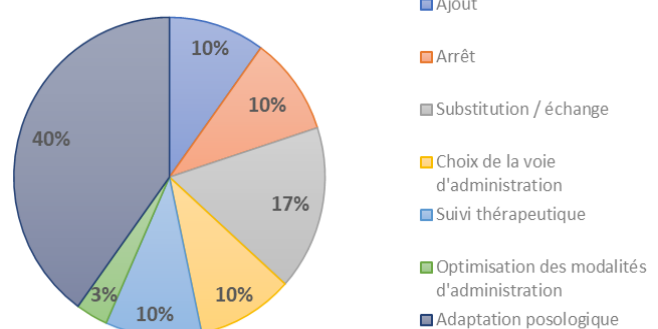


Figure 5. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 2

Dans le groupe de niveau 1, les propositions d'optimisation ont principalement été une adaptation posologique à 40 % (6 IP), une substitution à 33 % (5 IP), pour les médicaments hors livret par exemple, une optimisation des modalités d'administration à

13 % (2 IP), un arrêt ou un suivi thérapeutique (1 IP ; 7 % chacun). Dans le groupe de niveau 2, les propositions d'optimisation ont principalement été une adaptation posologique également à 40 % (12 IP), une substitution à 17 % (5 IP), un ajout, un arrêt, une modification de la voie d'administration, un suivi thérapeutique à 10 % (3 IP) chacun ou une optimisation des modalités d'administration (1 IP ; 3 %).

### 3.1.2.2.3. Classe ATC des médicaments concernés par une IP

Les classes ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) des médicaments concernés par une IP réalisée en niveau 1 et 2 non Covid sont détaillées dans la figure 6.

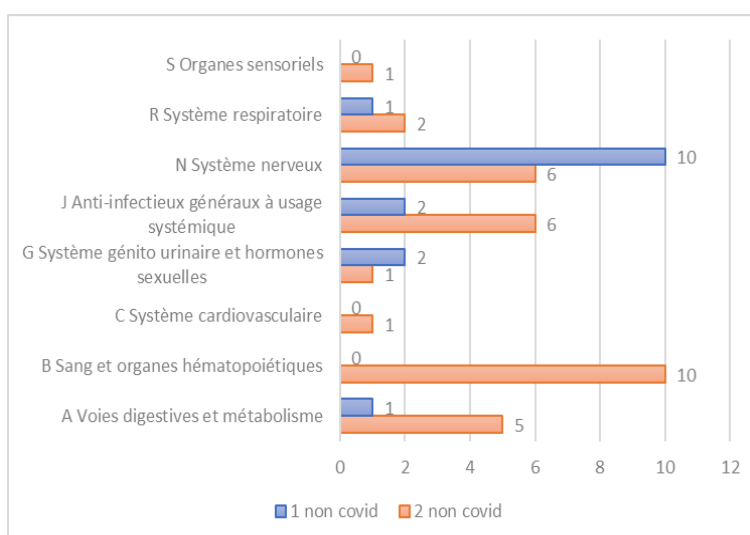


Figure 6. Classe ATC médicaments concernés par une IP dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2

Les 15 interventions pharmaceutiques réalisées en niveau 1 concernaient 16 médicaments. Les principales classe ATC correspondantes étaient la classe « N : système nerveux » pour 10 d'entre eux (benzodiazépines, antidépresseurs, antalgiques principalement), soit 62,5 %, la classe « C : système cardiovasculaire » pour 2 médicaments (12.5 %), la classe « G : système génito urinaire et hormones sexuelles » pour 2 médicaments (12.5 %) et enfin, la classe « R : système respiratoire » et « A : voies digestives et métabolisme » étaient représentées par 1 médicament chacune (6 %). En ce qui concerne les analyses de niveau 2, 32 médicaments étaient en cause dans les 30 interventions pharmaceutiques. La principale classe ATC rapportée était la classe

« B : sang et organes hématopoïétiques » pour 10 médicaments soit 31 %, cette classe concerne les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. La classe « J : antiinfectieux » et « N : système nerveux » étaient retrouvées à 6 reprises chacune (19%) et la classe « A : voies digestives et métabolisme » (antidiabétiques, IPP par exemple) à 5 reprises (16 %). Les médicaments de la classe « R : système respiratoire » étaient décrits à 2 reprises 6 % et ceux de la classe « S : organes sensoriels », « G : système génito urinaires et hormones sexuelles » et « C : système cardiovasculaires » ont été décrits une fois chacun (3 %).

#### 3.1.2.2.4. Mode de transmission

Les modalités de transcription des IP au prescripteur sont décrites dans la figure 7.

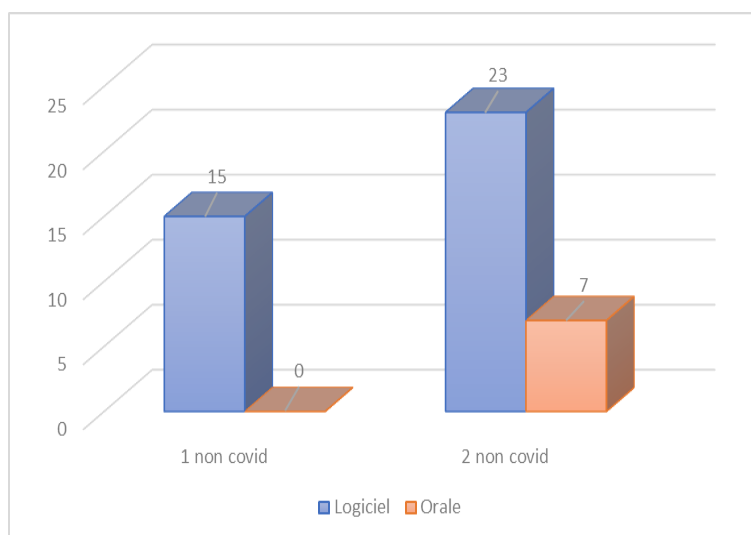


Figure 7. Mode de transmission de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2

Lors de l'analyse de niveau 1, les interventions pharmaceutiques étaient en totalité transmises aux médecins via le logiciel de prescription. En analyse pharmaceutique de niveau 2, elles étaient transmises pour 23 d'entre elles (77 %) par le biais du logiciel et par voie orale au prescripteur dans 7 situations (23 %).

### 3.1.2.2.5. Source de l'IP

La source de l'IP dans les groupes non Covid de niveaux 1 et 2 est représentée par la figure 8.

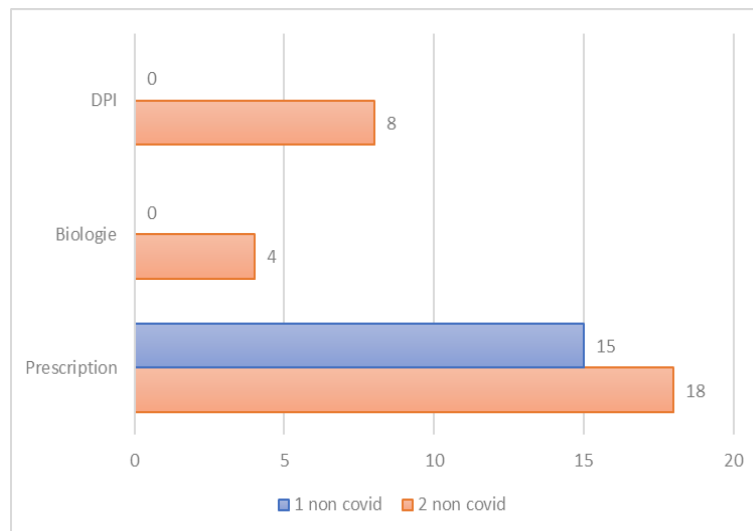


Figure 8. Source de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2

La totalité des interventions avaient pour origine la prescription dans le niveau 1. Dans le niveau 2, 18 IP soit 60 % avaient été faites sur la base de la prescription uniquement, 8 à la suite de l'analyse du dossier patient (27 %) et 4 à la suite de la consultation du bilan biologique du patient (13 %).

### 3.1.3. Comparaison des niveaux 2 et 3

#### 3.1.3.1. Interventions pharmaceutiques

Le nombre d'interventions pharmaceutiques et leur acceptation dans les groupes non Covid de niveau 1 et 2 sont décrites dans le tableau IV.



Tableau IV. Interventions pharmaceutiques dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3

	Niveau 2 Non Covid	Niveau 3 Non Covid	2 vs 3 (p)
Nombre de patients (n)	65	58	-
Nombre d'analyses (n)	136	164	-
Nombre d'IP (n ; %)	30 (22,1 %)	45 (27,4 %)	0,27
Si IP, nombre d'IP par analyse (m)	1,23	1,20	-
Acceptation de l'IP (n ; %)	21 (70 %)	36 (80 %)	0,32

Dans le groupe 2 non Covid, 30 IP ont été réalisées sur l'ensemble des prescriptions analysées, soit 22 %. Dans le groupe 3, 45 IP ont été faites, soit 27 % sur la totalité des prescriptions du groupe. Cette différence n'est cependant pas significative avec une p-value de 0,27. De même, la différence d'acceptation des IP entre le groupe 2 de 70 % et le groupe 3 de 80 % n'est pas significative avec  $p = 0,32$ .

### 3.1.3.2. Description des IP

#### 3.1.3.2.1. Type d'IP

La répartition des remarques selon la classification de la SFPC dans les groupes non Covid de niveau 2 et 3 est détaillée dans les figures 3 et 9.

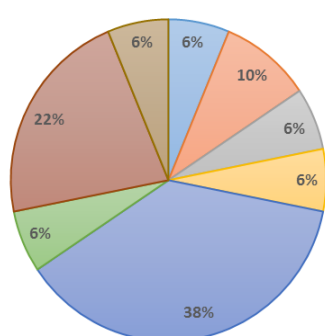


Figure 3. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 2

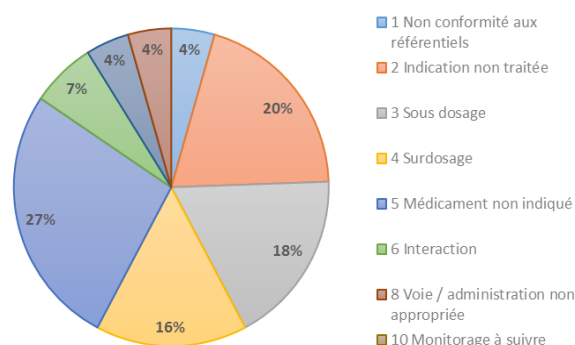


Figure 9. Remarque (selon la classification SFPC) dans les groupes non Covid niveau 3

Les IP du groupe niveau 2 non Covid étaient à 38 % (12 IP) un médicament non indiqué, 22 % (7 IP) une voie ou administration appropriée, 10 % (3 IP) une indication non traitée, 6 % (2 IP) un sous dosage, un surdosage, 6 % une interaction médicamenteuse et 6 % un monitoring à suivre. Les IP du groupe niveau 3 non Covid étaient à 27 % (12 IP) un médicament non indiqué, 20 % (9 IP) une indication non traitée, un sous dosage ou surdosage, respectivement à 18 % (8 IP) et 16 % (7 IP). Enfin, 7 % (3 IP) concernait une interaction médicamenteuse, et 4 % (2 IP) étaient une non-conformité aux référentiels, 2 % un effet indésirable et 2 % une administration inappropriée.

### 3.1.3.2.2. Optimisation

La répartition des propositions d'optimisation selon la classification de la SFPC dans les groupes non Covid de niveau 2 et 3 est détaillée dans les figures 5 et 10.

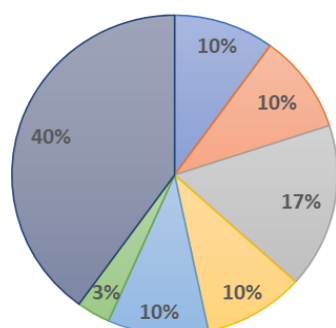


Figure 5. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe non Covid niveau 2

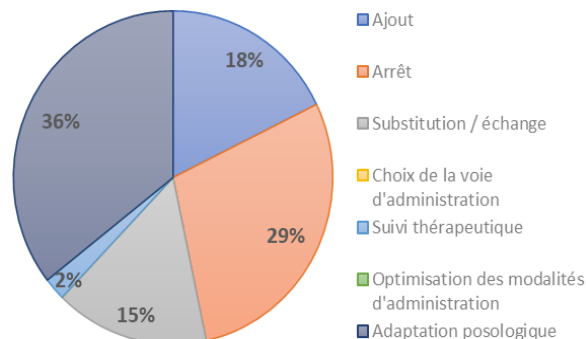


Figure 10. Optimisation (selon la classification SFPC) dans les groupes non Covid niveau 3

Dans le groupe de niveau 2, les propositions d'optimisation ont principalement été une adaptation posologique à 40 % (12 IP), une substitution à 17 % (5 IP), un ajout, un arrêt, une modification de la voie d'administration, un suivi thérapeutique à 10 % (3 IP) chacun ou une optimisation des modalités d'administration (1 IP ; 3 %). Dans le groupe de niveau 3, les propositions d'optimisation ont principalement été une adaptation

posologique à 36 % (16 IP), un arrêt à 29 % (13 IP), un ajout à 18 % (8 IP), une substitution à 15 % (7 IP) et un suivi thérapeutique à 2 % (1 IP).

### 3.1.3.2.3. Classe ATC des médicaments concernés par une IP

Les classes ATC des médicaments concernés par une IP réalisée en niveau 2 et 3 non Covid sont détaillées dans la figure 11.

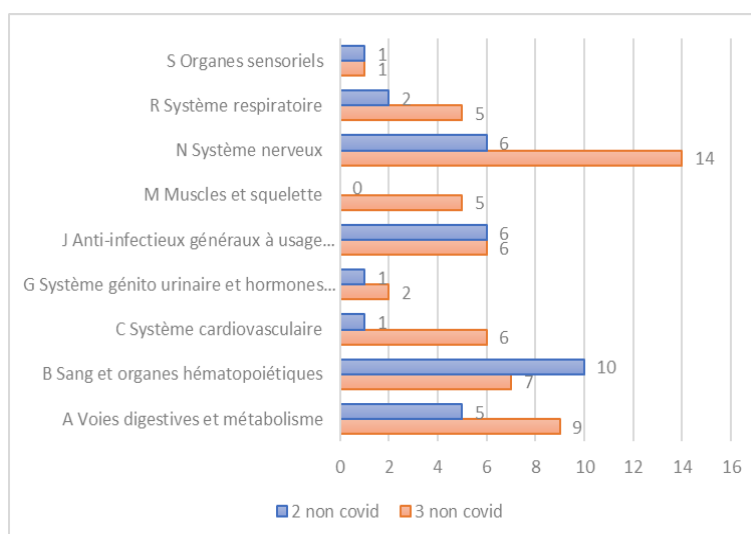


Figure 11. Classe ATC du médicament concerné dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3

Les 30 interventions pharmaceutiques réalisées en niveau 2 non covid concernaient 32 médicaments. Les principales classes ATC rapportées étaient la classe « B : sang et organes hématopoïétiques » pour 10 d'entre eux soit 31 %, les classes « J : anti-infectieux » et « N : système nerveux » étaient retrouvés à 6 reprises chacune soit 19 % et la classe « A : voies digestives et métabolisme » à 5 reprises (16 %). Les médicaments de la classe « R : système respiratoire » étaient décrits à 2 reprises (6 %) et ceux de la classe « S : organes sensoriels », « G : système génito urinaires et hormones sexuelles » et « C : système cardiovasculaires » ont été décrits une fois chacun (3 %). En ce qui concerne les analyses pharmaceutiques de niveau 3, 55 médicaments étaient impliqués dans les 45 IP. La principale classe ATC rapportée était la classe « N : système nerveux » pour 14 médicaments soit 25 %. La classe « A : voies digestives et métabolisme » était en cause à 9 reprises (16 %), 7 médicaments (13 %) appartenaient à

la classe « B : sang et organes hématopoïétiques » et 6 (11 %) à chacune des classes « J : antiinfectieux » et « C : système cardiovasculaires ». Enfin, les médicaments de la classe « R : système respiratoire » et « M : muscles et squelette » ont été décrits 5 fois chacun (9 %) et ceux de la classe « S : organes sensoriels » à une reprise (2 %).

#### 3.1.3.2.4. Mode de transmission de l'IP

Les modalités de transcription des IP au prescripteur sont décrites dans la figure 12.

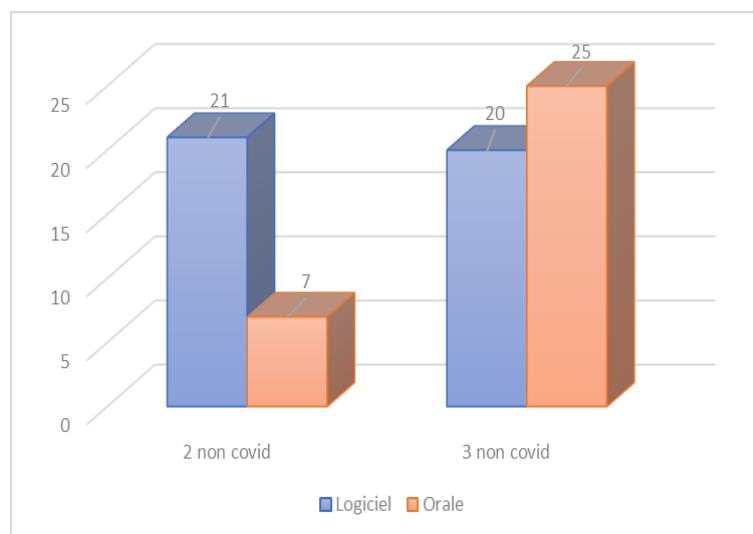


Figure 12. Mode de transmission de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3

Lors de l'analyse de niveau 2, 23 interventions pharmaceutiques (77 %) ont été transmises au médecin via le logiciel de prescription et 7 (23 %) par voie orale. En analyse pharmaceutique de niveau 3, elles étaient transmises pour 25 d'entre elles (55 %) au médecin par voie orale et 20 (45 %) via le logiciel de prescription.

### 3.1.3.2.5. Source de l'IP

La source de l'IP dans les groupes non Covid de niveaux 2 et 3 est représentée par la figure 13.

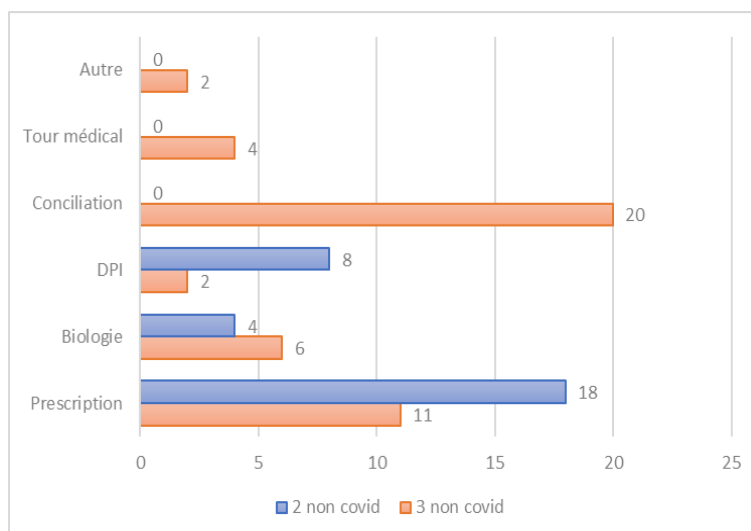


Figure 13. Source de l'IP dans les groupes non Covid niveaux 2 et 3

Lors de l'analyse en niveau 2, 18 IP soit 60 % avaient été faites sur la base de la prescription uniquement, 8 à la suite de l'analyse du dossier patient (27 %) et 4 à la suite de la consultation du bilan biologique du patient (13 %). En niveau 3, la majorité des IP (20 IP ; 44 %) ont été réalisées à la suite de la conciliation médicamenteuse, 11 IP (24 %) ont été faites à partir de la prescription uniquement, 6 IP (13 %) après consultation du bilan biologique, 4 IP (9 %) après le tour médical, 2 IP après consultation du DPI et 2 via une autre source

### 3.1.4. Analyse de niveau supérieur souhaitable

Les prescriptions dont une analyse de niveau supérieur était souhaitée dans les groupes non Covid niveau 1 et 2 sont présentés dans le tableau V.

Tableau V. Analyse de niveau supérieur dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2

	Niveau 1 Non covid	Niveau 2 Non covid
Nombre de patients (n)	58	65
Nombre d'analyses (n)	145	136
Analyse de niveau supérieur souhaitable (n ; %)	89 (61,4 %)	1 (0,74 %)
Prescriptions transférées en niveau supérieur (n ; %)	21 (12,6 %)	0 (0 %)
Présence d'un médicament à risque (n)	30	ND

Lors de l'analyse pharmaceutique de niveau 1, 89 ordonnances (61 %) auraient nécessité une analyse en niveau 2 selon le pharmacien ayant validé la prescription. De plus, 21 d'entre elles ont réellement été transférées en niveau 2 soit 19 % des ordonnances nécessitant une analyse de niveau supérieur (sur 110 ordonnances : 89 de niveau 1 et 21 de niveau 2) et 13 % de la totalité des ordonnances analysées en niveau 1 (sur 166 ordonnances : 145 de niveau 1 et 21 de niveau 2). Au total, 2/3 (110 sur 166 soit 66 %) des prescriptions initialement incluses en niveau 1 ont ou auraient pu nécessiter une analyse pharmaceutique de niveau 2.

Parmi les 30 prescriptions (21 %) analysées en niveau 1 qui comportaient un ou plusieurs médicaments à risque (31 médicaments au total), 26 d'entre elles (87 %) auraient nécessité une analyse pharmaceutique de niveau 2 selon le pharmacien ayant réalisé l'analyse. En analyse de niveau 2, 1 ordonnance aurait nécessité une analyse pharmaceutique de niveau supérieur, cependant elle n'a pas été transférée en niveau 3.

Les médicaments à risque en niveau 1 non Covid sont détaillées dans la figure 14.

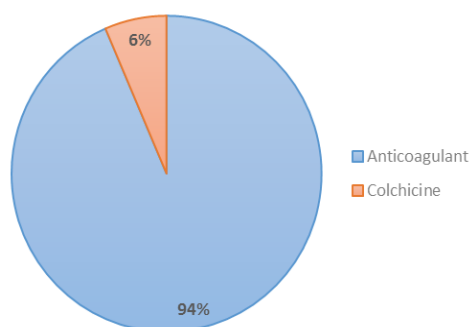


Figure 14. Médicaments à risque dans le groupe non Covid niveau 1

Parmi les 31 médicaments à risque retrouvés en niveau 1, 94 % étaient des anticoagulants et 6 % de la colchicine.

Les motifs justifiant une analyse de niveau supérieur souhaitable dans les groupes non Covid de niveau 1 et 2 sont détaillées dans la figure 15.

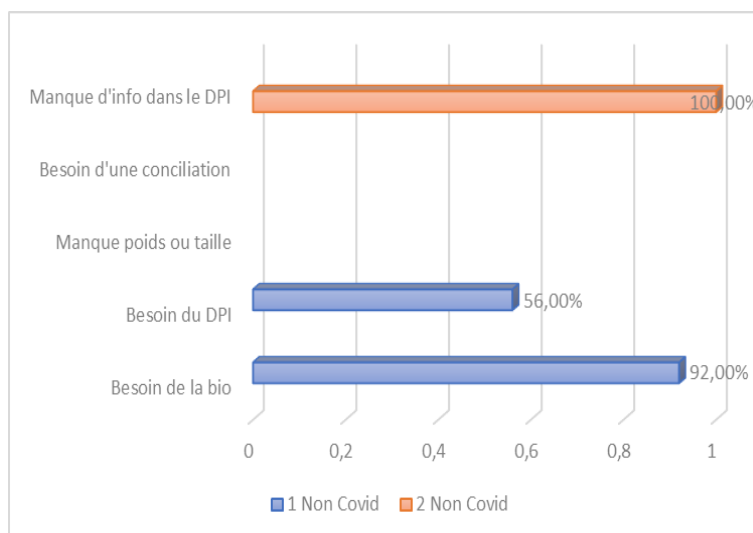


Figure 15. Motifs d'analyse de niveau supérieur souhaitable dans les groupes non Covid niveaux 1 et 2

Les raisons d'une analyse de niveau supérieur souhaitable étaient pour le niveau 1, le besoin de consulter le bilan biologique du patient dans 92 % des cas et dans 56 % des cas le besoin d'accéder aux informations du dossier patient. La nécessité d'accéder à un niveau d'analyse supérieur pouvait combiner plusieurs motifs, c'est la raison laquelle la somme des pourcentages est supérieure à 100 %. Pour les analyses de niveau 2, le pharmacien a jugé que le DPI était incomplet pour une ordonnance, il a donc estimé que la présence dans le service de soin avec la réalisation d'une conciliation aurait été nécessaire pour une analyse pharmaceutique correcte.

### 3.1.5. Focus niveau 3

La provenance des patients du groupe non Covid niveau 3 est présentée dans la figure 16.

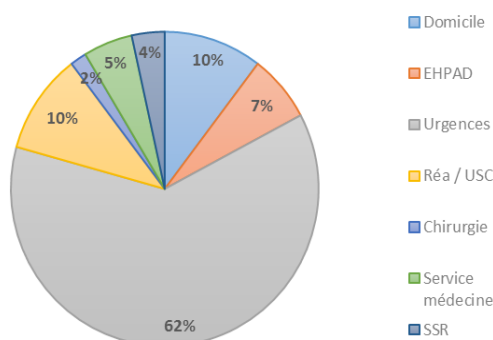


Figure 16. Provenance des patients du groupe non Covid niveau 3

Les patients dont l'analyse d'ordonnance a été réalisée en niveau 3 sont pour la majorité passés par le service des urgences avant d'entrer en médecine interne et maladies infectieuses (n = 36 ; 62 %), 10 patients (17 % venaient directement de leur domicile (n = 6 ; 10 %) ou de l'EHPAD (n = 4 ; 7 %). Les mutations concernaient 12 patients (21 %) : 6 patients (10 %) en provenance de réanimation ou unité de soins continus, 3 (5 %) d'un service de médecine, 2 (4 %) d'un SSR et 1 (2 %) d'un service de chirurgie.

Au total, 48 conciliations ont été réalisées, ce qui représentait 83 % des entrées. En moyenne, la conciliation était réalisée 1,94 jours après l'entrée du patient dans le service. Après analyse pharmaceutique, 38 divergences non intentionnelles (DNI) ont été mises en évidence, soit en moyenne 0,80 DNI par patient concilié, variant de 0 à 5 divergences par patient. Parmi elles, 84 % des DNI (n = 32) ont été signalées au prescripteur. La différence s'explique principalement par le fait que certains patients sortaient rapidement après identification de la DNI. Au total, 20 IP ont été transmises au prescripteur puisqu'une même IP pouvait signaler plusieurs divergences.



Les IP réalisées sur la base de la conciliation médicamenteuse d'entrée sont présentées sur le flow chart de la figure 17.

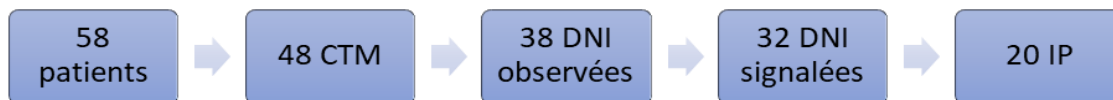


Figure 17. Flow chart des IP réalisées sur la base de la CTM d'entrée dans le groupe niveau 3

Le motif des IP réalisées sur la base des DNI dans le groupe non Covid niveau 3 est détaillé dans la figure 18.

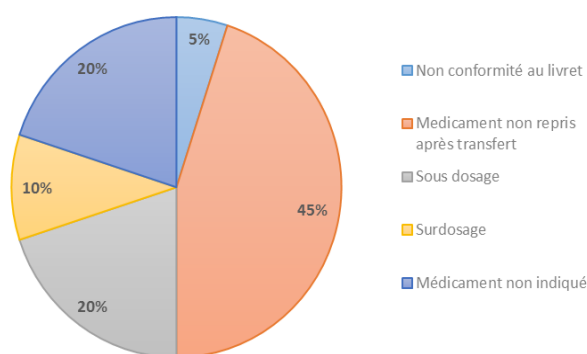


Figure 18. Motif des IP réalisées sur la base des DNI dans le groupe non Covid niveau 3

Ces interventions pharmaceutiques concernaient principalement des médicaments non prescrits après transfert (n = 9 ; 45 %), un médicament non indiqué (n = 4 ; 20 %) ou un sous dosage (n = 4 ; 20 %), un surdosage (n = 2 ; 10 %) et une non conformité au livret thérapeutique (5 %).

Les classes ATC des médicaments concernés par les DNI dans le groupe non Covid niveau 3 sont présentées dans la figure 19.

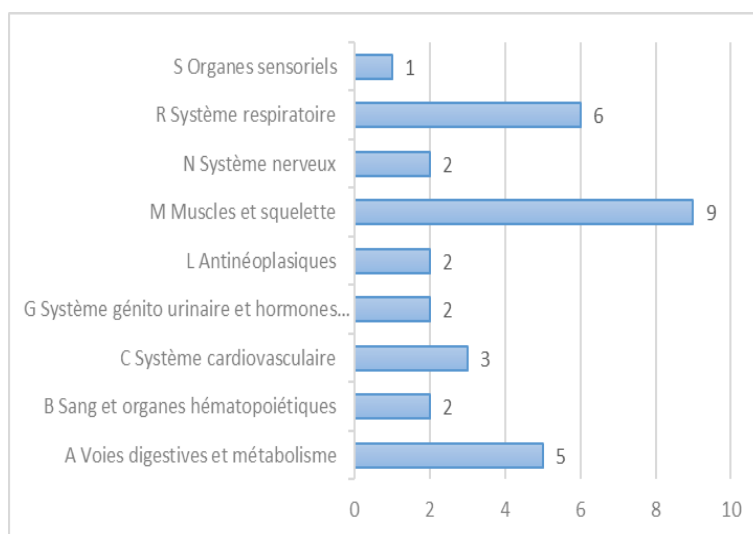


Figure 19. Classe ATC médicaments concernés par les divergences dans le groupe non Covid niveau 3

Les DNI concernaient principalement des molécules de la classe « M : muscles et squelette » dans 28 % des cas (n = 9), « R : système respiratoire » dans 19 % des cas (n = 6) et « A : voies digestives et métabolisme » dans 16 % des cas (n = 5).

Les sources utilisées pour la conciliation médicamenteuse dans le groupe non Covid niveau 3 sont présentées dans la figure 20.

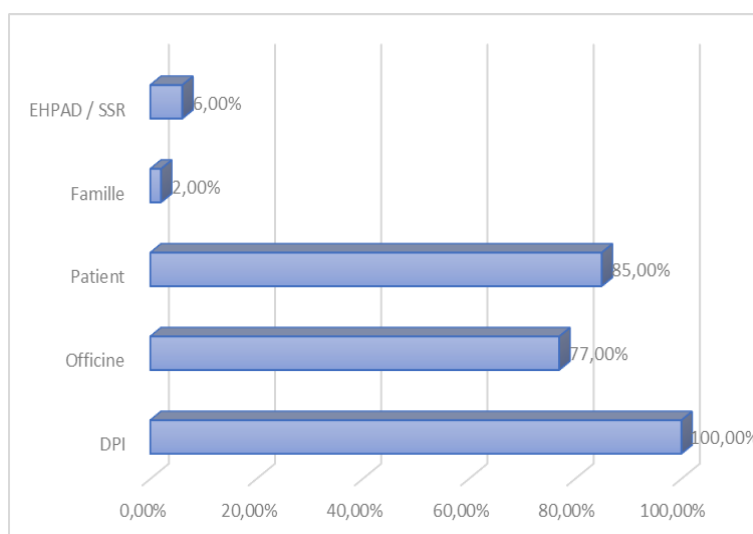


Figure 20. Sources utilisées pour la conciliation dans le groupe non Covid niveau 3

Sur les 48 conciliations réalisées, les sources utilisées étaient le DPI (n = 48 ; 100 %), l'entretien patient (n = 41 ; 85 %), l'officine du patient (n = 37 ; 77 %), l'EHPAD ou le SSR (n = 3 ; 6 %) et la famille du patient (n = 1 ; 2 %). La somme des sources est inférieure à 144 (48 conciliations x 3 sources) car pour certains patients, seulement 2 sources ont été utilisées du fait de leur sortie précoce du service de soins.

Le recueil de données a duré 25 jours ouvrés pour le niveau 3 et l'interne était présent dans le service environ 103 heures, soit en moyenne 4 heures par jour. En parallèle de l'étude, il a réalisé 4 entretiens thérapeutiques, 1 déclaration de pharmacovigilance, et 1 recherche de stabilité d'antibiotiques dans un diffuseur.

## 3.2. Covid

### 3.2.1. Description de la population

Les caractéristiques de la population Covid sont détaillées dans le tableau VI.

*Tableau VI. Description de la population Covid*

	<b>Niveau 1 Covid</b>	<b>Niveau 2 Covid</b>	<b>1 vs 2 (p)</b>
<b>Nombre de patients (n)</b>	61	60	-
<b>Nombre d'analyses (n)</b>	155	152	-
<b>Age (ans)</b>	73,5 ± 18,01	74,8 ± 13,5	0,66
<b>Sexe ratio (H/F)</b>	1,9	1,3	-
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,4 ± 6,54	29,3 ± 7,67	0,50
<b>Facteur de risque de Covid sévère (n ; %)</b>	54 (84,5 %)	57 (95,0 %)	-
<b>Désaturation à l'entrée (n)</b>	24 (40 %)	26 (43,3 %)	-
<b>Durée moyenne de séjour (jour)</b>	6,5 ± 4,3	6,9 ± 4,9	0,63
<b>Clairance de la créatinine (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	-	63,46	-
<b>Insuffisance rénale modérée (n)</b>	-	54 (90,0 %)	-
<b>Insuffisance rénale sévère (n)</b>	-	14 (23,3 %)	-
<b>Nombre de lignes de traitement (m)</b>	10,1 (± 4,6)	9,7 (± 4,4)	0,46

On suppose la répartition normale des données, pour les comparaisons de moyennes, on réalise un test de Student sur 2 échantillons indépendants. Le test de Fisher démontre l'égalité des variances pour chaque analyse statistique. Pour les comparaisons de pourcentages, on réalise un test du Chi<sup>2</sup> de sur 2 échantillons indépendants.

Les 2 groupes d'analyse comptent une soixantaine de patients chacun. En niveau 1, 61 patients ont été inclus pour un total de 155 prescriptions validées. En niveau 2, 60 patients et 152 prescriptions ont été analysés. L'âge moyen était de 74 ans chez les patients de niveau 1 et de 75 ans chez les patients de niveau 2, sans différence significative. Les sex ratio étaient de 1,9 et 1,31. L'IMC des patients du groupe 1 et 2 Covid ne différait pas significativement, avec un IMC moyen respectivement de 28,4 et 29,3 kg/m<sup>2</sup>. Les patients avaient pour la plupart (84 et 95 %) au moins un facteur de risque de Covid sévère selon les critères de l'HCSP (66) et en moyenne, 40 % (40 et 43 %) d'entre eux étaient présentaient une désaturation en oxygène à leur entrée dans le

service. Pour le niveau 2, la clairance de la créatinine a été relevée. Sur l'ensemble des prescriptions analysées 14 concernaient des patients en insuffisance rénale sévère (6 patients).

La durée moyenne de séjour ne diffère pas significativement entre les deux groupes ( $p = 0,63$ ), cependant on remarque une grande variabilité selon les patients avec des séjours de 4 à 19 jours dans le groupe Covid niveau 1 (médiane = 5 ;  $\sigma = 4,3$ ) et de 1 à 22 jours dans le groupe Covid niveau 2 (médiane = 5 ;  $\sigma = 4,9$ ). On n'observait pas de différence entre le nombre de lignes de traitement moyen analysées par prescription entre les groupes 1 et 2, respectivement 10,1 versus 9,7 ( $p = 0,46$ ). Une grande partie des patients restaient hospitalisés seulement quelques jours : 29 patients du groupe 1 et 24 du groupe 2 ont été admis moins de 4 jours dans le service.

Les examens utilisés pour affirmer le diagnostic du Covid sont détaillés dans la figure 21.

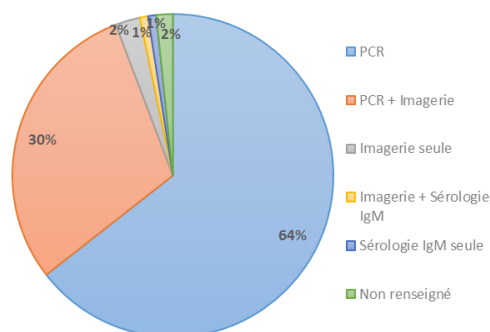


Figure 21. Méthode de diagnostic des cas de Covid

Une PCR positive a été retrouvée dans le dossier de 93 % ( $n = 114$ ) des patients. Parmi eux, 30 % ( $n = 36$ ) ont également bénéficié d'une imagerie, soit pour affirmer le diagnostic, soit pour estimer le degré d'atteinte pulmonaire. Cependant, la chronologie de ces diagnostics (PCR et imagerie) n'a pas toujours été retrouvée dans le dossier des patients, les imageries diagnostique et pronostique n'ont donc pas pu être différenciées. Quelques patients ( $n = 3$  ; 2 %) ont seulement bénéficié d'une imagerie.

Le devenir des patients Covid est présenté dans la figure 22.

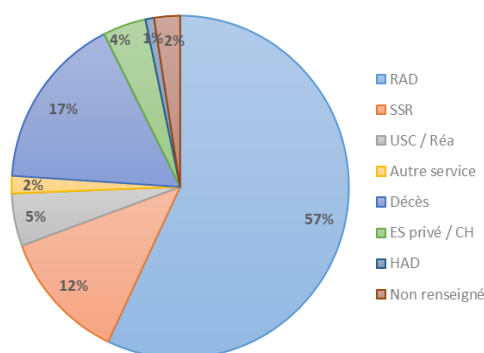


Figure 22. Devenir des patients Covid

Après leur hospitalisation en secteur Covid de MIMI, 57 % (n = 69) des patients sont rentrés à domicile, 17 % (n = 20) sont décédés, 12 % (n = 15) sont sortis en SSR, 5 % (n = 6) ont été mutés en réanimation, 4 % (n = 5) ont été mutés dans d'autres hôpitaux, 2 % (n = 3) ont été transférés dans un autre service et 1 % (n = 1) en hospitalisation à domicile (HAD). Le nombre de patients mutés en réanimation ne reflète pas le nombre de patients Covid hospitalisés en Réanimation car nous nous attachons ici seulement à la mutation des patients Covid initialement hospitalisés en MIMI.

### 3.2.2. Traitements du Covid

Les traitements spécifiques du Covid dans les groupes Covid niveau 1 et 2 sont décrits dans le tableau VII.

Tableau VII. Traitements du Covid

	Niveau 1 Covid	Niveau 2 Covid
Nombre de patients (n)	61	60
Nombre d'analyses (n)	155	152
Dexaméthasone / corticoïdes (n ; %)	20 (32,8 %)	24 (43,3 %)
Nombre de jour après le début des symptômes (jours)	9	8,61
Nombre de jours de traitement (jours)	7,84	7,82
Anticoagulation (n ; %)	60 (98,4 %)	59 (98,3 %)
Anticoagulation préventive (n ; %)	38 (63,3 %)	41 (69,5 %)
Anticoagulation curative (n ; %)	22 (36,7 %)	18 (30,5 %)

	<b>Niveau 1 Covid</b>	<b>Niveau 2 Covid</b>
<b>Antibiotiques (n ; %)</b>	16 (26,2 %)	15 (25,0 %)
<b>Antibiotique pré diagnostic (n ; %)</b>	8 (50,0 %)	3 (20 %)
<b>Antibiotique post diagnostic (n ; %)</b>	8 (50,0 %)	12 (80,0 %)

Au total, 33 % (n = 20) des patients ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes dans le groupe niveau 1 Covid contre 43 % (n = 24) dans le groupe niveau 2 Covid. Les patients ont en moyenne été traités par corticoïde 9 jours après le début des symptômes et pour une durée de 8 jours dans les 2 groupes. Dans chaque groupe, 98 % (n = 60 et n = 59) des patients étaient sous anticoagulant : dans le groupe niveau 1, l'anticoagulation était préventive dans 63 % (n = 38) des situations versus 69 % (n = 41) dans le groupe niveau 2. Certains patients ont eu recours à un traitement antibiotique, respectivement 26 (n = 16) et 25 % (n = 15) dans les groupes 1 et 2. Dans le groupe de niveau 1, la moitié des patients (n = 8) en a bénéficié avant le diagnostic du Covid, comme traitement probabiliste d'une infection respiratoire autre et l'autre moitié après le diagnostic, pour traiter une surinfection ou un choc septique. Dans le groupe niveau 2, la répartition était différente, avec 20 % (n = 3) avant le diagnostic du Covid et 80 % (n = 12) après le diagnostic.

### 3.2.3. Comparaison des niveaux 1 et 2

#### 3.2.3.1. Interventions pharmaceutiques

Le nombre d'interventions pharmaceutiques et leur acceptation dans les groupes Covid de niveau 1 et 2 sont décrits dans le tableau VIII.

*Tableau VIII. Interventions pharmaceutiques chez les Covid niveaux 1 et 2*

	<b>Niveau 1 Covid</b>	<b>Niveau 2 Covid</b>	<b>1 vs 2 (p)</b>
<b>Nombre de patients (n)</b>	61	60	-
<b>Nombre d'analyses (n)</b>	155	152	-
<b>Nombre d'IP (n ; %)</b>	15 (9,7 %)	24 (15,8 %)	0,11
<b>Si IP, nombre d'IP par analyse (m)</b>	1,13	1,08	-
<b>Acceptation de l'IP (n ; %)</b>	11 (73,3 %)	15 (62,5 %)	0,48

Dans le groupe niveau 1 Covid, 15 interventions pharmaceutiques ont été réalisées sur l'ensemble des prescriptions analysées, soit environ 10 %. Dans le groupe 2 Covid, 24 IP ont été remontées au prescripteur, soit 16 % sur la totalité des prescriptions du groupe. On n'observe cependant pas de différence significative avec une p-value de 0,11. Les IP ont été acceptées sans différence significative dans les 2 groupes (73 % et 62 %, p = 0,48).

### 3.2.3.2. Description des IP

#### 3.3.3.2.1. Type d'IP

La répartition des remarques selon la classification de la SFPC dans les groupes Covid de niveau 1 et 2 est détaillée dans les figures 23 et 24.

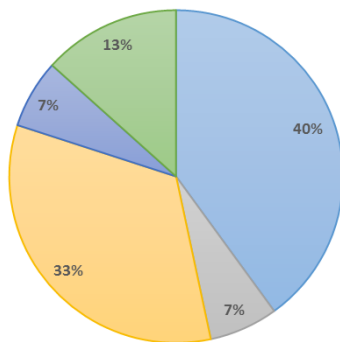


Figure 23. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 1

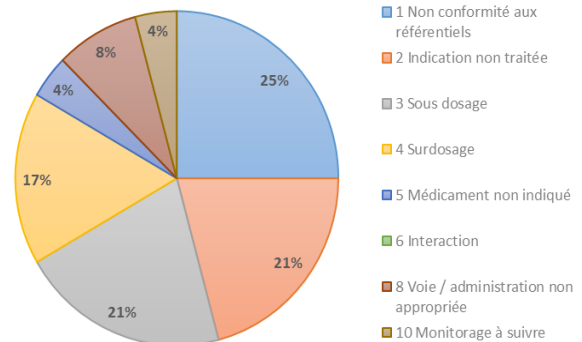


Figure 24. Remarque (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 2

Les IP du groupe niveau 1 Covid étaient à 40 % (6 IP) une non-conformité aux référentiels, 33 % (5 IP) un surdosage, 13 % (2 IP) une interaction, 7 % (1 IP) un sous dosage et 7 % un médicament non indiqué (1 IP). Les IP du groupe niveau 2 Covid concernaient à 25 % (6 IP) une non-conformité aux référentiels, 21 % (5 IP) une indication non traitée, 21 % (5 IP) un sous dosage, 17 % (4 IP) un surdosage, 8 % (2 IP) une administration non appropriées et respectivement à 4 % chacun (1 IP) un médicament non indiqué et un monitoring à suivre.



### 3.3.3.2.2. Optimisation

La répartition des propositions d'optimisation selon la classification de la SFPC dans les groupes Covid de niveau 1 et 2 est détaillée dans les figures 25 et 26.

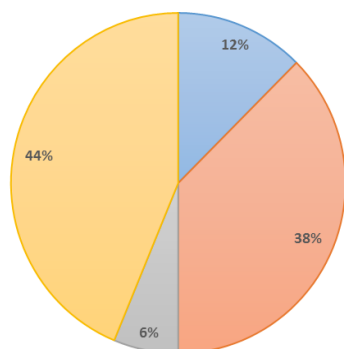


Figure 25. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 1

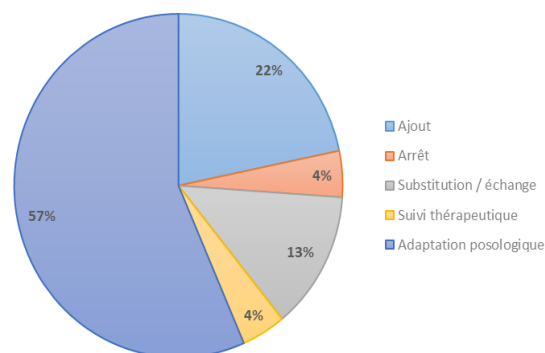


Figure 26. Optimisation (selon la classification SFPC) dans le groupe Covid niveau 2

Dans le groupe de niveau 1, les propositions d'optimisation ont principalement été une adaptation posologique à 44 % (7 IP), une substitution à 38 % (6 IP), un arrêt à 12 % (2 IP) et un suivi thérapeutique à 6 % (1 IP). Dans le groupe de niveau 2, les propositions d'optimisation ont été une adaptation posologique à 57 % (13 IP), un ajout à 22 % (5 IP), une substitution à 13 % (3 IP), un arrêt à 4 % (1 IP) et un suivi thérapeutique à 4 % (1 IP) également.

### 3.3.3.2.3. Classe ATC des médicaments concernés par une IP

Les classes ATC des médicaments concernés par une IP réalisée en niveau 1 et 2 Covid sont détaillées dans la figure 27.

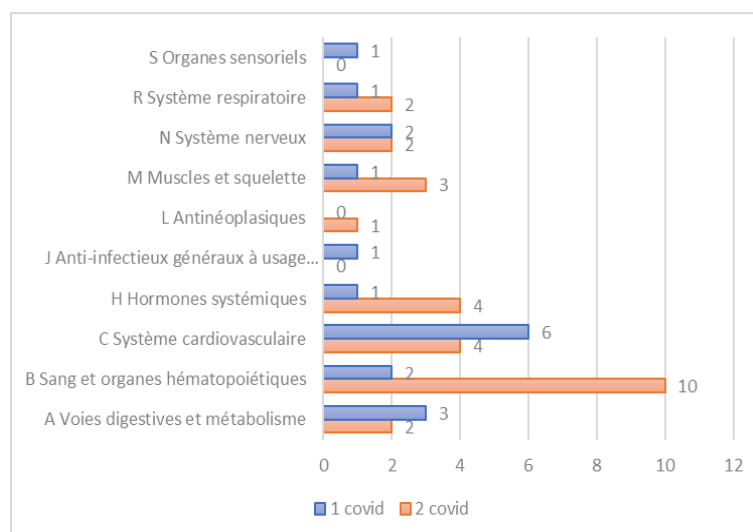


Figure 27. Classe ATC du médicament concerné dans les groupes Covid niveaux 1 et 2

Les 15 interventions pharmaceutiques réalisées en niveau 1 concernaient 18 médicaments. Les principales classes ATC rapportées étaient la classe « C : système cardiovasculaire » pour 6 médicaments (33 %), la classe « A : voies digestives et métabolisme » pour 3 médicaments (17 %), la classe « N : système nerveux » et la classe « B : sang et organes hématopoïétiques » avec 2 médicaments chacun (11 %). Enfin, les classes « R : système respiratoire », « S : organes sensoriels », « J : anti-infectieux » et « H : hormones systémiques » étaient représentées par un médicament (5 %) chacune. En ce qui concerne les analyses de niveau 2, 28 médicaments étaient en cause dans les 24 interventions pharmaceutiques. La principale classe ATC rapportée était la classe « B : sang et organes hématopoïétiques » pour 10 médicaments soit 36 %, puis la classe « H : hormones systémiques » et la classe « C : système cardiovasculaire » à 4 reprises (14 %) chacune (14 %). Les médicaments de la classe « M : muscles et squelette » ont été décrits 3 fois (11 %), ceux des classes « R : système respiratoire » et « A : voies digestives et métabolisme », 2 fois (7 %) chacun et ceux de la classe « L : antinéoplasiques », une fois (4 %).

### 3.3.3.2.4. Mode de transmission de l'IP

Les modalités de transcription des IP au prescripteur sont décrites dans la figure 28.

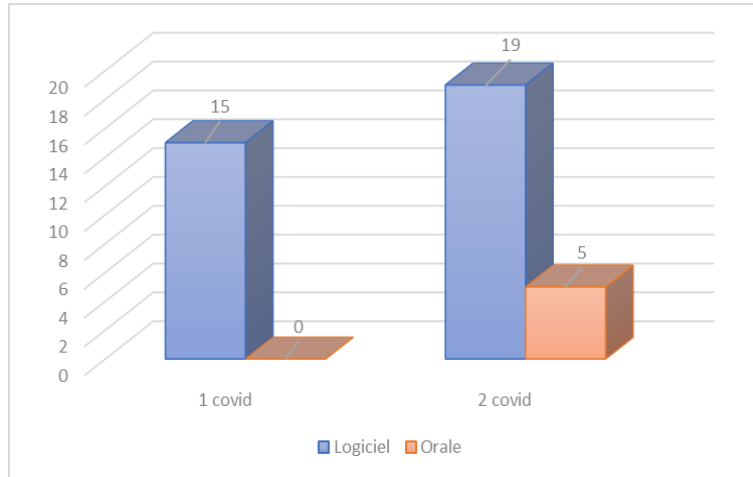


Figure 28. Mode de transmission de l'IP dans les groupes Covid niveaux 1 et 2

Lors de l'analyse de niveau 1, la totalité des 15 interventions pharmaceutiques ont été transmises via le logiciel de prescription. En analyse de niveau 2, elles étaient transmises pour 19 d'entre elles (79 %) par le biais du logiciel et par voie orale au prescripteur dans 5 cas (21 %).

### 3.3.3.2.5. Source de l'IP

La source de l'IP dans les groupes Covid de niveaux 1 et 2 est représentée par la figure 29.

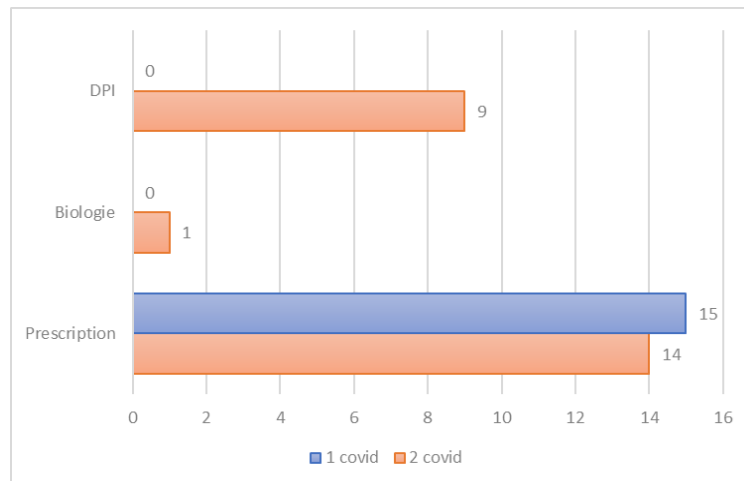


Figure 29. Source de l'IP dans les groupes Covid niveaux 1 et 2

La totalité des interventions avaient pour origine la prescription dans le niveau 1. Dans le niveau 2, 14 IP (58 %) ont été réalisées sur la base de la prescription uniquement, 9 (38 %) à la suite de l'analyse du dossier patient et une (4 %) à la suite de la consultation du bilan biologique.

### 3.2.4. Analyse de niveau supérieur souhaitable

Les prescriptions dont une analyse de niveau supérieur était souhaitée dans les groupes Covid niveau 1 et 2 sont présentés dans le tableau IX.

*Tableau IX. Analyse de niveau supérieur dans le groupe Covid niveau 1*

	<b>Niveau 1 Covid</b>	<b>Niveau 2 Covid</b>
<b>Nombre de patients (n)</b>	61	60
<b>Nombre d'analyses (n)</b>	155	152
<b>Analyse de niveau supérieur souhaitable (n ; %)</b>	97 (62,6 %)	12 (7,9 %)
<b>Prescriptions transférées en niveau supérieur (n ; %)</b>	2 (1,3 %)	0 (0 %)
<b>Présence d'un médicament à risque (n)</b>	51	ND

Lors de l'analyse pharmaceutique de niveau 1, 97 ordonnances (63 %) auraient nécessité une analyse en niveau 2 selon le pharmacien ayant validé la prescription. Seulement 2 d'entre elles ont réellement été transférées en niveau 2 soit 2,1 % des ordonnances nécessitant une analyse de niveau supérieur et 1,3 % de la totalité des ordonnances analysées en niveau 1. Un médicament à risque était retrouvé dans 46 (30 %) prescriptions analysées en niveau 1 (51 médicaments au total) et 42 d'entre elles (91 %) auraient nécessité une analyse pharmaceutique de niveau 2. En analyse de niveau 2, une analyse de niveau supérieur était souhaitable pour 12 ordonnances (8 %) mais aucune n'a pu être transférée en niveau 3 car celui-ci n'était pas proposé pour les prescriptions de patients Covid.

Les médicaments à risque retrouvés en niveau 1 Covid sont détaillées dans la figure 30.

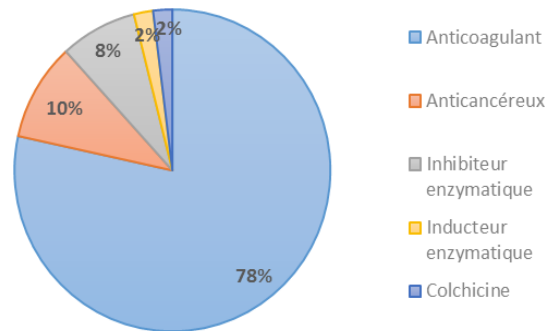


Figure 30. Médicaments à risque dans le groupe Covid niveau 1

Parmi les 51 médicaments à risque retrouvés en niveau 1, 40 (78 %) étaient des anticoagulants, 5 (10 %) des anticancéreux, 4 (8 %) des inhibiteurs enzymatiques puissants, un (2 %) un inducteur enzymatique puissant et un (2 %) était de la colchicine.

Les motifs justifiant une analyse de niveau supérieur souhaitable dans les groupes Covid de niveau 1 et 2 sont détaillées dans la figure 31.

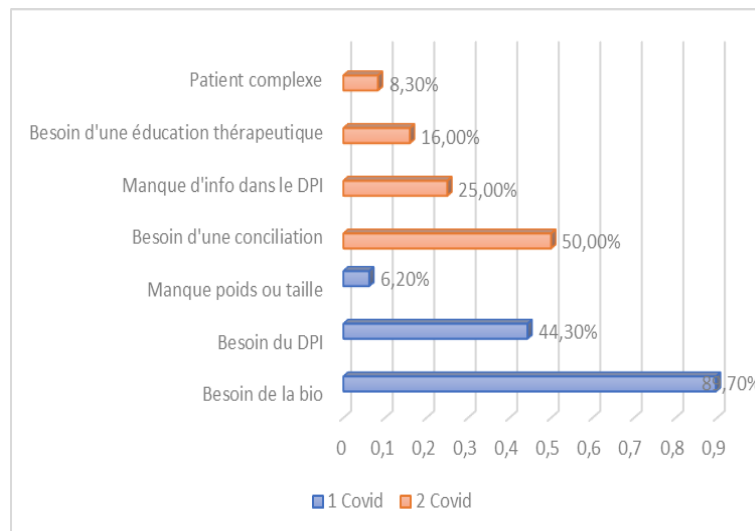


Figure 31. Motifs d'une analyse de niveau supérieur souhaitable dans le groupe Covid niveau 1

Les raisons d'une analyse de niveau supérieur souhaitable étaient pour le niveau 1, le besoin de consulter le bilan biologique du patient dans 70 % des cas, dans 44 % des cas le besoin d'accéder aux informations du dossier patient et pour 6 % le manque de

données de base telles que le poids ou la taille du patient. La nécessité d'accéder à un niveau d'analyse supérieur pouvait combiner plusieurs motifs, c'est la raison laquelle la somme des pourcentages est supérieure à 100 %. Pour les analyses de niveau 2, dont une analyse en niveau 3 aurait été pertinente, le pharmacien jugeait nécessaire de réaliser une conciliation dans la moitié des cas, il manquait des informations essentielles dans le dossier patient, une éducation thérapeutique aurait été utile dans 16 % des cas et enfin la situation du patient était jugée complexe dans 8 % des cas.

### 3.3 Résultats tous niveaux confondus

#### 3.3.1. Interventions pharmaceutiques

La répartition des interventions pharmaceutiques par pharmacien dans chaque niveau d'analyse est présentée dans le tableau X.

*Tableau X. Répartition des IP par pharmacien selon le niveau d'analyse*

Niveau d'analyse	Pharmacien	Nombre d'IP / Nombre total de prescriptions (n ; %)
<b>Niveau 1</b>	Pharmacien 1	4/30 (13 %)
	Pharmacien 2	14/30 (47 %)
	Pharmacien 3	12/30 (40 %)
<b>Niveau 2</b>	Pharmacien 4	12/54 (22 %)
	Pharmacien 5	9/54 (17 %)
	Pharmacien 6	17/54 (31 %)
	Pharmacien 7	5/54 (9 %)
	Pharmacien 8	11/54 (20 %)
<b>Niveau 3</b>	Pharmacien 8	45/45 (100 %)

En analyse de niveau 1, secteurs Covid et non Covid confondus, la répartition des IP selon les pharmaciens est hétérogène, le pharmacien 1 a réalisé 13 % des IP alors que les pharmaciens 2 et 3 ont réalisé respectivement 47 et 40 % des IP. En analyse de niveau 2, les IP étaient réparties de 9 à 22 % entre les 4 pharmaciens ayant participé. Le niveau 3 a été réalisé seulement par l'interne de pharmacie, toutes les IP ont été réalisées par celui-ci.

Le taux d'IP par pharmacien, tous niveaux confondus est présenté dans le tableau XI.

*Tableau XI. Taux d'IP par pharmacien*

Pharmacien	Nombre d'IP / Nombre de prescriptions analysées (n ; %)
<b>Pharmacien 1</b>	4/88 (4,5 %)
<b>Pharmacien 2</b>	14/101 (14 %)
<b>Pharmacien 3</b>	12/87 (14 %)
<b>Pharmacien 4</b>	12/118 (10 %)

Pharmacien	Nombre d'IP / Nombre de prescriptions analysées (n ; %)
Pharmacien 5	9/66 (14 %)
Pharmacien 6	17/40 (42,5 %)
Pharmacien 7	5/29 (17 %)
Pharmacien 8	56/202 (28 %)

Le taux d'IP est variable selon les pharmaciens. Le pharmacien 1 a réalisé en moyenne 4,5 % IP sur la totalité des prescriptions qu'il a analysé, le pharmacien 4 a réalisé 10 % d'IP, les pharmaciens 2, 3 et 4 ont réalisé 14 % d'IP chacun, le pharmacien 7 a réalisé 17 % d'IP, le pharmacien 8, 28% et enfin le pharmacien 6, 42,5 % d'IP.

Les taux d'IP lors de la première analyse pharmaceutique sont présentés dans le tableau XII.

*Tableau XII. Taux d'IP lors de la 1<sup>ère</sup> analyse pharmaceutique*

		Nombre d'IP 1 <sup>ère</sup> analyse	Nombre d'IP analyses suivantes	p-value
<b>Toutes les analyses</b>		70 (23 %) n = 302	59 (13 %) n = 450	< 0,001
<b>Niveau d'analyse</b>	1 (n = 119)	15 (13 %)		< 0,01
	2 (n = 125)	34 (27 %)		
	3 (n = 58)	21 (36 %)		0,22

De manière générale, le taux d'IP était plus important lors de la 1<sup>ère</sup> analyse (23 % ; 70 IP sur 302 analyses) qu'aux analyses suivantes durant séjour (13 % ; 59 IP sur 450), de façon statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). Ces taux d'IP lors de la 1<sup>ère</sup> analyse en niveau 1 (13 % ; 15 IP sur 119) et en niveau 2 (27 % ; 34 IP sur 125) étaient significativement différents avec  $p < 0,01$  contrairement aux niveaux 2 (27 % ; 34 IP sur 125) et 3 (36 % ; 21 IP sur 58) avec  $p = 0,22$ .



### 3.3.2. Comparaison des groupes non Covid et Covid

#### 3.3.2.1. Description de la population

Les caractéristiques de la population non Covid et Covid sont détaillées dans le tableau XIII.

*Tableau XIII. Description de la population dans les groupes non Covid versus Covid*

	<b>Non Covid</b>	<b>Covid</b>	<b>Non Covid vs Covid (p)</b>
<b>Nombre de patients (n)</b>	181	121	-
<b>Nombre d'analyses (n)</b>	445	307	-
<b>Age (ans)</b>	70,1 ± 18,1	74,1 ± 15,9	0,04
<b>Sexe ratio (H/F)</b>	1,28	1,57	-
<b>Durée moyenne de séjour (jour)</b>	8,2 ± 7,3	6,7 ± 4,6	0,031
<b>Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	75,6 ± 32,3	63,4 ± 31,0	-
<b>Insuffisance rénale modérée (n ; %)</b>	74 (24,7 %)	54 (35,6 %)	-
<b>Insuffisance rénale sévère (n ; %)</b>	32* (10,7 %)	14 (9,2 %)	-
<b>Nombre de lignes de traitement (m)</b>	10,3 ± 4,5	9,9 ± 4,5	0,21
<b>Présence d'un médicament à risque (n)</b>	30	46	-

\*Dont 10 dialysés

Dans le groupe non Covid tous niveaux confondus, 181 patients ont été analysés avec un total de 445 prescriptions validées. Dans le groupe Covid, 121 patients et 307 prescriptions ont été analysés. L'âge moyen était de 70 ans dans le groupe non Covid et 74 ans dans le groupe Covid, avec une différence statistiquement significative ( $p = 0,04$ ). Les sex ratio étaient respectivement de 1,28 et 1,57. Dans le groupe non Covid 11 % des prescriptions pour lesquelles la fonction rénale a été relevée (niveau 2 et 3), concernaient des patients en insuffisance rénale sévère (11 patients), contre 9 % (6 patients) chez les Covid (niveau 2).

La durée moyenne de séjour est significativement différente entre les groupes non Covid et Covid ( $p = 0,031$ ). On remarque toutefois une forte variabilité entre les patients, avec des séjours de 1 à 71 jours dans le groupe non Covid ( $\sigma = 7,3$ ) et de 1 à 22 jours dans le groupe Covid ( $\sigma = 4,6$ ). Le nombre de lignes de traitement était d'environ 10 lignes par prescription dans les 2 groupes ( $p = 0,21$ ). En analyse de niveau 1 non

covid, 30 prescriptions (21 %) comportaient un médicament à risque contre 46 (30 %) en niveau 1 covid.

### 3.3.2.2. Interventions pharmaceutiques

Le nombre d'interventions pharmaceutiques et leur acceptation dans les groupes non Covid et Covid sont décrites dans le tableau 14.

*Tableau XIV. Interventions pharmaceutiques dans les groupes non Covid versus Covid*

	<b>Non Covid</b>	<b>Covid</b>	<b>Non Covid vs Covid (p)</b>
<b>Nombre de patients (n)</b>	181	121	-
<b>Nombre d'analyses (n)</b>	445	307	-
<b>Nombre d'IP (n ; %)</b>	90 (20,2 %)	39 (12,7 %)	<0,01
<b>Si IP, nombre d'IP par analyse (m)</b>	1,2	1,12	-
<b>Acceptation de l'IP (n ; %)</b>	68 (75,6 %)	26 (66,7 %)	0,42

Dans le groupe non Covid, 90 IP ont été réalisées sur la totalité des prescriptions, soit 20 %. Dans le groupe Covid, 39 IP ont été faites, soit 13 % sur la totalité des prescriptions du groupe. On observe une différence statistiquement significative avec  $p < 0,01$ . Le taux d'acceptation était de 75,5 % chez les non Covid et de 67 % chez les Covid, sans différence significative ( $p = 0,42$ ).

## 4. Discussion

### 4.1. Aspects généraux

La cohorte de patients hospitalisés dans le service de médecine interne et maladies infectieuses était composée de patients âgés, pour la plupart de plus de 65 ans, polyopathologiques et polymédiqués (environ une dizaine de lignes de traitements). Ils étaient hospitalisés en MIMI pour une affection aiguë, par exemple une pathologie infectieuse (pneumopathies, infection du pied diabétique, infection à Covid-19, etc.) ou une pathologie plus complexe de médecine interne. Il s'agissait principalement d'hospitalisations non programmées et de courts séjours (moyenne 7,6 jours ; médiane 6 jours). En comparant les cohortes de patients non Covid et Covid, on constate que les patients Covid étaient plus âgés mais qu'ils avaient autant de lignes de traitement (Cf. *Tableau XIII p.70*). Par extension, on peut supposer que les 2 groupes étaient comparables en termes de nombre de comorbidités.

Le taux moyen d'interventions pharmaceutiques réalisées au cours de cette étude était de 17 %, avec un total de 129 IP sur 752 analyses pharmaceutiques, tous niveaux confondus. Toutefois, ce chiffre est difficilement comparable à la littérature, qui est très hétérogène à ce propos. Il a été mis en évidence des taux d'IP allant de 1 à 37 % (30) selon les études et selon les modalités d'analyse pharmaceutique. En 2008, l'étude de Bedouch et al. montre un taux global d'acceptation des IP de 73 % dans les hôpitaux français (67), ce qui est semblable à notre étude. En effet, 73 % des IP ont été acceptées, représentant 94 des 129 IP réalisées. Pour certaines d'entre elles, l'acceptation était non renseignée (11 IP ; 31 % des IP non acceptées et 9 % des IP totales) et étaient donc considérées comme non acceptées. On peut donc penser que le taux final d'acceptation aurait pu être plus important.

Durant l'étude, il a été constaté que peu d'IP étaient formulées et acceptées sur les traitements habituels des patients, par exemple, un traitement au long cours par IPP non indiqué ou par benzodiazépine. En effet, les patients étant hospitalisés pour une pathologie aiguë, et la réévaluation de leur traitement de fond était parfois difficile lors d'un court séjour, d'autant plus en pleine épidémie Covid. De même, Dumont-Perlade

et al. (68) mettaient en évidence que les IP sur les non-conformités d'origine extrahospitalière n'étaient acceptées que dans 13 % des cas. Brudieu et al. (69) concluaient quant à eux à des résultats différents : les IP sur les thérapeutiques instaurées en hospitalisation ou sur les thérapeutiques reconduites étaient acceptées de la même manière. Ce point restait subjectif dans notre étude car il était basé sur le ressenti des pharmaciens ayant réalisé l'analyse. Il aurait pu être analysé de manière plus approfondie, en comparant par exemple les IP sur les non-conformités d'origine hospitalière ou extrahospitalière, mais cette donnée n'a pas été recueillie.

De manière générale, le taux d'IP était plus important lors de la 1<sup>ère</sup> analyse (23 %) qu'aux analyses suivantes (13 %) durant le séjour (Cf. *Tableau XII p.69*). En effet, lors de l'entrée du patient et de la première analyse pharmaceutique de la prescription, un plus grand nombre de lignes de traitement sont validées par rapport aux analyses suivantes (modifications de prescription uniquement). Par conséquent, plus de non-conformités sont potentiellement détectées.

Le taux d'IP lors de la 1<sup>ère</sup> analyse en niveau 1 (13 %) et 2 (27 %) étaient différents, contrairement aux niveaux 2 et 3 (36 %) (Cf. *Tableau XII p.69*). Cette différence peut être due au fait qu'en niveaux 2 et 3, grâce aux informations dont il dispose (dossier patient et / ou conciliation médicamenteuse), le pharmacien compare la prescription à l'entrée avec les traitements habituels du patient, mettant ainsi en évidence des divergences non intentionnelles.

Lors du recueil de données, le pharmacien avait la possibilité de préciser si une analyse de niveau supérieur aurait pu être pertinente pour les patients des groupes de niveaux 1 et 2, et pour quelle(s) raison(s). Il pouvait s'agir par exemple de patients ayant des traitements complexes ou à risque, ou de patients ayant de nombreuses comorbidités. De plus, certains patients du groupe 1 ont réellement été transférés au niveau 2 pour des raisons éthiques. Cette différence entre transfert souhaité et réel reposait ainsi principalement sur le risque estimé pour le patient. En effet, l'analyse de niveau 1 peut paraître insuffisante dans certains cas (analyse de niveau supérieur souhaitable), mais elle peut aussi engendrer certains risques pour le patient. Le manque d'informations indispensables à la validation par le pharmacien entraînait un transfert en niveau 2. Il pouvait s'agir par exemple d'un patient sous antibiothérapie complexe, d'une posologie

d'anticoagulant inhabituelle ou d'un patient masculin traité par tamoxifène. Plus de la moitié des ordonnances de niveau 1 auraient nécessité une analyse de niveau supérieur, ce qui montre bien que ce niveau est la plupart du temps jugé insuffisant pour une analyse pharmaceutique correcte. De plus, 14 % des prescriptions de patients non Covid (Cf. *Tableau V p. 51*), ont été transférées contre 1,3 % chez les patients Covid (Cf. *Tableau IX p. 65*). Cette différence laisse supposer que le pharmacien pouvait valider la prescription en niveau 1 avec un risque moindre pour les patients Covid et que ce niveau pourrait parfois suffire. En niveau 2, il est beaucoup plus rare d'avoir besoin de passer en niveau supérieur, le pharmacien ayant déjà accès à la majorité des informations qui ont été jugées manquantes en niveau 1 (accès à la biologie et au DPI). Il aurait été intéressant de recueillir la présence d'un médicament à risque pour les ordonnances transférées en niveau 2 afin de déterminer s'il était la cause du transfert. Inversement, la majorité des prescriptions comportant un médicament à risque auraient nécessité une analyse de niveau 2 (87 %). Les médicaments à risque retrouvés étaient surtout des anticoagulants, traitement très fréquent dans cette population (Cf. *Figures 14 p.51 et 30 p.66*). L'analyse de niveau supérieur souhaitée et le transfert réel pouvait dépendre du pharmacien réalisant l'analyse. S'agissant d'un caractère subjectif de l'analyse, basé en partie sur l'expérience personnelle de chaque pharmacien, cette donnée reste difficile à analyser. Du fait du faible nombre de patients transférés en analyse de niveau supérieur, il est aussi compliqué de conclure sur l'impact de l'effet « pharmacien dépendant » ou « patient dépendant ».

L'ensemble des pharmaciens niveau 1 a rapporté une frustration à analyser les prescriptions en niveau 1, sachant que données étaient à disposition dans le DPI. De plus, l'analyse pharmaceutique étant habituellement réalisée en niveau 2 à l'HNO, les ils n'ont pas l'habitude de valider les ordonnances en niveau 1 qu'ils perçoivent donc comme insuffisant.

Comme évoqué dans la partie 1, la littérature souligne une certaine hétérogénéité des intervenants dans l'analyse pharmaceutique (44–46). Les résultats de notre étude vont dans ce sens. En effet, pour un même niveau d'analyse, la part d'IP attribuées à chaque pharmacien pouvait varier de 13 à 47 %, hormis le niveau 3 où 100 % des IP ont été réalisées par l'interne (Cf. *Tableau X p.68*). Ce résultat semble cependant peu exploitable car chaque pharmacien a réalisé un nombre différent d'analyses. En le

rapportant au nombre de prescriptions analysées par chacun des intervenants, on observe individuellement pour chaque pharmacien un ratio d'IP variant de 4,5 % à 42,5 % (Cf. *Tableau XI p.68*), ce qui reste en faveur d'une hétérogénéité dans l'analyse pharmaceutique. Pour y remédier, certains outils sont déjà en place au sein de la PUI de l'HNO, notamment :

- Les fiches d'intervention pharmaceutique (FIP) créées pour certains IP « classiques », permettant d'harmoniser la formulation de l'IP auprès des prescripteurs (ex. : « insuffisance rénale et colchicine »)
- Les référentiels internes de l'établissement (recommandations internes, guide antibiotiques, guide anticoagulants, etc.)
- La formation des internes et pharmaciens à leur arrivée

Pour les analyses de niveau 1 et 2, le temps passé à l'analyse pharmaceutique n'a pas été recueilli lors de l'étude. En effet, les pharmaciens réalisaient cette activité en plus de leur activité habituelle et parfois de façon « découpée » au cours de la journée. Chronométrer et collecter cette donnée semblait alors trop complexe et chronophage, d'autant plus en pleine vague Covid. En niveau 3, l'interne a passé en moyenne 4 heures par jour dans le service de MIMI soit un mi-temps. Ce temps était réparti entre la participation au tour médical le matin, les conciliations médicamenteuses d'entrée et la validation des prescriptions dans le service. Les autres études publiées montrent également des temps similaires pour l'analyse de niveau 3 (33,61). Il apparaît donc que le niveau 3 est très chronophage en comparaison des niveaux 1 et 2 qui ne prennent, pour la plupart, que quelques minutes par prescription (57).

## 4.2. Non Covid

L'âge moyen des 3 populations était comparable. Les sex ratio étaient différents mais on peut penser que ce critère ne rentre pas en compte dans le taux d'IP ou leur acceptation. On remarque un pourcentage supérieur de patients en insuffisance rénale dans le groupe 3 versus 2, avec cependant moins d'insuffisance rénale sévère et plus de patients dialysés, ce qui aurait pu avoir une conséquence sur les IP formulées. Le nombre de lignes de traitements était légèrement inférieur dans le groupe 1 par rapport au 2 (Cf. *Tableau II p.40*), ce qui pourrait expliquer la différence constatée.

En comparant les groupes non Covid niveau 1 et 2, un taux supérieur d'IP a été mis en évidence en niveau 2 (22 % versus 10 %) (Cf. *Tableau III p.41*) probablement parce que le pharmacien avait accès à un plus grand nombre d'informations : le dossier patient et la biologie notamment. Il n'a cependant pas été démontré de différence dans l'acceptation des IP (73 et 70 %). Le pharmacien ayant accès à plus d'informations pour analyser la prescription, on aurait pu s'attendre à une plus grande pertinence des IP et donc à une plus grande acceptation en niveau 2. Cette absence de différence peut probablement s'expliquer en partie par un manque de puissance de l'étude ou par le fait que les IP étant faites à distance dans les 2 groupes et l'équipe médicale ayant l'habitude de la collaboration avec les pharmaciens, elle a eu la même tendance à l'acceptation des IP. De même, entre les groupes non Covid de niveau 2 et 3, les différences de taux d'IP (22 versus 27 %) et d'acceptation des IP (70 versus 80 %) n'étaient pas statistiquement significatives (Cf. *Tableau IV p.46*). La littérature est contradictoire à ce propos et montre de plus forts taux d'acceptation lorsque le pharmacien est intégré au service de soins (30,31,55,56). On pourrait avancer les mêmes raisons qu'entre les niveaux 1 et 2 pour expliquer cette différence non significative ajouté au fait qu'en niveau 2, l'intervenant a déjà accès à des nombreuses données permettant de détecter les non-conformités, exceptées celles recueillies lors de la conciliation et du tour médical. En conclusion, la supériorité du niveau 2 par rapport au niveau 1 permet de recommander une analyse pharmaceutique de niveau 2 systématique. Par ailleurs, l'absence de résultats significatifs en niveau 3 montre qu'il peut être pertinent de cibler des patients, par exemple les patients fragiles ou polymédiqués.

La répartition des IP variait selon le niveau d'analyse. Plus le niveau était élevé, plus les IP étaient diversifiées (Cf. *Figures 2, 3 p. 41 et 9 p.46*). En niveau 1, les IP étaient principalement axées sur une erreur de posologie, d'administration ou d'interaction médicamenteuse. Les IP du niveau 2 concernaient aussi les objectifs thérapeutiques puisque le pharmacien avait accès au dossier et aux antécédents du patient (médicament non indiqué, indication non traitée, etc.). En niveau 3, les IP étaient également en lien avec les objectifs thérapeutiques, principalement un médicament non indiqué et une indication non traitée, en lien avec la conciliation médicamenteuse qui révélait les non-conformités dans la retranscription des traitements habituels. Les propositions d'optimisation (Cf. *Figures 4, 5 p. 42 et 10 p.47*) étaient également plus diversifiées dans les niveaux supérieurs, en lien avec les différentes remarques précédemment mentionnées.

La diversité des classes ATC impliquées dans les IP (Cf. *Figures 6 p.43 et 11 p.48*) augmentait avec le niveau d'analyse pharmaceutique. Le niveau 1 était en majorité en lien avec des médicaments des sphères neurologique et cardiaque, alors que pour le niveau 2, il s'agissait surtout des médicaments de la sphère neurologique, anticoagulants et antiinfectieux. En effet, en niveau 2, de nombreuses IP peuvent être faites sur les posologies et indications des anticoagulants en lien avec le bilan biologique et les antécédents du patient. Pour les antiinfectieux, les IP peuvent être basées sur l'indication et les recommandations en vigueur, les antibiogrammes ou l'adaptation posologique à la fonction rénale. En niveau 3, les spécialités de la sphère neurologique étaient également majoritairement en cause. Pour cette classe ATC, la conciliation médicamenteuse d'entrée permet d'identifier les DNI en lien avec un oubli de prescription de traitement habituels type antidépresseurs, neuroleptiques, psychotropes etc. Ces derniers sont parfois pris compte dans un second temps après l'admission du patient, ce qui peut expliquer la part importante de ces médicaments dans les IP du niveau 3. De plus, chez les patients âgés, une optimisation des traitements neurologiques peut souvent être envisagée, notamment sur les médicaments potentiellement inappropriés (70).

Plus le niveau d'analyse était élevé, plus les IP étaient transmises au prescripteur directement par voie orale (Cf. *Figures 7 p.44 et 12 p.49*). En effet, la pertinence de l'IP et sa documentation via le dossier du patient peuvent inciter l'intervenant à appeler le



médecin. De plus, en niveau 3, l'interne étant dans le service de soins, il signalait la plupart du temps les non-conformités directement au médecin à proximité immédiate. Au contraire, au cours du niveau 1, le pharmacien pouvait manquer d'informations pour argumenter solidement son IP

Les sources de l'IP (Cf. *Figures 8 p.45 et 13 p.50*) se diversifiaient avec le niveau d'analyse (uniquement la prescription pour le niveau 1 et prescription, bilan biologique et dossier patient pour le niveau 2). En niveau 3, la plupart des IP ont été faites suite à la conciliation médicamenteuse d'entrée et la présence de DNI. Quelques IP ont pu être réalisées au cours du tour médical.

Dans le groupe de niveau 3 non Covid, la majorité des patients étaient admis d'un autre service de soins (Cf. *Figure 16 p.53*), dont les urgences. Cela pouvait favoriser les divergences non intentionnelles à l'entrée en MIMI. On retrouvait en moyenne 0.8 DNI par patient concilié, avec cependant une grande variabilité (0 à 5 DNI par patient ; médiane = 0). La plupart des IP basées sur les DNI (Cf. *Figure 18 p.54*) concernaient un médicament non prescrit après transfert, non indiqué ou une erreur de posologie en comparaison au traitement habituel du patient.

La majorité des patients du niveau 3 a été conciliée (83 %). Cependant, la durée moyenne de séjour étant souvent courte en MIMI, la conciliation d'entrée pouvait parfois être difficile à réaliser. En effet, la médiane des séjours étant de 6 jours, l'interne avait donc 4 jours complets pour réaliser la conciliation médicamenteuse : généralement entré en fin de journée et sortait dans la matinée. L'entrée du patient le vendredi ou durant le week-end rendait complexe la réalisation de la conciliation médicamenteuse. L'entretien devait donc être réalisé au plus tôt après l'entrée du patient mais souvent la prise en charge aiguë limitait la qualité de l'entretien et / ou la disponibilité du patient (soins en cours, examen, etc.). Pour effectuer la conciliation, 3 sources principales étaient utilisées : DPI, entretien patient et appel à l'officine. Lorsqu'une de ces sources n'était pas disponible, la famille ou le centre d'hébergement du patient pouvaient être sollicités.

### 4.3. Covid

Les 2 populations de patients Covid niveau 1 et niveau 2 étaient comparables sur l'âge, l'IMC et le nombre de lignes de traitements (Cf. *Tableau VI p.57*). Les sexratios étaient différents. Cet échantillon de patients est représentatif de la population Covid hospitalisée en MCO lors de la seconde vague Covid (71).

La plupart des patients avaient un facteur de risque de Covid sévère comme l'âge, l'obésité, des antécédents cardiovasculaires, ce qui peut probablement expliquer leur hospitalisation. Cette donnée est également retrouvée dans la littérature (72). Le diagnostic de Covid (Cf. *Figure 21 p.58*) était principalement basé sur un test PCR, associé ou non à une imagerie, qui pouvait avoir un intérêt diagnostique ou en vue d'apprécier l'étendue de l'atteinte pulmonaire. La moitié des patients retournent directement à domicile et 17 % décédaient dans le service (Cf. *Figure 22 p.59*). Ces données restent concordantes avec les chiffres retrouvés dans la littérature (71,73) ainsi qu'avec un audit conduit chez les patients Covid en hospitalisation conventionnelle à l'HNO (mortalité 18 %).

Les recommandations préconisent un traitement anticoagulant préventif (74) pour tous les patients Covid. Celles-ci étaient respectées pour tous les patients sauf un dans chaque groupe qui présentaient une contre-indication (Cf. *Tableau VII p.59*). Certains patients étaient déjà sous anticoagulant à dose curative avant leur diagnostic de Covid, le traitement a donc été converti en dose équivalente d'héparine.

Environ 40 % des patients étaient oxygénodépendants à leur entrée en hospitalisation et également 40 % des patients ont été traités par corticothérapie (75). La durée de la corticothérapie était en moyenne de 8 jours dans les deux groupes contrairement à la durée recommandée de 10 jours (62) . Cet écart pourrait s'expliquer par un défaut dans le recueil des informations issues du dossier médical, notamment sur la date d'instauration et la poursuite du traitement à la sortie du patient. En moyenne, le traitement a été instauré 9 jours après le début des symptômes.

Un quart des patients a été traité par antibiothérapie, soit avant le diagnostic du Covid dans l'éventualité d'une pneumopathie non Covid, dans ce cas l'antibiothérapie a été

arrêtée à la découverte du Covid, soit après le diagnostic pour les patients présentant une surinfection ou un état de choc. Un audit portant sur les taux et conformité des prescriptions d'antibiotiques chez les patients admis pour Covid à l'HNO (n = 100) a montré que 40 % des patients avaient un antibiotique à visée pulmonaire.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le taux d'IP et leur acceptation entre les deux groupes (Cf. *Tableau VIII p.60*). Comme précédemment évoqué, le manque de puissance de l'étude, l'implication forte des pharmaciens auprès des médecins et l'hétérogénéité de l'analyse pharmaceutique peuvent avoir contribué à ce résultat. La question de l'intérêt du niveau 2 par rapport au niveau 1 dans cette population de patients peut également se poser. En effet, les patients étaient hospitalisés dans un contexte de surcharge des services due à l'épidémie Covid et présentaient pour certains des signes de gravité. L'équipe médicale priorisait alors les traitements spécifiques et urgents, la réévaluation des traitements habituels pouvait être secondaire. Dans ce contexte-là, le niveau 1 paraît parfois suffisant afin de sécuriser la prescription du patient, et l'apport du niveau 2 pourrait donc se trouver limité. Peu d'études sont encore publiées à ce jour, mais Dujardin et al. (76) montre que le pharmacien clinicien a un rôle important dans la prise en charge spécifique des patients Covid, notamment à travers la conciliation médicamenteuse et le lien ville hôpital. Il aurait été intéressant de réaliser une analyse de niveau 3 pour compléter ces résultats, cependant, l'organisation du service et les mesures d'hygiène en vigueur au cours de l'étude ne permettaient pas de la mettre en place.

La plupart des IP du niveau 1 étaient des non-conformités aux référentiels, notamment aux référentiels Covid (anticoagulants et corticoïdes principalement), des posologies infra ou supra thérapeutiques ou d'interactions des médicaments spécifiques du Covid (Cf. *Figures 23 et 24 p.61*). Les IP du niveau 2 semblaient être un peu plus variées mais avaient une répartition semblable avec principalement des non-conformités aux référentiels (référentiels Covid). Les propositions d'optimisation étaient le plus souvent une adaptation posologique (adaptation de la posologie d'anticoagulants ou de corticoïdes dans le cadre de la pathologie Covid par exemple) dans les deux groupes (Cf. *Figure 25 et 26 p. 62*).

Les classes ATC étaient variées pour le niveau 1 et concernaient principalement les anticoagulants et les hormones systémiques (dexaméthasone) pour le niveau 2 (Cf. *Figure 27 p.63*). Cela confirme que les IP chez les patients Covid sont principalement en lien avec les traitements spécifiques du Covid et que le niveau 1 pourrait parfois suffire.

Comme chez les patients non Covid, les IP étaient plus souvent transmises à l'oral en niveau 2 car le pharmacien disposait d'une information plus complète pour appeler le prescripteur en comparaison au niveau 1 (Cf. *Figure 28 p.64*).

Enfin, pour les 2 niveaux, la majorité des IP a été réalisée sur la base de la prescription uniquement, cela laisse donc penser que ces IP issues des analyses de niveau 2 auraient également été faites en analyse de niveau 1 (Cf. *Figure 29 p. 64*).

#### **4.4. Limites de l'étude**

Cette étude souffre probablement d'un manque de puissance pour mettre en évidence une différence statistiquement significative, du fait d'un petit nombre de patients inclus dans chaque groupe (n = 60). Par ailleurs, elle est monocentrique et a été réalisée dans un seul service de soins, ce qui pose la question de l'extrapolation de nos résultats à l'ensemble des patients en hospitalisation conventionnelle.

Le transfert des patients du niveau 1 à 2, d'un point de vue éthique pour la sécurité des patients, a probablement entraîné un biais dans les résultats. En effet, ces patients ont parfois été transférés du fait de leur prescription complexe. Cela laisse penser que plus d'IP ont pu être faites sur ces dernières que sur les prescriptions plus simples du niveau 1, accentuant ainsi la différence d'IP retrouvée entre les 2 groupes. Ce biais n'est pas retrouvé entre les niveaux 2 et 3 puisqu'aucun patient n'a été transféré.

Comme évoqué plus tôt, cette étude confirme la non reproductibilité de l'analyse pharmaceutique selon les intervenants, avec un taux d'IP différent entre chaque pharmacien. Pour limiter ce biais, les niveaux 1 et 2 ont été réalisés par 2 ou 3 pharmaciens ou internes en pharmacie, afin d'homogénéiser les interventions. Pour des

raisons organisationnelles propres à la PUI ainsi qu'au contexte de 2<sup>ème</sup> vague Covid, le niveau 3 a été réalisé dans son intégralité par l'interne en pharmacie. Les pharmaciens ont plus d'expérience et de pertinence dans leurs IP (44) et sont d'avantage connus des médecins du service, on peut donc penser que leurs IP sont mieux acceptées. Ce biais a pu en partie être à l'origine de la différence non significative retrouvée dans l'acceptation des IP du niveau 2 versus niveau 3, dans l'hypothèse selon laquelle le niveau 3 aurait pu avoir un impact positif sur le devenir des IP.

Les prescripteurs du service de MIMI intervenaient généralement sur un secteur défini (infectiologues coté Covid notamment), les prescriptions analysées dans chaque groupe étaient donc réalisées par des médecins différents. Le nombre et le type d'IP, ainsi que leur acceptation peut donc être différente selon les médecins et donc le secteur concerné. Par ailleurs, le recueil des données a été réalisé en 2 sessions : l'inclusion de patients au sein de la cohorte non Covid a été suspendue entre octobre et novembre 2020, période pendant laquelle le service accueillait uniquement des patients Covid. De manière concomitante, le mois de novembre marque le renouvellement des internes de médecine et de pharmacie dans les services, ce qui a également pu avoir un impact sur la réalisation des IP et leur acceptation.

L'impact clinique, notamment via l'échelle CLEO, n'a pas été évalué par manque de temps et disponibilité des médecins au cours de la crise sanitaire. Il serait intéressant de l'évaluer à posteriori et de comparer les résultats obtenus dans les différents groupes. Contrairement au taux et à l'acceptation des IP, on peut imaginer que l'impact clinique ne soit pas significativement différent entre les groupes, en particulier pour les non-conformités d'impact clinique élevé. Celles-ci peuvent souvent être détectés par les niveaux 1 ou 2 (par exemple : contre-indication, surdosage, interaction médicamenteuse ou oubli de traitement). Bertiolatti-Fontana et al. montraient effectivement une différence dans le nombre d'IP à impact clinique faible entre les niveaux 2 et 3 mais un même nombre d'IP à impact clinique majeur ou vital (56).

## **Conclusion**

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Romane GUILLOTTEL

**TITRE :**

INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES DANS UN SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES EN CONTEXTE COVID : EVALUATION SELON 3 NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

### **CONCLUSION :**

L'analyse pharmaceutique fait partie intégrante de l'activité de pharmacie clinique. Trois modalités d'analyse sont décrites : la revue de prescription (niveau 1), la revue des thérapeutiques (niveau 2) et le suivi pharmaceutique (niveau 3). A ce jour, peu d'études comparatives ont été menées pour évaluer l'impact de chaque niveau d'analyse. Notre travail avait donc pour objectif de comparer ces 3 niveaux d'analyse pharmaceutique et de mettre en évidence un éventuel impact du niveau 3 sur les interventions pharmaceutiques (IP). Cette étude a été menée au sein de l'Hôpital Nord-Ouest de Villefranche-sur-Saône, dans le service de médecine interne et maladies infectieuses au cours de l'épidémie Covid. Ainsi, les niveaux 1, 2 et 3 ont été comparés chez les patients non Covid et les niveaux 1 et 2 chez les patients Covid.

Au total, 302 patients ont été inclus (environ 60 dans chaque groupe), 762 prescriptions ont été analysées et 129 interventions pharmaceutiques ont été formulées. Au sein de la cohorte de patients non Covid, le taux d'IP était significativement supérieur en niveau 2 comparativement au niveau 1 (22 % versus 10 %) mais pas en niveau 3 comparativement au niveau 2 (27 % versus 22 %). L'analyse n'a en revanche pas montré de différence statistiquement significative dans l'acceptation des IP entre les 3 groupes (respectivement 73, 70 et 80 %). L'analyse de niveau 3 a toutefois permis, grâce à la conciliation médicamenteuse, de limiter de façon importante les divergences non intentionnelles. Au sein de la cohorte de patients Covid, il n'a pas été mis en évidence d'éventuel impact statistiquement significatif du niveau 2 par rapport au niveau 1 sur le taux (10 % versus 16 %) ni l'acceptation (73 % versus 62 %) des IP.

Cette étude souligne tout d'abord une acceptation importante des IP, quel que soit le niveau d'analyse, grâce notamment à une forte implication de l'équipe pharmaceutique dans les services de soins. Elle n'a cependant pas montré de différence statistiquement significative sur la formulation des IP entre les différents niveaux d'analyse pharmaceutique hormis pour les patients non Covid entre les niveaux 1 et 2. Ces résultats peuvent paraître discordants avec les

données retrouvées dans la littérature, qui mettent en évidence une corrélation positive entre le niveau d'analyse et le taux / acceptation des IP, en particulier lorsque le pharmacien est intégré au service de soins. Plusieurs raisons peuvent en partie expliquer cette différence non significative. Tout d'abord, l'équipe pharmaceutique étant déjà intégrée au service et la collaboration avec l'équipe médicale étant étroite, les médecins ont probablement eu la même tendance à accepter les IP. L'hétérogénéité des intervenants est également une notion retrouvée dans la littérature, et notamment sur l'influence de l'expérience entre pharmaciens séniors et internes dans l'analyse des prescriptions. Cela a probablement été un facteur limitant la mise en évidence d'une différence entre les groupes, notamment en analyse de niveau 3. Enfin, malgré une population d'analyse comprenant plus de 300 patients, des effectifs plus importants auraient pu aboutir à des différences statistiquement significatives.

Ce travail pourrait se poursuivre par une cotation de l'impact clinique des IP, via l'échelle CLEO par exemple. Cette analyse devra être réalisée dans un second temps, en collaboration étroite avec les prescripteurs. Le déploiement de la pharmacie clinique au sein de la population de patients Covid avec l'analyse des prescriptions en niveau 3 serait également un axe intéressant à étudier.

#### **VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 23/03/2022

#### **LE DOYEN**



**Michel SEVE**

#### **LE DIRECTEUR DE THESE :**



**Benoit FALQUET**

#### **LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :**



**Pierrick BEDOUCH**

## Bibliographie

1. DREES. Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; Etudes et résultats. Mai 2011;(761):8.
2. DREES. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé : résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; Dossier solidarité et santé. 2010;(17):18.
3. DREES. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins (ENEIS) - Description des résultats 2009 - Rapport final. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - Etudes et recherche; 2009. 206 p.
4. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale (EMIR). Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé; 2008. 3 p. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
5. CCECQA. Les événements indésirables liés aux soins extra-hospitaliers : fréquence et analyse approfondie des causes (EVISA). Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine; 2009. 81 p. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_EVISAFinal\\_17aout09.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_EVISAFinal_17aout09.pdf)
6. DGOS. Guide « Qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient : Outils pour les établissements de santé » [Internet]. Direction Générale de l'Offre de Soins; 2012. 45 p. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide\\_qualite\\_de\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicamenteuse.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf)
7. Bedouch P, Baudrant M, Detavernier M, Rey C, Brudieu É, Foroni L, et al. La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé : données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. Ann Pharm Fr. 1 janv 2009;67(1):3- 15.
8. Association Nationale Des Enseignants De Pharmacie, Limat S, Dupuis A, Fagnoni P, Demoré B, Fernandez C, et al. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5<sup>e</sup> éd. Elsevier Health Sciences; 2018. 1283 p.
9. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Pharm Hosp Clin. Mars 2019;54(1):56- 63.
10. Allenet B, Roux-Marson C, Juste M, Honoré S. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. Pharm Hosp Clin. juin 2021;56(2):119- 23.
11. SFPC. Bonnes Pratiques de Pharmacie Clinique. In: 19eme congrès de la SFPC. Strasbourg, France; 2022. 63 p.



12. LOI n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament [Internet]. 8 déc 1992. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000178408/>
13. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. 9 août 2004. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000787078/>
14. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033616692>
15. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. 21 mai 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038496476/>
16. DGOS. Instruction n° DGOS/PF2/2016-49 du 19 février 2016 relative à l'appel à projet de mise en œuvre de la pharmacie clinique en établissement de santé [Internet]. 6 p. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste\\_20160003\\_0000\\_0072.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0072.pdf)
17. Bedouch P, Bardet J-D, Chanoine S, Allenet B. Iatrogenèse médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 5<sup>e</sup> éd. Elsevier; 2018. p. 7-17.e3.
18. Rose FX, Escofier L, Conort O, Charpiat B, Renaud R, Juste M. Étude multicentrique de l'impact économique des interventions pharmaceutiques. Gest Hosp. 1 janv 2009;490:549- 54.
19. DGOS. La conciliation médicamenteuse : enquête sur son déploiement national. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015.
20. Dornan T, Lewis P, Miles J, Taylor D, Tully M. An in depth investigation into causes of prescribing errors by foundation trainees in relation to their medical education. EQUIP study. 2009. 215 p.
21. Code de la santé publique - Article R4235-48 [Internet]. CSP. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/)
22. Code de la santé publique - Article R5194 [Internet]. CSP. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006801263/2004-06-16](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006801263/2004-06-16)
23. HAS. Manuel de certification des établissements de santé pour la qualité des soins [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2021. 325 p. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/manuel\\_certification\\_es\\_qualite\\_soins.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/manuel_certification_es_qualite_soins.pdf)
24. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. Pharm Hosp Clin. déc 2012;47(4):293 - 5.
25. Mouterde A-L. Optimisation d'une démarche d'analyse pharmaceutique ciblée sur les médicaments à risque. [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard Lyon 1; 2014.

26. Jean-Bart E, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Juste M, Bedouch P, et al. Formulation et contextualisation des avis accompagnant les interventions pharmaceutiques. *Pharm Hosp Clin*. Juin 2012;47(2):127- 31.
27. Bedouch P, Allenet B, Labarere J, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, et al. Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Thérapie*. 1 sept 2005;60(5).
28. Charpiat B, Conort O, Juste M, Rose FX, Roubille R, Bedouch P, et al. Mise à disposition de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques de la Société française de pharmacie clinique : bilan à 10 ans et perspectives. *Pharm Hosp Clin*. mars 2015;50(1):125- 35.
29. Fernandes O, Gorman S, Slavik R, Semchuk W, Shalansky S, Bussièrès J-F, et al. Development of Clinical Pharmacy Key Performance Indicators for Hospital Pharmacists Using a Modified Delphi Approach. *Ann Pharmacother*. 16 mars 2015;49.
30. Morice E, Gabriel-Bordenave C, Auclair V, Juste M, Roberge C. Évaluation de la pratique d'analyse d'ordonnance dans les hôpitaux français. *Pharm Hosp Clin*. sept 2011;46(3):146- 55.
31. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Renaud 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*. 10 oct 2014;40.
32. Sylvoz N. Typologie des interventions pharmaceutiques et acceptation par les prescripteurs: à propos de l'observatoire national de la Société Française de Pharmacie Clinique. [Thèse d'exercice]. Grenoble, France : Université Joseph Fourier; 2010.
33. Leape L, Cullen D, Clapp M, Burdick E, DeMonaco H, Ives Erickson J, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA J Am Med Assoc*. 1 août 1999;282:267- 70.
34. Vo HT, Charpiat B, Chanoine S, Juste M, Roubille R, Rose F-X, et al. CLEO: a multidimensional tool to assess clinical, economic and organisational impacts of pharmacists' interventions. *Eur J Hosp Pharm*. 1 juill 2021;28(4):193- 200.
35. OMS. Projet 'High 5s': Agir pour la sécurité. World Health Organization; 2010. Disponible sur: [https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/ps\\_high5s\\_project\\_overview\\_fs\\_2010\\_fr.pdf](https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/ps_high5s_project_overview_fs_2010_fr.pdf)
36. HAS, Roudaut M, Briançon S, Thilly N, Empereur F, Gendarme S. Initiative des HIGH 5s : Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. Haute Autorité de Santé; 2015. 125 p.

37. HAS. Guide « Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé » [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2018. 57 p. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736453/fr/mettre-en-oeuvre-la-conciliation-des-traitements-medicamenteux-en-etablissement-de-sante)
38. Pérennes M, Carde A, Nicolas X, Dolz M, Bihannic R, Grimont P, et al. Conciliation médicamenteuse : une expérience innovante dans un service de médecine interne pour diminuer les erreurs d'anamnèse médicamenteuses. *Presse Médicale*. 1 mars 2012;41(3, Part 1):e77- 86.
39. SFPC. Fiche mémo « Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux » [Internet]. Société Française de Pharmacie Clinique; 2015. 18 p. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/index.php/system/files/2018-01/sfpc-memo-conciliation%20d%C3%A9c%202015.pdf>
40. SFPC. Fiche mémo « Les entretiens pharmaceutiques » [Internet]. Société Française de Pharmacie Clinique; 2019. 12 p. Disponible sur: [https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc\\_les\\_entretiens\\_pharmaceutiques.pdf](https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf)
41. OMS. Education thérapeutique du patient : programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques : recommandations d'un groupe de travail de l' OMS [Internet]. Copenhague: World Health Organization; 1998. 56 p. Report No.: EUR/ICP/QCPH 01 01 03 Rev.2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107997>
42. HAS. Éducation thérapeutique du patient définition, finalités et organisation [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2007. 8 p. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_definition\\_finalites\\_-\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf)
43. Code de la santé publique - Article L1161-2 [Internet]. CSP. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042536633](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042536633)
44. Huet E, Moch C, Rasclé P, Pivot C, Paillet C. L'analyse pharmaceutique des prescriptions est-elle reproductible ? In: HOPIPHARM. Lyon, France; 2013. p. 23.
45. Charpiat B, Macchi- Andanson M, Perquin S, Leboucher G, Brandon M-T. Mesure de la performance d'internes en pharmacie : application à l'analyse des prescriptions et au bon usage du médicament. *J Pharm Clin*. 1 oct 2003;22(4):215- 20.
46. Mandt I, Horn AM, Ekedahl A, Granas AG. Community pharmacists' prescription intervention practices exploring variations in practice in Norwegian pharmacies. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. mars 2010;6(1):6- 17.
47. Bedouch P, Calop J, Allenet B. La validation d'ordonnance. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Elsevier-Masson; 2018. p. 19- 28.

48. Boiteux-Jurain M, Bichard D, Chabanon P, Berthou J, Medjoub M, Cornette C, et al. Mise sous assurance qualité de l'analyse pharmaceutique : évaluation des pratiques. *Pharm Hosp Clin*. 1 sept 2017;52(3):260- 8.
49. Pagani M. Amélioration et standardisation des pratiques de pharmacie clinique par plusieurs approches. [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.
50. Honoré S, Allenet B. Quelles déclinaison (s) du modèle de Pharmacie clinique au long du parcours patient ? In: 18ème congrès de la SFPC; 2020; Marseille, France.
51. PCNE. PCNE statement on medication review [Internet]. Pharmaceutical Care Network Europe; 2013. Disponible sur: [https://www.pcne.org/upload/files/150\\_20160504\\_PCNE\\_MedRevtypes.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/150_20160504_PCNE_MedRevtypes.pdf)
52. APES. Recommandations sur la pratique de la pharmacie en établissement : axe soins pharmaceutiques [Internet]. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec; 2018. Disponible sur: [https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages\\_specialises/20180424\\_publications\\_pubspec\\_projet1.pdf](https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/20180424_publications_pubspec_projet1.pdf)
53. American College of Clinical Pharmacy. Standards of Practice for Clinical Pharmacists. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2014;34(8):794- 7.
54. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical Pharmacy Services and Hospital Mortality Rates. *Pharmacotherapy*. mai 1999;19(5):556- 64.
55. Cheyroux A, Adehossi A, Bernard J, Schmit B. Comparaison de deux niveaux d'analyse pharmaceutique dans un hôpital de jour gériatrique. In: HOPIPHARM. Clermont-Ferrand, France; 2016.
56. Bertoliatti-Fontana G, Bertho M, Tiret I, Chenailler C, Varin R, Doucet J. Efficacité des interventions pharmaceutiques : comparaison de deux modalités d'analyses pharmaceutiques en médecine interne. *Pharm Hosp Clin*. 2020;55(1):48- 55.
57. DHOS. Etude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins; 2009. 128 p. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/RAPPORT\\_NATIONAL\\_SECURIMED.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/RAPPORT_NATIONAL_SECURIMED.pdf)
58. Bousendorfer C. Ciblage des prescriptions dans un établissement de santé mentale : étude en conditions réelles de la pertinence de l'analyse pharmaceutique. [Thèse d'exercice]. Nancy, France : Université de Lorraine; 2019.
59. Armoiry X, CarolineLassiaz, Schwiertz V, Charpiat B. Analyse pharmaceutique des prescriptions – Comparaison avant/après l'informatisation de la prescription au sein d'un service de chirurgie. *Tech Hosp Méd-Soc Sanit*. 1 janv 2006;29- 36.

60. Georget M, Vincent S, Bezie Y, Corny J, Ben Nasr N. Développement d'un programme de formation et d'habilitation à l'analyse pharmaceutique des prescriptions : standardisation et optimisation de la prise en charge médicamenteuse. *Pharm Hosp Clin*. Sept 2019;54(3):222- 31.
61. Jarfaut A, Clauzel-Montserrat M, Vigouroux D, Kehrli P, Gaudias J, Kempf J-F, et al. Retour d'expérience sur l'évaluation des activités de pharmacie clinique développées en chirurgie. *Ann Pharm Fr*. 1 mars 2015;73(2):123- 32.
62. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 17 juin 2020. 37 p. Disponible sur:  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=866>
63. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 25 nov 2020. 71 p. Disponible sur:  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=954>
64. HCSP. Covid-19 : actualisation des recommandations thérapeutiques [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 28 janv 2021. 88 p. Disponible sur:  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980>
65. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : personnes à risque de formes sévères [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 23 juill 2020. 14 p. Disponible sur:  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=904>
66. HCSP. Covid-19 : actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 29 oct 2020. 34 p. Disponible sur:  
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>
67. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, et al. Assessment of Clinical Pharmacists' Interventions in French Hospitals: Results of a Multicenter Study. *Ann Pharmacother*. 1 juill 2008;42:1095- 103.
68. Dumont-Perlade C, Lefort I, Frimat B, Carpentier I, Biet R. Non-conformités de prescriptions et interventions pharmaceutiques dans le cadre d'une dispensation journalière individuelle nominative. *J Pharm Clin*. 12 avr 2002;21(1):56- 63.
69. Brudieu E, Grain F, Bosson J-L, Bontemps H, Guimier C, Sang B, et al. Analyse pharmaceutique dans le cadre de la prescription informatisée. *J Pharm Clin*. 18 oct 1999;18(3):227- 32.
70. Jean-Bart E, Faure R, Omrani S, Guilli T, Roubaud C, Krolak-Salmon P, et al. Place du pharmacien clinicien dans l'optimisation thérapeutique en hôpital de jour gériatrique. *Ann Pharm Fr*. 1 mai 2014;72(3):184- 93.

71. El Rais H, Aflak-Kattar M, Bleistein L. Parcours hospitaliers des patients atteints de la Covid-19 de mars 2020 à janvier 2021. Doss DRESS. Mai 2021;(79):43.
72. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1966.
73. Semenzato L, Botton J, Drouin, J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 : analyse comparative de données des deux vagues épidémiques de 2020 en France à partir d'une cohorte de 67 millions de personnes. *EPI-PHARE - GIS ANSM-CNAM*; Juill 2021. 48 p.
74. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Garrigue D, Nguyen P, Godier A, et al. Propositions du GFHT/GIHP pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19. *GFHT/GIHP*; Avr 2020. 5 p.
75. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 (RECOVERY). Vol. 384, *New England Journal of Medicine*. 2021. p. 693- 704.
76. Dujardin L, Boursier A, Fulcrand J, Heiremans J, Ferret L, Lemaire A. Le pharmacien clinicien : un membre à part entière de l'équipe de soins, au service du patient COVID. *Pharm Hosp Clin*. 23 avr 2021;









## Annexe 2 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse (Remarque)

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non conformité aux référentiels ou Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique :</i> Il existe un équivalent au livret thérapeutique.</li> <li>- <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.</li> <li>- <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.</li> </ul>
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</i></li> <li>- <i>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</i></li> <li>- <i>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</i></li> <li>- <i>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</i></li> </ul>
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Posologie infra-thérapeutique :</i> le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps).</li> <li>- <i>La durée de traitement est anormalement raccourcie</i> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)</li> </ul>
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Posologie supra-thérapeutique :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient.</li> <li>. Il existe une accumulation du médicament.</li> </ul> </li> <li>- <i>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance</i> ( Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).</li> </ul>
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</i></li> <li>- <i>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</i> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours).</li> <li>- <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®).</li> </ul>
1.6	Interaction	<p><i>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament</i> et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <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.</li> <li>- <i>Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.</i> (préciser les références bibliographiques).</li> </ul>
1.7	Effet indésirable	<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	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</i></li> <li>- <i>La méthode d'administration n'est pas adéquate</i> (reconstitution, dilution, manipulation, durée).</li> <li>- <i>Mauvais choix de galénique.</i></li> <li>- <i>Libellé incomplet</i> (absence de dosage...)</li> <li>- <i>Plan de prise non optimal</i> (répartition horaire et moment).</li> </ul>
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables :</i> risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion.</li> <li>- <i>Problème d'observance.</i></li> </ul>
1.10	Monitoring à suivre	<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 : Description des interventions pharmaceutiques (Optimisation)

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

#### Annexe 4 : Liste des médicaments à risque

Médicaments à risque	
Médicament	Classe ATC
ELIQUIS	B01AF01
PRADAXA	B01AE
XARELTO	B01AF02
Colchicine	M04AC01
Isoniazide	J04AC01
Rifampicine	J04AB02
Carbamazépine	N03AF01
Phénobarbital	N03AA02
Phénitoïne	N03AB02
Macrolides	J01FA
Fluconazole	J02AC01
Isavuconazole	J02AC05
Itraconazole	J02AC02
Posaconazole	J02AC04
Voriconazole	J02AC03
AMBISOME	J02AA01
CANCIDAS	J02AX04
CEREZYME	A16AB02
DIFICLIR	A07AA12
ENTYVIO	L04AA33
Isavuconazole	J02AC05
Itraconazole	J02AC02
Posaconazole	J02AC04
Voriconazole	J02AC03
Macrolides	J01FA
OCTAGAM	J06BA02
REMICADE	L04AB02
ROACTEMRA	L04AC07
STELARA	L04AC05
TYGACIL	J01AA12
TYSABRI	L04AA23
Vancomycine	J01XA01
VPRIV	A16AB10
HYDREA	L01XX05
Méthotrexate	L04AX03
IMNOVID	L04AX06
REVLIMID	L04AX04
XTANDI	L02BB04
Autres antinéoplasiques	L01

## Annexe 5 : Guide pharmacien

### GUIDE PHARMACIEN

#### Interventions pharmaceutiques en médecine interne et maladies infectieuses

#### Comparaison des niveaux 1, 2 et 3 d'analyse pharmaceutique

---

##### 1. Analyse pharmaceutique

Le secteur 1 est validé en niveau 1 d'analyse pharmaceutique (revue de prescription), c'est-à-dire à partir de la prescription Cristalnet uniquement. Le secteur 2 est validé en niveau 2 d'analyse pharmaceutique (revue des thérapeutiques), c'est-à-dire à partir de la prescription Cristalnet, du Dossier Patient Informatique (DPI) et des données biologiques. Enfin, le secteur 3 est validé en niveau 3 d'analyse pharmaceutique (suivi pharmaceutique). Le pharmacien ou interne est présent dans l'unité de soins et analyse la prescription à partir des éléments précédemment cités, ainsi que des informations recueillies lors du tour médical et de la conciliation médicamenteuse d'entrée.

Chaque secteur doit être validé au minimum une fois par jour par les pharmaciens renseignés sur le planning.

*Remarque :* La validation des médicaments à risque, médicaments CBU et chimiothérapies orales ne devra plus tenir compte des prescriptions de MIMI pendant la durée de l'étude.

##### 2. Remplissage de la grille

###### 2.1. Niveaux 1, 2 et 3

---

La grille se présente sous forme d'un tableau Excel différent pour chaque niveau d'analyse. Pour chaque analyse pharmaceutique, une ligne du tableau est remplie. Cette grille rassemble les éléments suivants, tous niveaux confondus :

- Nom du patient : \_\_\_\_\_ (nom)
- Prénom du patient : \_\_\_\_\_ (prénom)
- Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_

- Age du patient : \_\_ (ans). L'âge renseigné est l'âge du patient au moment de l'analyse
- Sexe du patient : 1. Masculin, 2. Féminin
- IEP : \_\_\_\_\_ (numéro de séjour)
- Date d'entrée dans le service : \_\_/\_\_/\_\_
- Durée de séjour (ne pas remplir, recueilli par le DIM)
- Initiales pharmacien : \_\_ (initiales du pharmacien ayant réalisé l'analyse)
- Numéro d'analyse : \_\_\_\_\_ (nombre). Remplir 1 lors de la première analyse pharmaceutique, puis 2, 3 etc. lors des suivantes.
- Date de l'analyse pharmaceutique : \_\_/\_\_/\_\_
- Nombre de lignes de traitement : \_\_\_\_ (nombre de lignes). Un médicament correspond à une ligne de traitement. Les lignes grisées (arrêtées) ne sont pas comptabilisées. Chaque médicament dans un protocole compte comme une ligne (par exemple, PSE morphine et bolus = 2 lignes). Les lignes comprenant l'association de plusieurs dosages de médicaments sont comptées comme une ligne (par exemple, morphine 70mg 2/jour soit 10mg de SKENAN LP 10 + 60mg de SKENAN 60mg = 1 ligne).
- Réalisation d'une IP : 1. Oui, 2. Non
- Numéro de l'IP : 1. 1<sup>ère</sup> IP de l'ordonnance, 2. 2<sup>ème</sup> IP, 3. 3<sup>ème</sup> IP, 4. 4<sup>ème</sup> IP
- Médicament concerné 1 : \_\_\_\_\_ (nom du médicament). Si l'IP ne concerne pas un médicament (par exemple, anomalie du bilan biologique), remplir « NA ».
- Médicament concerné 2 : \_\_\_\_\_ (nom du médicament). Si un seul médicament concerné par l'IP, remplir « NA ».
- Remarque (SFPC) : \_\_\_\_ (code SFPC). Par exemple, 4.1 (Posologie supra-thérapeutique)
- Optimisation (SFPC) : \_\_\_\_ (code SFPC). Par exemple, 7 (Adaptation posologique)
- Nature de l'IP : « \_\_\_\_\_ », copier l'IP faite
- Mode de transmission : 1. Logiciel, 2. Orale, 3. Autre (préciser)
- Acceptation : 1. Oui, 2. Non, 3. Non renseigné (par exemple, patient sorti ou transféré, intervention non prise en compte).
- Source de l'IP : 1. Prescription, 2. Biologie, 3. DPI, 4. Conciliation, 5. Tour médical, 6. Autre (préciser)
- Commentaires

## 2.2. Niveau 1

---

Pour le niveau 1, deux items supplémentaires sont à remplir :

- Statut COVID : 1. COVID +, 2. COVID - (selon numéro de chambre). Noter dans « Commentaires » numéro de chambre et / ou informations supplémentaires (par exemple, LOVENOX 6000, O2, etc.).
- Présence d'un médicament à risque : 1. Oui (préciser), 2. Non. Selon liste préétablie (médicaments à risque, médicaments CBU, chimiothérapies orales, etc.)

## 2.3. Niveau 2

---

Pour le niveau 2, deux items supplémentaires sont à remplir :

- Statut COVID : 1. COVID +, 2. COVID - (selon DPI et numéro de chambre).
- Clairance de la créatinine : \_\_\_\_ mL/min. Calculer la clairance de la créatinine corrigée à la surface corporelle si surface corporelle < 1,5 m<sup>2</sup> ou > 2 m<sup>2</sup>.

## 2.4. Niveau 3

---

Pour le niveau 3, 6 items supplémentaires sont à remplir :

- Clairance de la créatinine : \_\_\_\_ mL/min. Calculer la clairance de la créatinine corrigée à la surface corporelle si surface corporelle < 1,5 m<sup>2</sup> ou > 2 m<sup>2</sup>.
- Provenance du patient : 1. Domicile, 2. EHPAD, 3. Urgences, 4. Réa / USC, 5. Chirurgie, 6. Service de médecine, 7. SSR, 8. Autre (préciser)
- Conciliation médicamenteuse d'entrée : 1. Oui, 2. Non. 3. Non concerné (2ème validation et plus).
- Sources utilisées pour la conciliation médicamenteuse : 1. DPI, 2. Officine, 3. Médecin traitant, 4. Patient, 5. Famille, 6. IDE à domicile, 7. EHPAD, 8. Autre (préciser). A remplir pour la première validation pharmaceutique du séjour seulement.
- Nombre de divergences non intentionnelles : \_\_ (nombre). A remplir pour la première validation pharmaceutique du séjour seulement.
- Autre : 1. Education thérapeutique, 2. Bilan médicamenteux de sortie, 3. Pharmacovigilance, 4. Autre (préciser). Si aucun, remplir « NA »





# **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(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.**

**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 ».**



INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES DANS UN SERVICE DE MEDECINE  
INTERNE ET MALADIES INFECTIEUSES EN CONTEXTE COVID :  
EVALUATION SELON 3 NIVEAUX D'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

**RÉSUMÉ :**

L'analyse pharmaceutique fait partie intégrante de l'activité de pharmacie clinique. Trois modalités d'analyse sont décrites : la revue de prescription (niveau 1), la revue des thérapeutiques (niveau 2) et le suivi pharmaceutique (niveau 3). Peu d'études comparatives ont été menées pour évaluer l'impact de chaque niveau. L'objectif de cette étude est de comparer ces 3 niveaux d'analyse pharmaceutique et de mettre en évidence un éventuel impact du niveau 3 sur les interventions pharmaceutiques (IP). Elle a été menée à l'Hôpital Nord-Ouest Villefranche-sur-Saône, dans le service de médecine interne et maladies infectieuses au cours de l'épidémie Covid. Les niveaux 1, 2 et 3 ont été comparés chez les patients non Covid et les niveaux 1 et 2 chez les patients Covid.

Au total, 302 patients ont été inclus (environ 60 par groupe), 762 prescriptions analysées et 129 interventions pharmaceutiques formulées. Au sein de la cohorte non Covid, le taux d'IP était significativement supérieur en niveau 2 comparativement au niveau 1 (22% vs 10%) mais pas en niveau 3 par rapport au niveau 2 (27% vs 22%). Il n'a pas été montré de différence dans l'acceptation des IP entre les 3 groupes (73, 70, 80%). L'analyse de niveau 3 a permis, grâce à la conciliation médicamenteuse, de limiter de façon importante les divergences non intentionnelles. Dans la cohorte Covid, il n'a pas été mis en évidence d'impact statistiquement significatif du niveau 2 par rapport au niveau 1 sur le taux (10% versus 16%) ni l'acceptation (73% versus 62%) des IP.

Cette étude souligne une acceptation importante des IP, quel que soit le niveau d'analyse, grâce notamment à une forte implication de l'équipe pharmaceutique dans les services de soins. Elle n'a pas montré de différence statistiquement significative sur la formulation des IP entre les différents niveaux hormis pour les patients non Covid entre les niveaux 1 et 2. Ces résultats paraissent discordants avec la littérature, qui met en évidence une corrélation positive entre niveau d'analyse et taux/acceptation des IP, en particulier quand le pharmacien est intégré au service. Plusieurs raisons peuvent en partie expliquer ce résultat. L'équipe pharmaceutique étant déjà intégrée au service et la collaboration étant étroite avec l'équipe médicale, les médecins ont probablement eu la même tendance à accepter les IP. L'hétérogénéité dans l'analyse pharmaceutique est également une notion retrouvée dans la littérature avec une influence de l'expérience entre pharmaciens séniors et internes. Cela a probablement été un facteur limitant la mise en évidence d'une différence entre les groupes, notamment en analyse de niveau 3. Enfin, malgré une population d'analyse de plus de 300 patients, des effectifs plus importants auraient pu aboutir à des différences statistiquement significatives.

Ce travail pourrait se poursuivre par une cotation de l'impact clinique des IP, via l'échelle CLEO par exemple. Cette analyse devra être réalisée dans un second temps, en collaboration étroite avec les prescripteurs. Le déploiement de la pharmacie clinique au sein de la population de patients Covid avec l'analyse des prescriptions en niveau 3 serait également un axe intéressant à étudier.

**MOTS CLÉS :** intervention pharmaceutique, analyse pharmaceutique, conciliation médicamenteuse, pharmacie clinique, Covid

**FILIÈRE :** Pharmacie Hospitalière – Pratique et Recherche