



HAL
open science

Bon usage des inhalateurs intégré au plan pharmaceutique personnalisé en service de pneumologie

Maxime Roux

► **To cite this version:**

Maxime Roux. Bon usage des inhalateurs intégré au plan pharmaceutique personnalisé en service de pneumologie. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03676010

HAL Id: dumas-03676010

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03676010v1>

Submitted on 23 May 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenue le 22 avril 2022

Par M. Maxime Roux

Né le 27 octobre 1994 à Cannes

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre
2019

----oOo----

THÈSE ARTICLE :

**BON USAGE DES INHALATEURS INTÉGRÉ AU PLAN
PHARMACEUTIQUE PERSONNALISÉ EN SERVICE DE
PNEUMOLOGIE**

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Stéphane Honoré

Membres : Docteur Benjamin Bertrand (*directeur de these*)

Docteur Marie-Christine Dumon

Docteur Florian Slimano

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs : Mme Chloé SIMON
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, Monsieur **Stéphane Honoré**

Pour l'honneur et le plaisir que vous me faites de présider mon jury de thèse, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

A mon directeur de thèse, Monsieur **Benjamin Bertrand**

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse. Merci pour tes conseils, ta bienveillance, ta disponibilité et ta confiance. C'était un réel plaisir d'avoir pu travailler avec toi et j'espère t'avoir rendu fier du résultat.

A Madame **Marie-Christine Dumon**,

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein du service de pneumologie et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci pour votre disponibilité et votre soutien, malgré une activité très intense par ailleurs.

A Monsieur **Florian Slimano**,

Je vous remercie de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre regard critique, vos conseils et encouragements lors de l'initiation de ce projet.

Au service de pharmacie du Centre Hospitalier de Grasse,

A **Nicolas Wereszczynski**, merci de m'avoir si bien accueilli (une seconde fois) au sein du service.

A **Pierre-Yves Grosse**, je ne vous remercierai jamais assez pour votre aide immense tout au long du semestre. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité malgré vos nombreux projets. Merci pour votre soutien, vos conseils et votre intérêt pour ce travail et toujours dans la bonne humeur.

A la team midi, Amandine, Cyrille, Pascal, Seckou, merci d'avoir supporté de parler thèse et démarches canadiennes pendant 6 mois autour de (bons) repas copieux !

Et à l'ensemble des pharmaciens, préparateurs et magasiniers, toujours de bonne humeur et de bonne volonté.

Au service de pneumologie du Centre Hospitalier de Grasse,

Merci à toute l'équipe : pneumologues (et future pneumologue), infirmiers, aides-soignantes, administratifs pour votre accueil, votre disponibilité et votre bonne humeur.

A toute ma famille,

Mes parents, merci pour tout. Vous avez toujours été un soutien énorme. Je n'en serai jamais arrivé là sans vous et particulièrement ces 6 derniers mois où vous m'avez bien chouchouté pour la réalisation de ce travail.

Ma grand-mère, merci d'être là. Toujours bienveillante, à l'écoute et à faire passer le bonheur des autres avant le tien, la bonté incarnée !

Ma sœur, mes cousins, oncles, tantes, merci pour votre soutien. Plus qu'une famille... !

A Aurélie, pour ces belles années d'internat passées ensemble. Merci pour ton aide sur ce travail et dans tous les autres domaines. On a déjà beaucoup d'excellents souvenirs ensemble mais j'ai déjà hâte des prochains, à commencer par cette belle expérience canadienne.

A mes amis,

Les membres du 8-6 gang élargi, le Flow, Alex et Paulo, Squelette, Saucisse, Mat, Loupetout, désolé pour mon absence lors des quelques dernières réunions.

A Kalil et Pradal (même là, ton prénom je n'y arrive pas !), pour tous les bons souvenirs marseillais passés ensemble.

Et à Paupau bien évidemment, famille ou ami ? Je ne sais où te placer... Merci pour tout, ça fait plus de 20 ans que tu es un soutien exceptionnel.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents stades de la BPCO

Tableau 2 : Objectifs des indicateurs de la Med'Rec

Tableau 3 : Données des établissements français sur les erreurs médicamenteuses et divergences non documentées intentionnelles

Tableau 4 : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux français

Tableau 5 : Avantages et inconvénients des différents types d'inhalateurs

Tableau 6 : Pourcentage de patients n'ayant pas réalisé chaque élément de la checklist

Tableau 7 : Répartition du nombre d'erreurs en fonction du dispositif

Tableau 8 : Nombre de patients dont la manipulation est incorrecte

Tableau 9 : Pourcentage de patients dont la manipulation est incorrecte en fonction des études scientifiques

Tableau 10 : Erreurs les plus courantes en fonction du dispositif

Tableau 11 : Évolution des principaux indicateurs entre l'évaluation initiale et après participation au programme d'éducation thérapeutique

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Étapes diagnostic de l'asthme

Figure 2 : Arbre décisionnel sur la prise en charge de la BPCO

Figure 3 : Arbre décisionnel prise en charge de l'asthme

Figure 4 : Cibles des médicaments utilisés dans les maladies respiratoires chroniques obstructives

Figure 5 : Structure chimique commune des β -agonistes

Figure 6 : Structure chimique du bromure d'ipratropium

Figure 7 : Structure chimique du bromure de tiotropium

Figure 8 : Pourcentage de patients ayant bénéficié d'une conciliation médicamenteuse dans les établissements français

Figure 9 : Les leviers du CAQES

Figure 10 : Le modèle de pharmacie clinique de la SFPC

Figure 11 : Taille des particules et diffusion bronchique

Figure 12 : Schéma d'un aérosol doseur pressurisé

Figure 13 : Schéma d'un inhalateur de brumisat

Figure 14 : Références actuelles d'inhalateurs disponibles

Figure 15 : Bon usage des inhalateurs de poudre multidose

Figure 16 : Bon usage des inhalateurs de poudre en gélule

Figure 17 : Bon usage des aérosols doseurs pressurisés

Figure 18 : Bon usage des inhalateurs de brumisat

LISTE DES ABREVIATIONS

BPCO – Bronchopneumopathie chronique obstructive

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

CVF – Capacité vitale forcée

VEMS – Volume expiratoire maximal par seconde

TVO – Trouble ventilatoire obstructif

CSI – Corticostéroïde inhalé

DEP – Débit expiratoire de pointe

SPLF – Société de pneumologie de langue française

AMM – Autorisation de mise sur le marché

SAU – Service d'accueil des urgences

GDP – Guanosine diphosphate

GTP – Guanosine triphosphate

AMP – Adénosine monophosphate

PKA – Protéine kinase A

DAG – Diacylglycérol

IP3 – Inositol-triphosphate 3

IL - Interleukine

HAS – Haute autorité de santé

ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament

CRPV – Centre régional de pharmacovigilance

EIG – Événement indésirable grave

OMS – Organisation mondiale de la santé

EM – Erreur médicamenteuse

DNDI – Divergence non documenté intentionnelle

CME – Commission médicale d'établissement

CAQES – Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

ARS – Agence régionale de santé

SFPC – Société française de pharmacie clinique

ORL – Oto-rhino-laryngée

PRADO – Programme d'aide de retour à domicile

ATU – Autorisation temporaire d'utilisation

Table des matières

Introduction générale	17
Partie I : Les maladies respiratoires chroniques obstructives	17
1. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique.....	17
1.1. La bronchopneumopathie chronique obstructive	17
1.1.1. Épidémiologie.....	17
1.1.2. Physiopathologie.....	18
1.1.3. Diagnostic	18
1.2. Asthme	20
1.2.1. Épidémiologie.....	20
1.2.2. Physiopathologie.....	20
1.2.3. Diagnostic	21
1.3. Prise en charge globale des patients atteints de BPCO	22
1.3.1. Prévention des complications	22
1.3.1.1. Prévention des risques d'aggravation chronique	22
1.3.1.2. Prévention des exacerbations liées aux surinfections	22
1.3.2. Prise en charge médicamenteuse	22
1.3.2.1. Prise en charge des exacerbations	22
1.3.2.2. Prise en charge par des traitements de fond	23
1.4. Prise en charge des patients atteints d'asthme	24
1.4.1. Éviction des facteurs favorisants	24
1.4.2. Prise en charge médicamenteuse	24
1.4.2.1. Prise en charge des exacerbations	24
1.4.2.2. Prise en charge par des traitements de fond	26
1.5. Pharmacologie	27
1.5.1. Les médicaments de la voie inhalée.....	28
1.5.1.1. Bronchodilatateurs inhalés	28
1.5.1.1.1. Les β_2 -agonistes.....	28
1.5.1.1.2. Les anticholinergiques.....	29
1.5.1.2. Corticoïdes	31
1.5.2. Les médicaments systémiques	32
1.5.2.1. Les antileucotriènes.....	32
1.5.2.2. La théophylline.....	32
1.5.2.3. Les anticorps monoclonaux.....	33
2. Problématiques générales liées à la prise en charge médicamenteuse	33
2.1. Iatrogénie médicamenteuse	33
2.1.1. Définition.....	33
2.1.2. Épidémiologie.....	34
2.1.2.1. Étude EMIR [19].....	34
2.1.2.2. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) [20]	35
2.1.2.3. Études réalisées à l'étranger	36
2.2. Politique d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse	36
2.2.1. Les différentes initiatives internationales	36
2.2.1.1. Le protocole Med'Rec du projet High 5'S de l'Organisation Mondiale de la Santé [23].....	36
2.2.1.2. EUNetPaS (European Network for Patients Safety)	39
2.2.2. Le contexte réglementaire en France	40
2.2.2.1. Décret n°2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé	40
2.2.2.2. L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé	40
2.2.2.3. Le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) : Arrêté du 27 avril 2017	41
2.2.2.4. La certification de la Haute Autorité de Santé version septembre 2021.....	42
2.2.2.5. Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur.....	43

2.2.3.	Le développement de la pharmacie clinique.....	43
2.2.3.1.	Définition de la pharmacie clinique	43
2.2.3.2.	La dispensation.....	44
2.2.3.3.	Le bilan de médication	44
2.2.3.4.	Le plan pharmaceutique personnalisé	45
3.	Problématiques particulières liées à la prise en charge des maladies respiratoires	
	obstructives	46
3.1.	Préparation liquide pour nébulisation	47
3.2.	Les types de dispositifs d'inhalations	47
3.3.	Données actuelles sur le bon usage des inhalateurs.....	55
3.3.1.	Étude observationnelle sur l'utilisation des inhalateurs [38]	55
3.3.2.	Étude multicentrique observationnelle sur l'utilisation des inhalateurs en Italie [39]	57
3.3.3.	Meta analyse sur la mauvaise utilisation des inhalateurs de poudres sèches [40].....	57
3.3.4.	Enquête patients (2019) de Santé respiratoire France [41].	59
3.4.	Programmes d'aide aux patients atteints de BPCO	60
3.4.1.	Le programme de retour à domicile (PRADO) de la sécurité sociale	60
3.4.2.	Programme d'éducation thérapeutique	61
	<i>PARTIE II : Résultats</i>	63
	<i>PARTIE III : Discussion</i>	80

Introduction générale

Il existe de nombreuses affections touchant les poumons : les maladies vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire), thromboemboliques (embolie pulmonaire), les maladies respiratoires chroniques obstructives (bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme), génétique (mucoviscidose), cancérologique, infectieuses d'origine virale ou bactérienne. Parmi celles-ci, les maladies respiratoires chroniques obstructives constituent un enjeu de santé publique par leur fréquence, gravité ainsi que leur incidence économique. Selon le plan BPCO 2005-2010 du ministère de la santé, la BPCO serait à l'origine d'environ 3,5 milliards d'euros par an soit 3,5% des dépenses de santé environ, ce qui représente 4000 euros par an et par patient. Les maladies respiratoires chroniques obstructives constituent un motif d'hospitalisation et de ré-hospitalisation fréquent et nécessitent une prise en charge thérapeutique au long cours. La particularité du traitement de ces maladies est l'utilisation de façon précoce de traitements médicamenteux inhalés : les molécules actives sont apportées aux bronches par l'intermédiaire de dispositifs médicaux spécifiques. De nombreux travaux scientifiques alertent sur la mauvaise utilisation de ces dispositifs par les patients, pouvant être la cause de ré-hospitalisations et de mauvais contrôle de ces maladies. Le bon usage de ces inhalateurs est un critère indispensable à l'optimisation de la qualité de prise en charge médicamenteuse et constitue un enjeu majeur de santé publique.

Partie I : Les maladies respiratoires chroniques obstructives

1. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique

1.1. La bronchopneumopathie chronique obstructive

1.1.1. Épidémiologie

Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) concerne 3,5 millions de personnes soit 7,5% de la population en France et 17.000 décès en 2017[1]. La même année, on dénombre 110 000 à 170 000 séjours d'hospitalisation en lien avec une BPCO en France. Environ 90% des cas de BPCO sont attribuables au tabac [2]. Le diagnostic, basé sur les mesures des débits ventilatoires, concerne les pneumologues. De plus, les symptômes respiratoires assez banals ne sont généralement pas des motifs de consultation. Ces éléments font que la BPCO est une pathologie fortement sous diagnostiquée. Avec le développement du tabagisme féminin, l'incidence est désormais quasiment identique chez les hommes et les femmes. L'âge moyen

de diagnostic est de 45 ans. D'après l'organisation mondiale de la santé, la BPCO pourrait être en 2030 la quatrième cause de mortalité dans le monde [3].

1.1.2. Physiopathologie

La BPCO est une maladie inflammatoire chronique, lentement progressive, non réversible touchant l'ensemble des voies aériennes. Elle est induite par un toxique inhalé, dans 90% des cas le tabac. Le risque de développer une BPCO est directement corrélé à la quantité de cigarettes fumées. Le diagnostic de la BPCO se fait principalement chez les personnes âgées de plus de 45 ans exposées au tabac depuis de nombreuses années. Il s'agit d'un critère qui la distingue de l'asthme dont le diagnostic concerne habituellement les sujets jeunes. La BPCO est la résultante de plusieurs mécanismes au niveau pulmonaire :

- La réaction inflammatoire induite par l'agent toxique inhalé avec la mobilisation des cellules et cytokines pro-inflammatoires.
- Les protéases sécrétées par les polynucléaires neutrophiles mobilisés activant la sécrétion bronchique et entraînant la destruction du parenchyme pulmonaire.
- La contraction des muscles bronchiques lisses diminuant le calibre des bronches.

Ces mécanismes entraînent une diminution du débit ventilatoire par obstruction, une perte de l'élasticité et un rétrécissement des voies respiratoires.

Les symptômes classiques sont [4]:

- Bronchite chronique : Toux, expectorations. Ces symptômes ont lieu de façon plus intense au réveil, lorsque les sécrétions se sont accumulées durant la nuit et lorsque le réflexe de toux est diminué.
- Dyspnée lors d'efforts de moins en moins intenses.
- Épisodes d'exacerbations : Il s'agit d'une aggravation de la symptomatologie au-delà des variations quotidiennes conduisant à une modification du traitement pendant plus de 24 heures. Une exacerbation peut atteindre le stade d'insuffisance respiratoire aiguë qui constitue une urgence médicale [5].

L'évolution progressive de la BPCO se fait vers une insuffisance respiratoire chronique qui correspond au stade terminal de toute pathologie respiratoire chronique [6]. Elle nécessite une oxygénothérapie de longue durée et une utilisation maximale des thérapies inhalées.

1.1.3. Diagnostic

Le diagnostic de BPCO doit être évoqué devant tout symptôme respiratoire associé à au moins un facteur de risque (dépistage du tabac, facteurs de risque environnementaux ou professionnel). La BPCO se diagnostique par un examen d'exploration fonctionnelle

respiratoire : la spirométrie avec test de réversibilité. Cet examen va mesurer les débits et volumes pulmonaires du patient. Il va permettre de déterminer la capacité vitale forcée (CVF) qui correspond au volume maximal d'air expiré après avoir inspiré le plus profondément possible et le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) correspondant au volume maximal expiré lors de la première seconde de l'expiration. L'analyse du rapport de Tiffeneau VEMS/CVF va permettre de poser le diagnostic ainsi que d'en fixer le stade à partir des valeurs limites normales liées à l'âge. L'administration d'un bronchodilatateur par voie inhalée (test de réversibilité) permet de distinguer si le trouble ventilatoire est réversible ou non : il consiste à effectuer la spirométrie avant et 15 minutes après l'administration et comparer les valeurs obtenues. Un rapport VEMS/CVF inférieur à 70% après administration de bronchodilatateur pose le diagnostic de BPCO [7].

Stade	Caractéristiques
0 : A risque	Symptômes chroniques : toux, expectoration VEMS/CV* \geq 70 %
I : BPCO peu sévère	VEMS/CV < 70 % VEMS \geq 80 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration)
II : BPCO moyennement sévère	VEMS/CV < 70 % 30 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite IIA : 50 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite IIB : 30 % \leq VEMS < 50 % de la valeur prédite avec ou sans symptômes chroniques (toux, expectoration, dyspnée)
III : BPCO sévère	VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite en présence d'insuffisance respiratoire chronique ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg [8 kPa]) ou de signes cliniques satellites d'une hypertension artérielle pulmonaire

Tableau 1 : Les différents stades de la BPCO

Source : Programme d'actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) – Ministère de la Santé et des solidarités.

Les différents stades de BPCO dont les valeurs sont retranscrites ci-dessus permettent d'évaluer la gravité de la maladie et d'adapter la prise en charge médicamenteuse.

1.2. Asthme

1.2.1. Épidémiologie

L'asthme touche plus de 4 millions de personnes en France et se manifeste principalement durant l'enfance [8]. L'asthme est une maladie inflammatoire chronique fréquente, invalidante et parfois très grave, touchant environ 7 % de la population française à l'âge adulte. Une enquête nationale est effectuée depuis 2012 tous les deux ans en milieu scolaire. La prévalence est de 10 à 16% en fonction des classes scolaires étudiées. L'asthme sévère concerne environ 60 000 hospitalisations et 900 décès par an.

1.2.2. Physiopathologie

L'asthme est la résultante de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux. Lorsqu'elles sont exposées à des allergènes, les voies aériennes s'enflamment, les bronches se contractent : c'est la crise d'asthme [9]. Le facteur déclenchant de l'asthme est différent de celui déclenchant la BPCO : il s'agit d'un allergène provoquant la mobilisation des polynucléaires éosinophiles pour l'asthme. Les symptômes et obstructions des voies aériennes varient au cours du temps : Ils peuvent être présent ou absent et se manifester avec une intensité variable. L'asthme peut évoluer par poussées qu'on appelle « exacerbations ». La respiration est le plus souvent normale entre 2 crises. La bronchoconstriction est partiellement ou complètement réversible spontanément ou par traitement médicamenteux. On distingue 3 formes cliniques :

- La crise d'asthme simple

Il s'agit de symptômes (dyspnée, toux, oppression thoracique, sifflements) de courte durée, souvent nocturnes et réversibles par traitement médicamenteux ou spontanément.

- L'exacerbation d'asthme

Elle se caractérise par une crise qui dure plusieurs jours malgré l'utilisation de bronchodilatateurs. La survenue peut provenir de l'arrêt du traitement, d'une infection virale, d'une exposition massive à un allergène. Dans 30% des cas, aucune cause d'exacerbation ne peut être identifiée.

- L'asthme aigu grave

L'asthme aigu grave est une crise intense et inhabituelle, déclenchée suite à l'exposition à une forte concentration de facteurs allergènes ou irritants. Il peut avoir un début brutal ou faire suite à l'évolution défavorable d'une exacerbation. C'est une urgence vitale : le patient a une grande difficulté à respirer, associée à une confusion ou une perte de connaissance.

L'asthme ne se guérit pas, mais il peut exister des phases de rémissions plus ou moins longues, parfois de plusieurs années.

1.2.3. Diagnostic

L'association de symptômes évocateurs et d'une obstruction variable des voies aériennes pose le diagnostic d'asthme [10]. Les symptômes évocateurs correspondent à une toux, une dyspnée, une respiration sifflante, variables dans le temps et en intensité et souvent provoqués par un allergène ou par l'effort. L'obstruction des voies aériennes se mesure par spirométrie. Elle permet d'évaluer les volumes respiratoires :

- Le volume courant correspondant au volume mobilisé pendant une respiration calme.
- Le volume de réserve inspiratoire correspondant au volume obtenu lors d'une inspiration forcée.
- Le volume de réserve expiratoire correspondant au volume obtenu lors d'une expiration forcée.

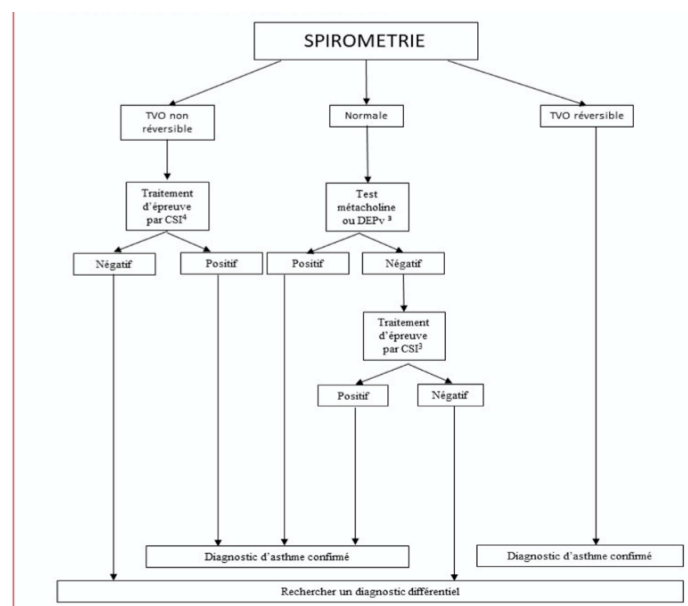


Figure 1 : Étapes diagnostic de l'asthme.

(TVO = Trouble ventilatoire obstructif CSI = Corticostéroïde inhalé DEP = Débit expiratoire de pointe)

Source : SPLF Mise à jour des recommandations de prise en charge de l'asthme

La mesure s'effectue sans l'administration de bronchodilatateur une première fois pour mettre en évidence un trouble ventilatoire obstructif. Le test de réversibilité permet ensuite de poser le diagnostic d'asthme : le principe est d'effectuer une seconde fois la mesure après inhalation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action. La diminution du trouble ventilatoire obstructif est en faveur du diagnostic d'asthme. En cas d'absence de réponse aux bronchodilatateurs, un test de bronchoconstriction (ou test à la méthacholine) peut être réalisé : il s'agit d'un test de provocation visant à administrer des doses croissantes d'une

substance qui provoque la contraction des muscles lisses bronchiques. Le sujet asthmatique aura une réactivité bronchique plus importante que l'individu sain vis-à-vis de la méthacholine. Le test est positif si la réduction du calibre des bronches est supérieure à 20% de la valeur initiale évalué par spirométrie [11]. En cas de doutes persistants avec une symptomatologie et des mesures d'épreuves fonctionnelles respiratoires qui ne concordent pas, il est recommandé d'effectuer un traitement d'épreuve par corticoïde inhalé avec évaluation objective de son efficacité. Il s'agit d'administrer de façon régulière de faibles doses de corticoïdes inhalés pendant 4 à 6 semaines et d'évaluer son efficacité sur le contrôle de l'asthme.

1.3. Prise en charge globale des patients atteints de BPCO

1.3.1. Prévention des complications

1.3.1.1. Prévention des risques d'aggravation chronique

Avant tout traitement pharmacologique, le sevrage tabagique ou l'arrêt de l'exposition au polluant et une bonne hygiène alimentaire sont des éléments indispensables à la limitation du stade de la BPCO. Le maintien d'une activité physique régulière est important afin de limiter les éventuelles comorbidités associées (surpoids, obésité, sédentarité) et le risque d'aggravation.

1.3.1.2. Prévention des exacerbations liées aux surinfections

La vaccination anti grippale et anti pneumococcique permet d'éviter les surinfections et ainsi les décompensations respiratoires.

1.3.2. Prise en charge médicamenteuse

Il existe deux types de traitements complémentaires dans la prise en charge de la BPCO : les traitements chroniques qui visent le contrôle de la BPCO et permettent de limiter la fréquence des exacerbations et les traitements ponctuels à prendre en cas d'exacerbation. Le mécanisme d'action des différentes molécules citées sera détaillé dans le chapitre suivant.

1.3.2.1. Prise en charge des exacerbations

Le traitement de la cause est primordial. Dans un tiers des cas, celle-ci n'est pas identifiée. Une grande partie des exacerbations est liée à une infection virale ou bactérienne. Les antibiotiques à utiliser varient en fonction des facteurs de risques associés. Une réévaluation de l'antibiothérapie est indispensable à 48h de traitement en cas d'absence d'amélioration.

L'utilisation de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (anticholinergique et β_2 -agonistes) est recommandée. En cas d'exacerbation sévère, l'administration de bronchodilatateurs doit se faire par nébulisation.

1.3.2.2. Prise en charge par des traitements de fond

Le traitement de fond médicamenteux repose sur l'administration de bronchodilatateurs inhalés : d'abord de courte durée d'action au moment des crises puis de longue durée d'action au long cours en monothérapie puis en association en cas d'échec [12].

Un bronchodilatateur de longue durée d'action sera instauré en cas de dyspnée malgré une utilisation pluri quotidienne du bronchodilatateur de courte durée d'action (anticholinergiques et β_2 -agonistes).

En première intention, il est recommandé de privilégier les antagonistes muscariniques (anticholinergiques) de longue durée d'action qui offrent un bénéfice fonctionnel et en qualité de vie similaires aux β_2 agonistes de longue durée d'action mais un meilleur effet préventif sur les exacerbations [13].

Les corticoïdes inhalés en monothérapie ne sont pas indiqués dans la BPCO.

Une association de 2 bronchodilatateurs de longue durée d'action ou d'un bronchodilatateur de longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé peut être instaurée en deuxième intention après vérification de la technique d'inhalation.

Une trithérapie sur prescription initiale par un pneumologue peut s'avérer nécessaire si les symptômes persistent. L'actualisation récente de la prise en charge de la BPCO par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) accorde une place mineure à l'utilisation de traitements oraux :

- Les macrolides : L'utilisation de l'azithromycine à faibles doses (250mg/j 3 fois par semaine) est hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mais a montré son efficacité dans la prévention des exacerbations. Son utilisation doit être réservée en dernier recours après une prise en charge inefficace par prévention des complications et utilisation régulière et optimale des traitements inhalés.
- La théophylline, qui a une action bronchodilatatrice et anti-inflammatoire, n'est pas recommandée en cas d'alternative disponible par voie inhalée en présence d'un rapport bénéfice-risque faible.

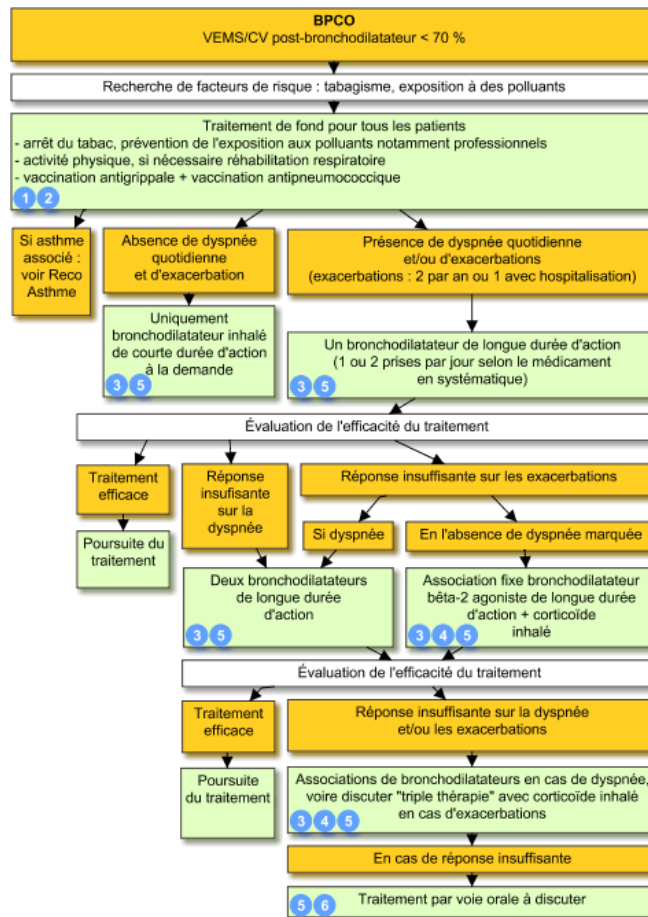


Figure 2 : Arbre décisionnel sur la prise en charge de la BPCO
 Source : « Recommandation de prise en charge BPCO » Vidal

1.4. Prise en charge des patients atteints d'asthme

1.4.1. Éviction des facteurs favorisants

La recherche et l'arrêt de l'exposition aux produits irritants (tabac) et allergisants (poussières, moisissures...) à domicile comme sur le lieu professionnel est indispensable. Plusieurs médicaments peuvent également provoquer des crises d'asthme soit par leurs mécanismes d'action (les β -bloquants y compris en collyres) ou en cas d'allergie.

1.4.2. Prise en charge médicamenteuse

1.4.2.1. Prise en charge des exacerbations

Plusieurs facteurs de risque doivent être recherchés afin d'adapter la prise en charge :

- Les facteurs de risque de gravité : dyspnée à la parole, fréquence respiratoire > 20/min, saturation en oxygène au repos < 94%, DEP < 75%.

- Les signes de détresse respiratoire : dyspnée à la parole, signes de lutte (tirage), polypnée > 25/min saturation en oxygène au repos < 92%, DEP < 50% de la meilleure valeur habituelle.
- Les facteurs de risques de décès par asthme : antécédent d'hospitalisation en réanimation pour un asthme aigu grave, hospitalisation pour une exacerbation d'asthme dans l'année écoulée, prise récente (dans les 30 jours précédents) de corticoïdes oraux, consommation d'un traitement bronchodilatateur de courte durée d'action à au moins un flacon par mois, absence ou inobservance d'un traitement de fond.

Le traitement initial d'une crise d'asthme sans signe de gravité correspond à l'administration d'un β_2 -agoniste inhalé de courte durée d'action au moment des crises associé ou non à une corticothérapie inhalée.[10] En présence de facteurs de risque de gravité, les signes de détresse respiratoire sont recherchés.

- Sans signes de détresse respiratoire, un traitement par bronchodilatateur d'action rapide et une corticothérapie orale sont mis en place.
- En présence de signe de détresse respiratoire, il s'agit d'un asthme aigu grave. Il nécessite le transfert du patient le plus rapidement possible dans un centre prenant en charge les urgences, tout en administrant des bronchodilatateurs de courte durée d'action et une corticothérapie systémique.

En cas d'absence de facteurs de risque de décès par asthme et de signe de gravité, une réévaluation par le patient ou par son médecin traitant à J4 du début des symptômes peut aboutir à l'instauration d'un traitement par corticothérapie orale de courte durée en cas d'absence d'amélioration.

En cas de facteurs de risque de décès par asthme, cette réévaluation est effectuée à J2 du début des symptômes. Une corticothérapie orale est instaurée en cas d'absence d'amélioration.

La corticothérapie systémique intraveineuse ou *per os* de façon précoce à 0,5mg/kg (maximum 80mg/jour) d'équivalent méthylprednisolone a montré son efficacité dans la réduction des hospitalisations. Il n'existe pas de recommandations spécifiques sur la durée de cette corticothérapie.[14] L'utilisation répétée d'un β_2 agoniste de courte durée d'action plus de 2 fois par semaine est un signal qui doit conduire à la réévaluation du traitement de fond.

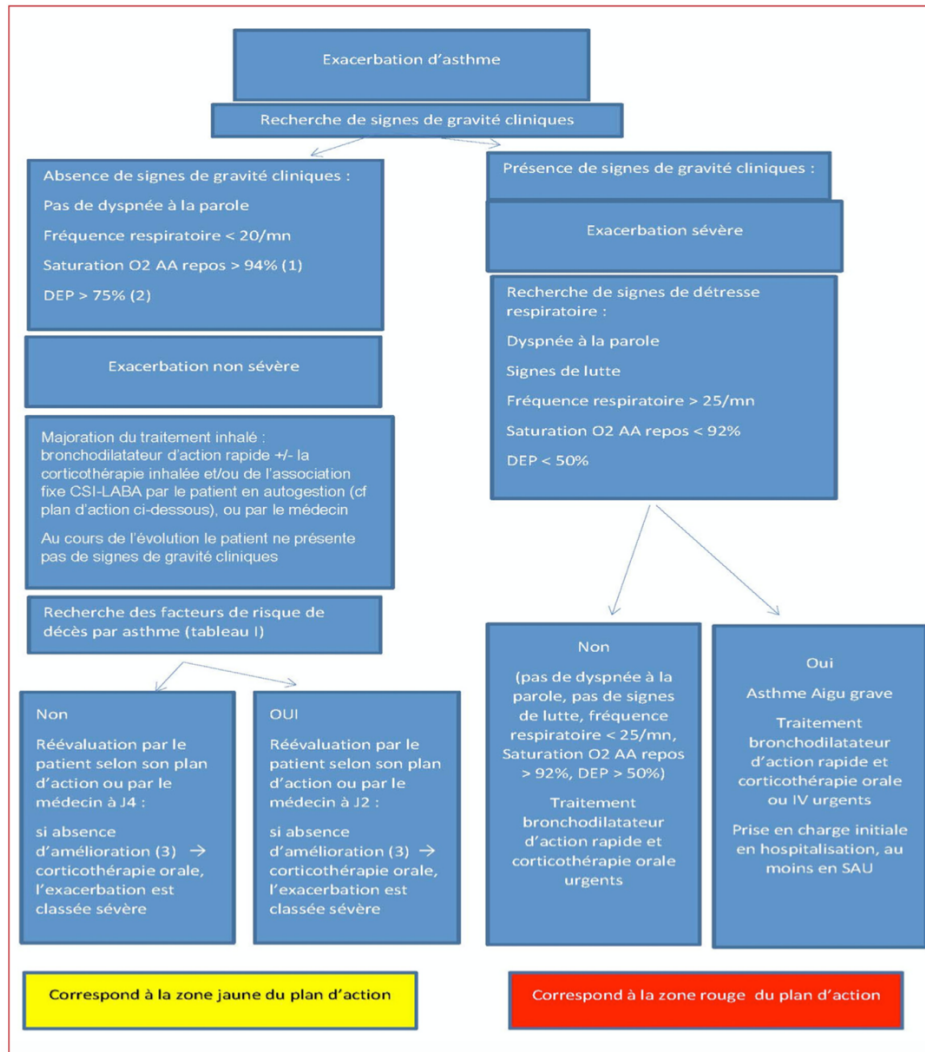


Figure 3 : Arbre décisionnel prise en charge de l'asthme (AA = Air Ambiant DEP = Débit Expiratoire de Pointe CSI = CorticoStéroïde Inhalé LABA = β_2 -agoniste de longue durée d'action SAU= Service d'Accueil des Urgences)
Source : SPLF : Recommandations dans la prise en charge de l'asthme 2021

1.4.2.2. Prise en charge par des traitements de fond

En cas d'utilisation répétée d'un bronchodilatateur de courte durée d'action plus de deux fois par semaine, le traitement de fond de l'asthme sera l'inhalation d'un corticostéroïde à faible dose en première intention. Le bénéfice clinique est atteint dans 90% des cas après inhalation de corticostéroïde à faible dose. En cas de non-contrôle de l'asthme à 3 mois et après vérification de la technique d'inhalation et de l'observance, une association avec un β_2 -agoniste de longue durée d'action sera mise en place. L'utilisation de l'association d'un corticoïde inhalé et d'un β_2 -agoniste de longue durée d'action en traitement de fond et de l'association d'un anticholinergique et d'un β_2 -agoniste de courte durée d'action dans le traitement de la crise est un schéma validé. L'ajout d'un traitement par anti-leucotriène (montelukast (Singulair®)) est à évaluer selon le rapport bénéfice-risque individuel en raison de nombreuses alertes de la Food and Drug Administration sur le risque de dépression et de

suicide. Sans accès aux autres thérapeutiques, la mise en place de faibles doses de théophylline retard peut être une option. En cas d'asthme sévère non contrôlé (exacerbation lors des 12 derniers mois), les anticholinergiques ont montré leur efficacité chez les patients traités par corticostéroïdes inhalés à fortes doses associés à un traitement additionnel bien conduit. L'omalizumab (Xolair®), anticorps monoclonal qui cible l'IgE, est indiqué chez les patients ayant un asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associé à un VEMS inférieur à 80% de la valeur théorique et un contexte d'asthme allergique avec des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positifs pour au moins un pneumallergène péri-annuel. Deux anticorps anti-IL5, le mepolizumab (Nucala®) et le benralizumab (Fasenra®), sont indiqués chez les patients ayant un asthme sévère avec au moins 2 exacerbations au cours des 12 derniers mois associé à un compte d'éosinophiles sanguins > 0,3G/L. En cas de non-réponse ou d'une impossibilité de recourir aux biothérapies, une corticothérapie systémique au long cours peut être instaurée en fonction du rapport bénéfice-risque. Le mécanisme d'action des différentes classes pharmacologiques utilisées est développé dans le chapitre suivant.

1.5. Pharmacologie

L'asthme et la BPCO résultent d'une association d'une inflammation des bronches et d'une diminution du calibre bronchique. Ainsi, la stratégie thérapeutique initiale sera de réduire l'inflammation des bronches par l'intermédiaire des corticoïdes ou d'augmenter le calibre des bronches par l'intermédiaire des bronchodilatateurs. Dans l'asthme et la BPCO, ces thérapies sont utilisées par voie inhalée pour optimiser la concentration des molécules actives au niveau bronchique tout en diminuant la concentration systémique pour réduire les effets indésirables potentiels. En ce qui concerne les bronchodilatateurs, il existe des molécules qui ont une durée d'action de l'ordre de 12 à 24h mais dont l'effet n'est pas immédiat, ce sont les bronchodilatateurs de longue durée d'action. D'autres molécules ont un délai d'action plus court mais immédiat, il s'agit des bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les bronchodilatateurs de longue durée d'action correspondent au traitement chronique et permettent de diminuer le risque d'exacerbation. Lors d'une exacerbation, les molécules de courte durée d'action permettent d'en limiter la durée et les conséquences. D'autres classes pharmacologiques peuvent être également utilisées en seconde intention si l'asthme ou la BPCO ne sont pas contrôlés par les thérapies inhalées.

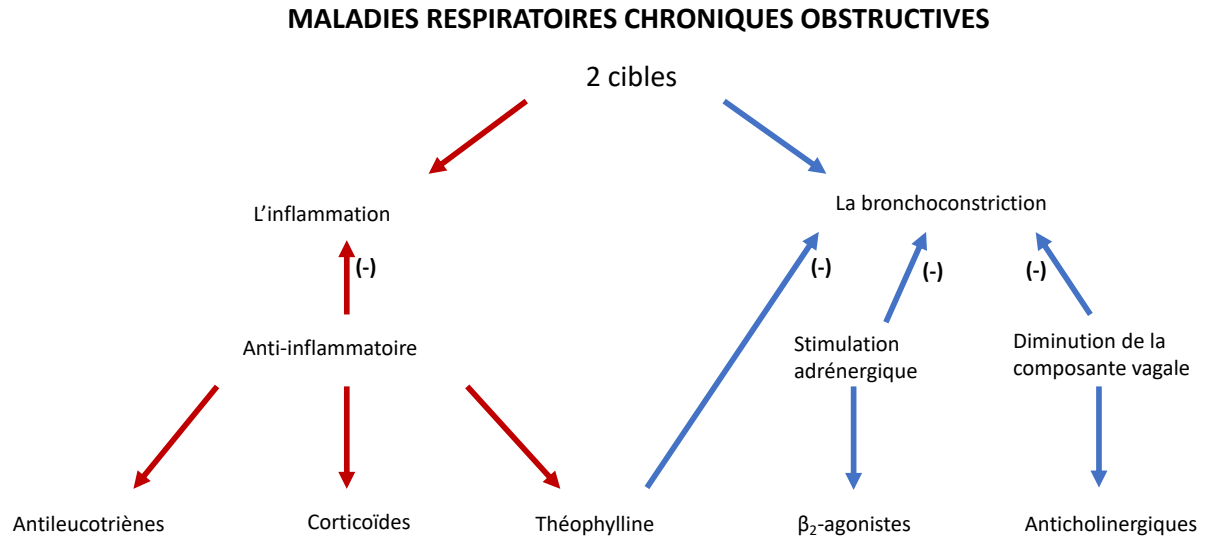


Figure 4 : Cibles des médicaments utilisés dans les maladies respiratoires chroniques obstructives

1.5.1. Les médicaments de la voie inhalée

Les thérapies inhalées sont les traitements médicamenteux utilisés en première intention dans l'asthme et la BPCO. Ils permettent une plus forte concentration en molécules actives au niveau bronchique en limitant les effets indésirables liés à une prise systémique.

1.5.1.1. Bronchodilatateurs inhalés

Les bronchodilatateurs regroupent 2 classes pharmacologiques : Les β_2 -agonistes qui permettent la bronchodilatation et les anticholinergiques qui empêchent la bronchoconstriction.

1.5.1.1.1. Les β_2 -agonistes

Il existe une répartition importante et uniforme des récepteurs β au niveau pulmonaire. On retrouve également des récepteurs β au niveau cardiaque, au niveau musculaire, de l'œil, du tube digestif et au niveau de l'utérus. Il s'agit de récepteurs couplés aux protéines G (composées de sous unités α , β , γ). La stimulation des protéines G provoque une diminution de l'affinité de la sous-unité α pour la guanosine diphosphate (GDP) et une augmentation de l'affinité pour la guanosine triphosphate (GTP). Il en résulte une dissociation de la sous-unité α des autres sous-unités. Le complexe sous-unité α + GTP active l'adényl-cyclase. L'énergie nécessaire provient de la déphosphorylation du GTP en GDP par une GTPase. Le complexe sous-unité α + GDP a une affinité particulière pour les autres sous unités de la protéine G.

L'adenyl-cyclase provoque l'augmentation de la concentration d'AMPc et l'activation de la protéine kinase A (PKA).

Au niveau pulmonaire, on retrouve 30% de récepteurs β_1 (au niveau des glandes muqueuses bronchiques) et 70% de récepteurs β_2 (au niveau des cellules musculaires lisses, de l'épithélium et des glandes muqueuses bronchiques). Les β_2 -agonistes agissent sur les récepteurs β_2 , l'activation de la PKA va stimuler les effets physiologiques du système nerveux orthosympathique et provoquer un relâchement des muscles lisses bronchiques.

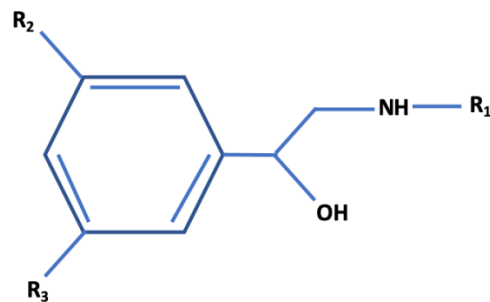


Figure 5 : Structure chimique commune des β -agonistes

La durée d'action est liée à la lipophilie et à l'encombrement stérique du groupement R₁ de la molécule : Une molécule lipophile va entraîner un stockage intracellulaire suivi d'une phase de relargage ce qui explique un effet de latence et une prolongation de l'effet pharmacologique. Les effets indésirables sont en lien avec la stimulation des récepteurs β au niveau extra-pulmonaire :

- Cardio-vasculaire : tachycardie et palpitations induite par la stimulation des récepteurs β_1 au niveau cardiaque. Les récepteurs β_2 au niveau vasculaire provoquent une vasodilatation périphérique.
- Système nerveux central : insomnies, tremblements.
- Digestif : nausées et vomissements.

L'inhalation des β_2 -adrénergiques peut également provoquer un réflexe de toux qui semble plus lié au dépôt de particules qu'à son effet pharmacologique.

1.5.1.1.2. Les anticholinergiques

Il existe 5 types de récepteurs muscariniques : les récepteurs M₁, M₂, M₃, M₄ et M₅. On les retrouve au niveau des bronches, du cœur, de la vessie, de l'œil, de l'intestin, des muscles lisses vasculaires et du système nerveux central. Au niveau pulmonaire, on ne retrouve que les 3 premiers sous-types de récepteurs muscariniques. La densité des récepteurs muscariniques

diminue avec le calibre des bronches. L'activation du système nerveux parasympathique libère, au niveau du ganglion parasympathique, l'acétylcholine qui active les récepteurs M_1 du neurone post-ganglionnaire. L'activation des récepteurs M_1 provoque l'activation de la phospholipase C qui induit une augmentation de la concentration de deux messagers secondaires : le diacylglycérol (DAG) et l'inositol-phosphate (IP3).

Ceux-ci vont provoquer la libération d'acétylcholine au niveau des cellules musculaires lisses bronchiques et la stimulation des récepteurs M_3 . Leurs stimulations provoquent une bronchoconstriction et une hypersécrétion bronchique. Les anticholinergiques sont des antagonistes non sélectifs des récepteurs muscariniques. Ils vont avoir un effet parasympatholytique ce qui entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques et une diminution des sécrétions bronchiques. Contrairement aux β_2 -agonistes qui entraînent une bronchodilatation par stimulation du système nerveux sympathique, les anticholinergiques empêchent la bronchoconstriction induite par le système nerveux parasympathique. Il existe également un effet extra-parasympatholytique des anticholinergiques sur les cellules de l'inflammation. L'inhibition des récepteurs M_1 au niveau de l'épithélium empêche le recrutement des polynucléaires neutrophiles et ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires.

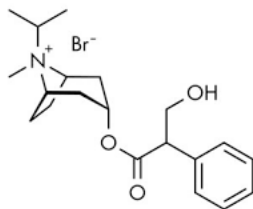


Figure 6 : Structure chimique du bromure d'ipratropium

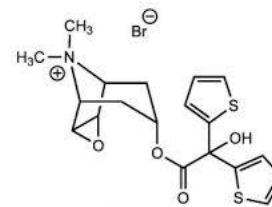


Figure 7 : Structure chimique du bromure de tiotropium

La présence d'un ammonium quaternaire dans la structure chimique des anticholinergiques limite leur activité systémique : il confère à la molécule une forte hydro solubilité et une charge positive ce qui limite son passage transmembranaire et donc sa diffusion systémique.

L'effet parasympatholytique local est le principal effet indésirable : il peut entraîner sécheresse buccale et irritation oro-pharyngée. Les anticholinergiques peuvent également provoquer une toux et un bronchospasme paradoxal qui conduiront à l'arrêt du traitement.

1.5.1.2. Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses pathologies. Il s'agit à l'origine des hormones glucocorticoïdes (les molécules physiologiques sont la cortisone et le cortisol) sécrétées par les glandes surrénales. Le mécanisme d'action des corticoïdes de synthèse reste le même. La particularité des corticoïdes utilisés dans l'asthme et la BPCO est leur utilisation inhalée. Ces molécules luttent contre l'inflammation en agissant sur la synthèse des protéines pro et anti-inflammatoires en modulant la transcription de certains gènes. Les récepteurs des glucocorticoïdes se trouvent au niveau du cytoplasme : ils sont liés à des protéines HSP qui les rendent inactifs. Les corticoïdes sont des molécules lipophiles, elles traversent la membrane cellulaire et se lient à leurs récepteurs cytoplasmiques. La liaison des corticoïdes avec leurs récepteurs libère le récepteur des protéines HSP et le rend actif. Les récepteurs se dimérisent et entrent dans le noyau de la cellule. Ils se lient à des promoteurs de gènes spécifiques et pourront activer ou inactiver la synthèse de certaines protéines. Ils augmentent ainsi la synthèse de protéines anti-inflammatoires :

- La lipocortine qui va inhiber la phospholipase A2 responsable de la synthèse de leucotriènes et de prostaglandines pro-inflammatoires.
- SLPI : enzyme présente au niveau épithélial qui le protège d'attaque d'enzymes protéolytiques.
- IκB : Inhibe la NF-κB, pro-inflammatoire.

Ils diminuent également la synthèse de protéines pro-inflammatoire :

- Certaines cytokines : IL₁, IL₆ et TNF_α
- Lipoxygénase
- La cyclooxygénase 2 (COX2)

La prise de corticoïde va permettre de diminuer la fréquence des exacerbations et ainsi du recours aux bronchodilatateurs. Le mécanisme d'action lent des corticoïdes, avec une action au niveau génétique, explique pourquoi il ne s'agit pas de molécules qui auront une action directe au moment des crises. Ces molécules sont actives en 6 à 8 heures et permettent, si elles sont administrées précocement, de réduire la mortalité, le risque de rechute et la nécessité d'hospitalisation.[15]

Ils peuvent provoquer raucité de la voix, candidose, irritation.

Dans la prise en charge de l'asthme et de la BPCO, les corticoïdes peuvent être utilisés par la voie inhalée ou la voie *per os*. Les effets indésirables liés à la voie *per os* sont nombreux :

- Lié à leurs propriétés anti-inflammatoires, ils favorisent la survenue d'infections et limitent la cicatrisation.

- Liés à leurs propriétés hormonales, ils peuvent provoquer un syndrome cushingoïde, des troubles du métabolisme des glucides, des troubles osseux (ostéoporose, fractures) et une hypertension artérielle (induite par les effets minéralocorticoïdes : rétention d'eau et de sodium, œdèmes, hypokaliémie).

1.5.2. Les médicaments systémiques

En plus des corticoïdes, différentes alternatives thérapeutiques en seconde intention sont disponibles par voie systémique.

1.5.2.1. Les antileucotriènes

Une seule molécule est actuellement sur le marché français : le montelukast (Singulair®). Les récepteurs cystéine leucotriènes Cys-LT1 et Cys-LT2 sont présents majoritairement au niveau pulmonaire ainsi que sur les polynucléaires éosinophiles. Dans le processus de l'inflammation, la dégradation lipidique des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes va entraîner une augmentation de la concentration en leucotriènes. Les leucotriènes activent les récepteurs Cys-LT1 et Cys-LT2 qui sont responsables d'une puissante bronchoconstriction. Le montelukast est un inhibiteur spécifique du récepteur Cys-LT1 : en inhibant l'action des leucotriènes, il va provoquer une bronchodilatation et une diminution de la fibrose liée à l'inflammation. Son action bronchodilatatrice est médiée par un effet anti-inflammatoire. La présence des récepteurs majoritairement au niveau pulmonaire explique la bonne tolérance de la molécule et les faibles effets indésirables qui en découlent.

1.5.2.2. La théophylline

L'utilisation de théophylline n'est plus recommandée en présence d'autres alternatives thérapeutiques. Il s'agit d'une molécule de dernier recours en France, elle est plus présente dans les pays en voie de développement. Elle agit principalement par inhibition non sélective des phosphodiesterases au niveau pulmonaire. Il en résulte une élévation de l'AMPc au niveau des muscles lisses bronchiques, responsable de la relaxation des muscles lisses bronchiques (bronchodilatation) et de la diminution de la synthèse de molécules pro-inflammatoires. Elle agit donc sur l'inflammation et sur la bronchodilatation. La théophylline augmente également le calcium intracellulaire des cellules cardiaques ce qui provoque leur activation. Ce mécanisme d'action est responsable des effets indésirables cardiaques de la théophylline avec une tachycardie qui peut aller jusqu'à l'arythmie. Elle provoque également une augmentation de la sécrétion gastrique (responsable de nausées, reflux gastro-

oesophagien), insomnie, tremblements des extrémités, convulsions et a un effet diurétique. La théophylline a un intervalle thérapeutique étroit et est métabolisée par les cytochromes CYP1A2 et CYP3A4 ce qui entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses. Pour ces raisons, la théophylline est de moins en moins utilisée.

1.5.2.3. Les anticorps monoclonaux

Plusieurs anticorps monoclonaux ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché dans l'asthme sévère. Les immunoglobulines E sont des anticorps qui déclenchent une réaction allergique après reconnaissance de certains allergènes. L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe aux immunoglobulines E et limite la réaction allergique.

L'interleukine-5 (IL-5) induit une prolifération, maturation et activation des polynucléaires éosinophiles retrouvés dans la réaction allergique. Deux anticorps monoclonaux ciblent l'IL-5 : le mepolizumab (Nucala®) et le benralizumab (Fasenra®).

L'interleukine-4 et l'interleukine-13 sont des cytokines pro-inflammatoires. Le dupilumab (Dupixent®) cible l'IL-4 et l'IL-13 et limite l'inflammation.

Il s'agit de thérapies ciblées qui présentent l'avantage de réduire significativement le nombre d'interactions médicamenteuses. L'omalizumab ne doit être prescrit qu'après des tests cutanés positifs et un dosage d'IgE spécifique positif pour au moins un allergène péri-annuel. La réévaluation de ces molécules est indispensable à 4 mois avec arrêt de traitement en cas d'inefficacité.

2. Problématiques générales liées à la prise en charge médicamenteuse

2.1. Iatrogénie médicamenteuse

2.1.1. Définition

Selon le ministère de la santé et de la solidarité, l'iatrogénie se définit comme « l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé. »[16]

L'iatrogénie médicamenteuse est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Il existe des pathologies iatrogènes inévitables (consécutives à l'usage des médicaments dans les conditions normales de l'emploi) et évitables lorsqu'elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et recommandations. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), un évènement

indésirable médicamenteux correspond à un événement indésirable impliquant un médicament, évitable (par exemple, le résultat d'une erreur) ou non (par exemple, une réaction allergique inattendue chez un patient qui prend un médicament pour la première fois).[17] Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), l'erreur médicamenteuse est définie comme étant « l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut-être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient) » [18].

Il existe différents types d'erreurs médicamenteuses :

- L'erreur médicamenteuse avérée : il peut s'agir de l'utilisation d'un médicament erroné, une dose incorrecte, via une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique.
- L'erreur médicamenteuse interceptée : elle est interceptée avant l'administration du produit au patient.
- Le risque d'erreur : une observation a permis d'identifier un danger potentiel pour le patient (conditionnements ou dénominations similaires de médicaments).

L'erreur, analysée *a posteriori*, permettra de la caractériser par sa nature, son type, la gravité de ses conséquences cliniques pour le patient, l'étape de réalisation dans la chaîne de soins. L'origine de l'erreur peut être une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou dans l'organisation du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.).

Plusieurs études ont été mises en place afin d'étudier la prévalence de ces événements indésirables médicamenteux.

2.1.2. Épidémiologie

2.1.2.1. Étude EMIR [19]

Il s'agit d'une étude prospective menée en 2007 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (court séjour) tirés au sort dans l'ensemble des Centre Hospitalier Universitaire (CHU) et CH. Sur 63 services participants, 2692 patients ont été inclus dont la moyenne d'âge était de 52.3 ans. Quarante-vingt-dix-sept cas d'effets indésirables ont été retrouvés parmi lesquels 70% des cas d'effets indésirables proprement dit et 30% des cas d'interaction

médicamenteuse. Au total, 167 médicaments ont pu être associés à ces effets indésirables : Les médicaments du système nerveux central étaient les plus fréquemment en cause (26%) suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6%) puis des antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%).

Les antivitamine K étaient à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable : 0,45% en 2007 ce qui représente 12.3% des hospitalisations pour effet indésirable. Les résultats de cette étude ont permis d'estimer le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915, ce qui représente un taux d'incidence de 3,60%.

2.1.2.2. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables liés aux Soins (ENEIS) [20]

L'enquête de 2009 est une réédition de celle de 2004 et suit la même méthodologie. Elle permet de mesurer l'atteinte des objectifs de réduction des événements indésirables graves (EIG) fixés par la loi de santé publique de 2004 et réactualise les données épidémiologiques disponibles. L'enquête distingue les EIG menant à une hospitalisation en service de médecine ou de chirurgie et ceux ayant lieu dans ces unités. L'enquête a porté sur 81 établissements correspondant à 251 unités d'hospitalisation et 8269 séjours sur une période d'observation d'une semaine dans des établissements tirés au sort en France Métropolitaine.

Six cent six EIG ont été détectés dont 374 (61,7 %) étaient liés aux soins en 2009 contre 612 EIG dont 450 (73,5%) liés aux soins en 2004. En 2009, parmi les 374 EIG liés aux soins, 160 EIG ont été à l'origine d'une hospitalisation dont 90 considérés comme évitables (56.3%) et 214 sont survenus au cours d'une hospitalisation dont 87 considérés comme évitables (40,7%).

Parmi ces 87 IEG survenus au cours d'une hospitalisation considérés comme évitable, 64 sont liés à des soins inappropriés, à des retards de prise en charge ou à des erreurs dans leur réalisation. En 2004, parmi les 450 EIG liés aux soins, 195 EIG ont été à l'origine d'une hospitalisation dont 86 considérés comme évitables (44.1%) et 255 étaient survenus au cours d'une hospitalisation dont 95 considérés comme évitables (37.3%). En 2004, parmi les EIG évitables liés aux soins survenus au cours de l'hospitalisation, 22 étaient dus à un médicament (23.2%) et 37 (43%) parmi ceux à l'origine d'une hospitalisation. En 2009, parmi les EIG évitables liés aux soins survenus au cours de l'hospitalisation, 24 étaient dus à un médicament (27.6%) et 39 (43.3%) parmi ceux à l'origine d'une hospitalisation.

Une enquête ENEIS 3 a été mise en place avec un recueil de données sur une semaine au deuxième semestre 2019. L'objectif est de comparer les résultats obtenus en 2009 et ceux obtenus en 2019 sur la fréquence des EIGS et d'identifier les facteurs contributifs pour mettre en place les axes prioritaires d'action pour l'amélioration de la qualité. Les résultats n'ont pas encore été publiés.

2.1.2.3. Études réalisées à l'étranger

Au niveau international, de nombreux travaux scientifiques évoquent une forte prévalence des erreurs médicamenteuses à l'hôpital. Une étude britannique sur 15 hôpitaux a analysé 6048 prescriptions concernant 1777 patients. Une erreur de prescription ou de monitoring a été décelée pour 1 patient sur 8.[21] Une étude suédoise a montré un taux d'erreurs médicamenteuses de 42% sur 76 956 prescriptions concernant 41 908 patients. L'erreur principale était le motif de la prescription, l'erreur de dose concernait 1% des prescriptions.[22] L'hétérogénéité de la prévalence des erreurs médicamenteuses dans ces études s'explique par les définitions variées du terme « erreurs médicamenteuses » et donc la variabilité des types d'erreurs recherchées.

Ces études ont montré la prévalence importante des événements indésirables graves. Une partie de ceux-ci concerne les médicaments et est évitable : dès lors, différentes initiatives internationales et nationales ont été mises en place pour améliorer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse.

2.2. Politique d'amélioration de la prise en charge médicamenteuse

2.2.1. Les différentes initiatives internationales

2.2.1.1. Le protocole Med'Rec du projet High 5'S de l'Organisation Mondiale de la Santé [23]

Ce projet a été initié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2006 et vise à assurer la sécurité des patients au niveau international. Il s'agit de faciliter la mise en œuvre de 5 solutions standardisées dans 5 pays sur une période de 5 ans pour réduire la survenue de 5 problèmes de sécurité. Les 5 protocoles opératoires normalisés proposés par l'OMS concernent [24] :

- La sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins (Med'Rec).
- La prévention des erreurs de site en chirurgie.
- L'utilisation des médicaments concentrés injectables.

- Les défaillances dans les transmissions infirmières.
- Les infections associées aux soins.

La France s'est engagée sur 2 de ces protocoles :

- La prévention des erreurs de site et de procédure en chirurgie.
- La sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soin.

Concernant la sécurité de la prescription médicamenteuse, quatre critères d'évaluations sont utilisés pour le protocole « sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soin » :

Indicateurs	Objectifs à atteindre
Pourcentage de patients ayant bénéficié d'une conciliation dans les 24 heures suivants l'admission	100%
Nombre moyen de divergences intentionnelles non documentée par patient	0
Nombre moyen de divergences non intentionnelles non résolues par patient	< 0,3 EM par patient
Pourcentage de patients pour lesquels au moins une divergence non intentionnelle a été relevée.	0

Tableau 2 : Objectifs des indicateurs de la Med'Rec

Le déploiement de la conciliation médicamenteuse dans le parcours de soin des patients dans le cadre du projet Med'Rec s'est effectué dans 9 établissements de santé.

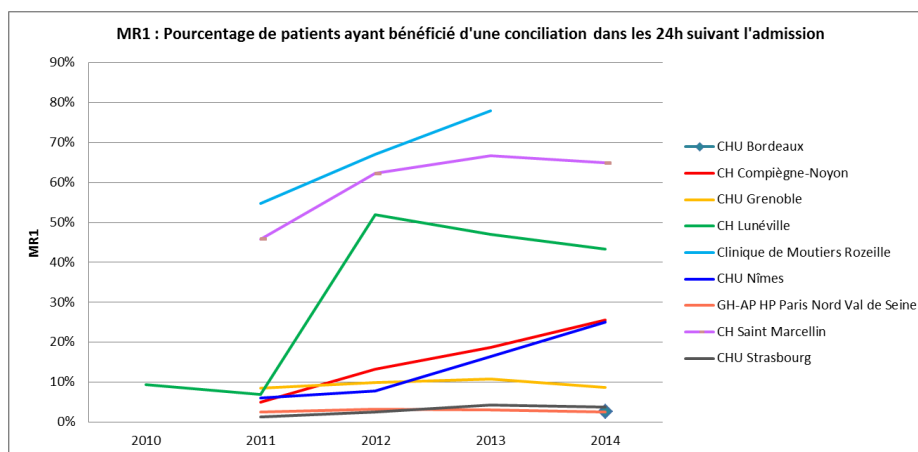


Figure 8 : Pourcentage de patients ayant bénéficié d'une conciliation médicamenteuse dans les établissements français

Source : Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux - HAS Isabelle Alquier Anne Broyard Charles Bruneau Septembre 2019 »

Le nombre de patients conciliés dans les 24h a augmenté au cours de l'expérimentation : 2258 patients en 2011 contre 6470 en 2014. Le nombre d'erreurs médicamenteuses interceptées et corrigées par la conciliation est en moyenne de 0,9 par patient. Au cours de l'expérimentation, de 2 à 19 erreurs médicamenteuses ont été interceptées et corrigées pour un seul patient, selon l'établissement considéré.

Données des 8 établissements ¹							
Année	Patients			Erreurs médicamenteuses		Divergences non documentées intentionnelles	
	éligibles p^2	conciliés p^3	% p/P	EM N_1^4	EM/patient N^1/p	DNDI N_2^5	DNDI/patient N_2/p
2010	1 548	268	17,3 %	242	0,9	280	1,0
2011	34 343	2 357	6,9 %	1 624	0,7	3 758	1,6
2012	35 610	4 933	13,9 %	3 890	0,8	4 448	0,9
2013	35 951	6 417	17,8 %	5 370	0,8	4 996	0,8
2014	40 652	8 888	21,9 %	10 194	1,1	9 899	1,2
TOTAL	148 104	22 863	15,4 %	21 320	0,9	23 381	1,0

Tableau 3 : Données des établissements français sur les erreurs médicamenteuses et divergences non documentées intentionnelles (EM = Erreurs médicamenteuses DNDI = Divergences non documentées intentionnelles)

Source : Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux - HAS Isabelle Alquier Anne Broyard Charles Bruneau Septembre 2019 »

La nature de l'erreur médicamenteuse a été répertoriée dans le tableau suivant.

Nature de l'erreur médicamenteuse	% Erreurs médicamenteuse (EM)
Erreur par omission	73% (106 EM/145)
Erreur de patient	NC*
Erreur de médicament	7% (10 EM/145)
Erreur de dose	14% (21 EM/145)
Erreur de modalité d'administration	0 % (0 EM/145)
Erreur de moment de prise	6% (8 EM/145)
Erreur de durée	NC*

Tableau 4 : Répartition des types d'erreurs médicamenteuses dans les hôpitaux français

Source : Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux - HAS Isabelle Alquier Anne Broyard Charles Bruneau Septembre 2019 »

L'erreur la plus retrouvée concerne près de 3 cas sur 4 : il s'agit de l'erreur par omission. L'erreur par omission peut avoir 2 origines : La méconnaissance du traitement de fond par le prescripteur ou l'omission de la retranscription de certains médicaments du traitement de fond dans le logiciel de prescription.

Un projet européen, le projet EUNetPaS, a également été mis en œuvre en 2008 pour répondre à cette problématique de sécurité des soins.

2.2.1.2. EUNetPaS (European Network for Patients Safety)

Ce projet était financé par la Commission Européenne et coordonné par la Haute Autorité de Santé (HAS). Il visait à améliorer la collaboration des 27 états membres de l'union européenne et d'harmoniser les pratiques en matière de sécurité des patients. Il s'agissait d'un réseau européen de plateformes nationales impliquées dans la sécurité des patients afin de réduire la survenue d'erreurs médicales. Ces plateformes nationales étaient composées d'experts, de professionnels de santé (infirmiers, médecins, pharmaciens), et de représentants de patients.[25]

Le projet se divise en 4 objectifs principaux :

- La promotion d'une culture de sécurité des soins.
- L'organisation de l'éducation et de la formation sur la sécurité des soins.
- La mise en place d'un système de notification d'évènements indésirables.
- La mise en place de bonnes pratiques sur la sécurité des médicaments[26].

Une première phase a permis de collecter des données nationales sur les bonnes pratiques en matière de sécurité des soins et de mettre au point de nombreuses recommandations à l'échelle européenne.

Pour le volet « mise en place de bonnes pratiques sur la sécurité des médicaments », parmi les recommandations retrouvées dans les états membres, 7 ont été sélectionnées. On y retrouve par exemple :

- L'utilisation d'une veste avec mention particulière pour ne pas être dérangé pendant la préparation de doses.
- La préparation et l'administration des doses par la même personne diminuant le risque d'erreurs
- La réduction de prescriptions non-nécessaires de traitements contre l'insomnie à l'hôpital.
- Le développement de la conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie du patient.

La législation française a également évolué pour accorder une place de plus en plus importante à la sécurité du médicament et au rôle majeur des pharmaciens dans cet objectif.

2.2.2. Le contexte réglementaire en France

2.2.2.1. Décret n°2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé

Depuis le 30 août 2010, la commission médicale d'établissement (CME) dans les établissements publics de santé doit élaborer [27] :

- Un programme d'actions en matière de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles ainsi qu'un bilan des actions d'amélioration en matière de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles.
- La liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement.
- Des préconisations en matière de prescription des dispositifs médicaux stériles et des médicaments.

A la suite de ce décret, les établissements de santé publics doivent disposer de programmes d'amélioration continue du bon usage du médicament et des dispositifs médicaux stériles.

2.2.2.2. L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé

Cet arrêté énonce que la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé [28]. Les établissements doivent disposer d'un système de management qualité établissant des procédures qui visent à assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse. L'arrêté définit également les modalités de prescription, de détention, d'approvisionnement et de dispensation des médicaments. Cette dernière comprend :

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

Plus récemment, deux nouveaux outils ont été mis en place. Le Contrat d'amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins (CAQES) se contractualise entre l'organisme local d'assurance maladie, l'agence régionale de santé et l'établissement de santé et vise

l'efficience des dépenses de santé. L'établissement de santé s'engage à transmettre à l'assurance régionale de santé un rapport annuel d'évaluation du contrat pour mesurer l'atteinte des objectifs fixés. En parallèle, la certification est une obligation nationale de qualité et de sécurité en matière de soins. Son évaluation est effectuée par la visite de contrôle d'un expert visiteur au sein des établissements de santé tous les 4 ans.

2.2.2.3. Le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES) : Arrêté du 27 avril 2017

Le CAQES a été créé par l'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale. Il s'agit d'un contrat qui lie l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'organisme local d'assurance maladie et l'établissement de santé [29]. Le CAQES a plusieurs objectifs l'amélioration des pratiques, la régulation de l'offre de soins et l'efficience des dépenses de l'assurance maladie. En juin 2022, une version actualisée du CAQES entrera en vigueur [30]. Elle permet de se recentrer sur 14 indicateurs (7 nationaux et 7 régionaux), développer la culture de pertinence et d'efficience engagée dans les établissements sanitaires, rendre le dispositif plus efficace [31]. Ces 14 indicateurs concernent 3 volets : Les produits de santé, l'organisation des soins et la promotion et la pertinence des actes, les prestations et prescriptions [32].

Le levier incitatif propose un intéressement permettant de récupérer 20 à 30% des économies générées aux établissements de santé. Un levier de mise sous surveillance concernant le volet « pertinence des actes » permet à l'issue d'une période de 2 ans d'agir sur le remboursement de certains actes. Ce levier a été mis en place pour éviter le « sur-recours » de certains actes : si, pour un établissement donné, le recours à certains actes est supérieur au recours national, l'ARS pourra agir sur le taux de remboursement des actes excédants pour l'établissement concerné.

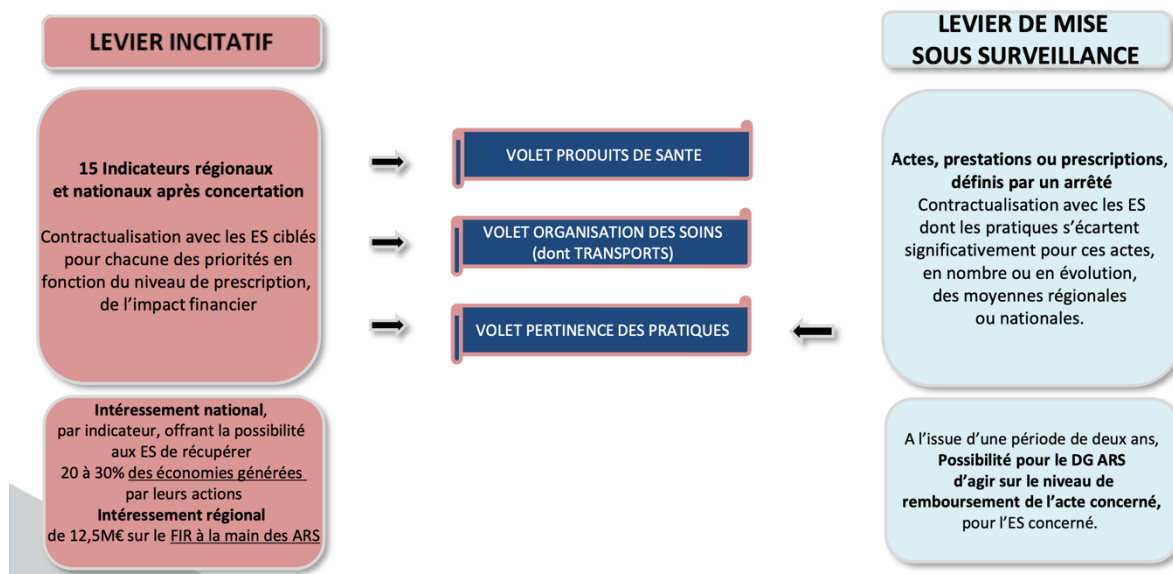


Figure 9 : Les leviers du CAQES

(ES = Établissement de Santé FIR = Fond d'intervention Régional DG = Directeur Général ARS = Agence Régionale de Santé)

Actualisé en décembre 2021 pour 14 indicateurs au lieu des 15 indiqués depuis

Source : OMEDIT Pays de la Loire Webinaire 22 octobre 2021

Le volet produit de santé comprend 4 indicateurs nationaux dont 2 qui concernent la prescription médicamenteuse. Ces 2 indicateurs nationaux correspondent à l'optimisation des dépenses de santé en régularisant le taux de prescriptions de médicaments cibles (prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'ezetimibe et associations).

Le pharmacien a donc un rôle important dans la réalisation du CAQES.

2.2.2.4. La certification de la Haute Autorité de Santé version septembre 2021

La certification a été mise en place dans les années 2000 par la HAS. Il s'agit d'une évaluation indépendante et obligatoire du niveau de qualité et de sécurité de soin dans les établissements de santé. Elle est réalisée tous les 4 ans par des experts visiteurs mandatés par la HAS. Une nouvelle procédure de certification v2020 est mise en place en octobre 2020. L'évaluation se base sur 15 objectifs déclinés en critères évalués par des méthodes d'évaluation proches du terrain conduites par plusieurs experts visiteurs indépendants. Les critères sont répartis en 3 groupes :

- Les critères « standards » correspondent aux critères attendus de la certification.
- Les critères « impératifs » correspondent aux critères indispensables de la certification. Si l'évaluation de l'un de ces critères est négative, la HAS se réserve le droit de ne pas accorder la certification à l'établissement de santé.

- Les critères « avancés » correspondent à des exigences souhaitées mais non obligatoires à ce jour.

Les différents objectifs concernent le patient, les équipes de soin ou l'établissement.

Les résultats se déclinent en 4 niveaux : qualité des soins confirmée, haute qualité des soins, qualité des soins à améliorer, qualité des soins insuffisante. Plusieurs de ces critères concernent les médicaments : l'information au patient des traitements qui lui sont prescrits, les bonnes pratiques de prescription, la dispensation et administration des médicaments, la réduction des erreurs liées à l'utilisation de médicaments à haut risque. La sécurité de la prise en charge médicamenteuse passe également par une conciliation des traitements médicamenteux.

2.2.2.5. Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur

Le décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur[33] modifié inscrit la pratique de la pharmacie clinique dans les missions des pharmacies à usage intérieur avec l'article 5126-1 du Code de Santé Publique. Il décrit les actions de pharmacie clinique comme étant :

- L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions.
- La réalisation de bilans de médication.
- L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins.
- 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.

Ces activités liées à la sécurisation et au bon usage du médicament participent au développement de la pharmacie clinique promue par la société française de pharmacie clinique (SFPC).

2.2.3. Le développement de la pharmacie clinique

2.2.3.1. Définition de la pharmacie clinique

La société Française de Pharmacie Clinique a été fondée en 1984 avec pour objectif la promotion de la pharmacie clinique et la formation. La définition de la pharmacie clinique par la SFPC de 2016 est la suivante :

« La pharmacie clinique est 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, la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » [34]. Les activités de pharmacie clinique sont l'analyse pharmaceutique des thérapeutiques, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient, le conseil aux patients et aux soignants, la surveillance du traitement, le suivi pharmaceutique des patients, l'évaluation des pratiques professionnelles [35]. La SFPC mène des travaux scientifiques en collaboration avec d'autres sociétés savantes médicales pour développer des outils et évaluer les pratiques de pharmacie clinique. Parmi ceux-ci, on retrouve des outils de cotation des interventions pharmaceutique, une aide à l'analyse pharmaceutique, des fiches mémo de conciliation médicamenteuse ou d'entretiens pharmaceutiques ou un livret sur les médicaments dérivés du sang. La SFPC est à l'origine d'une méthode d'amélioration de la qualité de la prise en charge du patient par une revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs médicaux associés : la REMED. La SFPC organise également un congrès annuel sur le thème de la pharmacie clinique. En 2017, la SFPC a proposé un nouveau modèle de pharmacie clinique. Il comporte 3 niveaux : dispensation, bilan de médication, plan pharmaceutique personnalisé [36]. Ce modèle propose un nombre croissant d'activités pharmaceutiques intégrées au parcours de soin du patient. Ces types de prestations seront adaptés en fonction du contexte physiopathologique du patient.

2.2.3.2. La dispensation

Elle doit être réalisée quel que soit la structure et concerne tous les patients. Elle comprend l'analyse pharmaceutique des prescriptions, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage du produit de santé.

2.2.3.3. Le bilan de médication

Le bilan de médication vise à opérer de manière systématique ou de manière ciblée à une analyse approfondie de la situation médico-pharmaceutique du patient afin d'identifier des problèmes liés à la thérapeutique qui n'ont pas été décelés en routine. Le bilan de médication correspond au résultat d'une conciliation des traitements médicamenteux associée à une expertise pharmaceutique clinique ainsi qu'une revue des thérapeutiques. La conciliation médicamenteuse est un processus formalisé qui prend en compte la totalité des traitements

pris et à prendre par le patient. L'expertise pharmaceutique clinique est une démarche d'évaluation de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins en termes de produits de santé. Cette dernière va permettre, par le bilan de médication, de cibler les patients nécessitant un plan pharmaceutique personnalisé en collaboration avec l'équipe de soin. Cette action est plus approfondie que la dispensation et nécessite donc plus de temps pour s'y consacrer.

2.2.3.4. Le plan pharmaceutique personnalisé

Le bilan de médication a permis d'identifier des situations à risque pour lesquels un suivi pharmaceutique est nécessaire. Ce troisième niveau concerne des patients particuliers dont la situation évolue et dont les issues possibles ne sont pas établies. Elle comprend l'expertise pharmaceutique clinique des données du dossier du patient, le développement d'un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient/aidant, un avis pharmaceutique et des préconisations d'optimisation hiérarchisées. Il s'agit d'un projet collaboratif de suivi thérapeutique individualisé incluant le patient et les professionnels de santé. Il vise à définir, mettre en œuvre et évaluer des actions ciblant l'efficacité, la tolérance, l'adhésion médicamenteuse, tout au long du parcours de soins par l'intermédiaire de soins pharmaceutiques. Il s'agit de l'ensemble des actions préventives, curatives ou palliatives visant l'amélioration de la qualité de vie du patient par le pharmacien et son équipe.

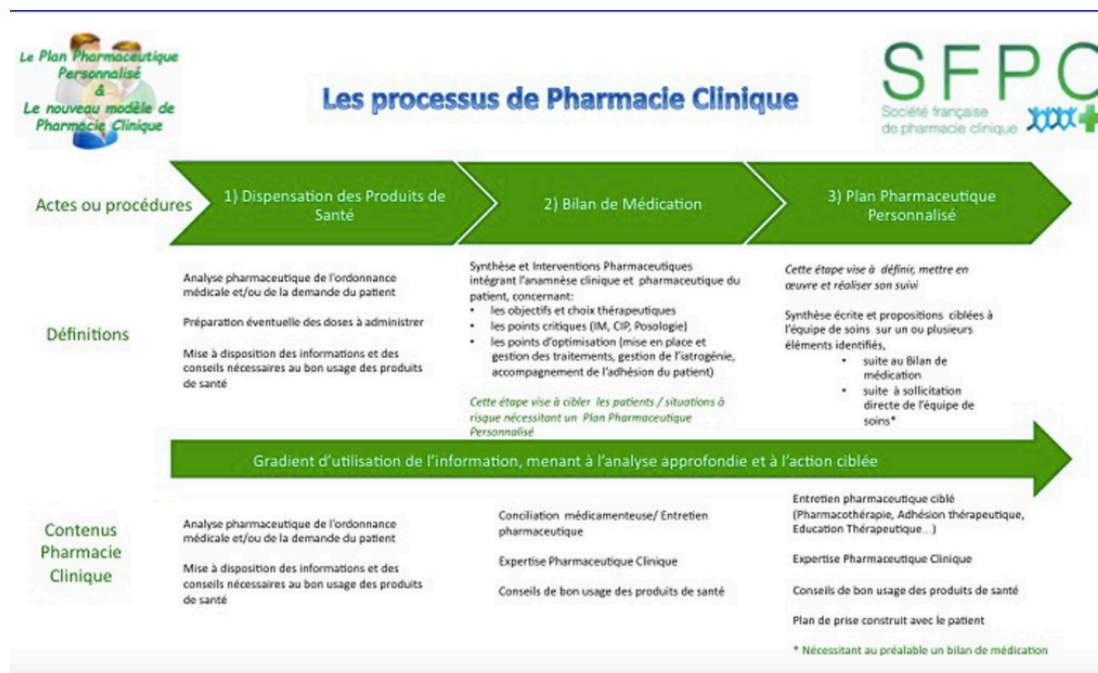


Figure 10 : Le modèle de pharmacie clinique de la SFPC

Source : « De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique » Allenet et al.

La voie inhalée est la voie privilégiée dans le traitement de l'asthme ou de la BPCO. La particularité de cette voie est qu'elle exige l'utilisation d'un dispositif médical pour optimiser la concentration de molécules actives au niveau bronchique. Ce dispositif médical doit être manipulé selon les recommandations du Résumé Caractéristique du Produit de chacun des dispositifs pour obtenir les meilleurs résultats cliniques. Une utilisation non-optimale des dispositifs d'inhalation peut faire partie des problématiques analysées par le pharmacien durant le bilan de médication. Des actions d'éducation ciblée peuvent constituer un des soins pharmaceutiques dispensés dans le cadre du plan pharmaceutique personnalisé.

3. Problématiques particulières liées à la prise en charge des maladies respiratoires obstructives

Pour obtenir l'effet pharmacologique, les particules doivent être d'un calibre très faible pour limiter le dépôt (et ainsi les pertes) au niveau oropharyngé. Des études de modélisations[37] ont montrées qu'une taille de particules supérieure à $5\mu\text{m}$ entraîne un phénomène d'impaction au niveau oto-rhino laryngée (ORL), une taille de particules entre $2\mu\text{m}$ et $5\mu\text{m}$ entraîne un phénomène d'impaction et de sédimentation au niveau des bronches. La bonne diffusion au niveau pulmonaire nécessite une taille de particule inférieure à $3\mu\text{m}$.

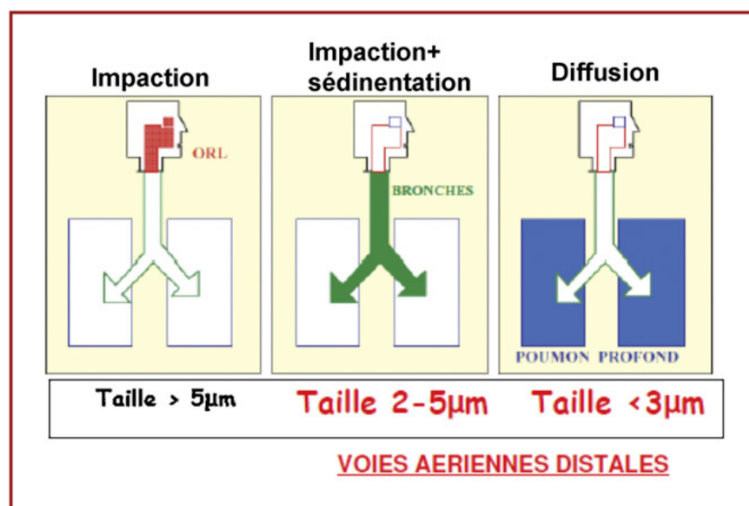


Figure 11 : Taille des particules et diffusion bronchique

Source : Dispositifs d'inhalation : propriétés et utilisation en pratique courante, SPLF 2011

L'inhalation peut se faire au moyen d'un nébuliseur, l'appareil d'inhalation est alors réutilisable et le consommable comprend uniquement les préparations liquides de molécules actives. Les molécules actives peuvent également être inhalées par l'intermédiaire d'un dispositif médical à usage unique (inhalateur) contenant ces molécules. Il existe alors plusieurs types d'inhalateurs :

- Préparation pour inhalation dispensées au moyen d'inhalateur pressurisé à valve

doseuse

- Préparation pour inhalation dispensée au moyen d'inhalateur non pressurisé à valve doseuse
- Poudre pour inhalation

3.1. Préparation liquide pour nébulisation

La préparation liquide pour nébulisation nécessite un appareillage particulier : Le nébuliseur. Il en existe 3 types : à air, à membrane vibrante et à ultrasons. Le type de nébuliseur le plus répandu est le nébuliseur à air. Il est composé de :

- Un compresseur qui génère de l'air comprimé.
- Un nébuliseur qui contient la solution de substance active : l'air comprimé passe et se charge en microparticules actives.
- Un masque facial permettant au patient de respirer l'air riche en particules actives.

Les nébuliseurs possèdent des avantages par rapport aux inhalateurs : l'inhalation est plus simple, efficacité supérieure, pas de synchronisation main/poumon. Ils sont toutefois moins utilisés en ambulatoire que les inhalateurs liés au fait que le matériel soit encombrant et spécifique, la durée d'une séance d'une vingtaine de minutes, et que le matériel doit être nettoyé après chaque utilisation. Ces éléments limitent l'observance. L'utilisation des inhalateurs est donc majoritaire en pratique courante.

3.2. Les types de dispositifs d'inhalations

De nombreux dispositifs sur le marché permettent l'inhalation de ces spécialités rendant possible l'effet pharmacologique de ces substances au niveau bronchique. Le dispositif médical est solidaire des molécules qu'il contient. Il dispose d'un nombre de doses limité et peut être réutilisable. Plusieurs types d'inhalateurs sont disponibles :

- Aérosol doseur pressurisé contenant le principe actif en solution : il est composé d'une valve doseuse, d'une cartouche constituant le réservoir de médicament et d'un système d'activation. Le réservoir de médicament est composé du principe actif et d'un gaz propulseur liquéfié sous pression. Après homogénéisation par mélange, le fait d'appuyer sur la cartouche libère une dose de particules sous forme de spray.

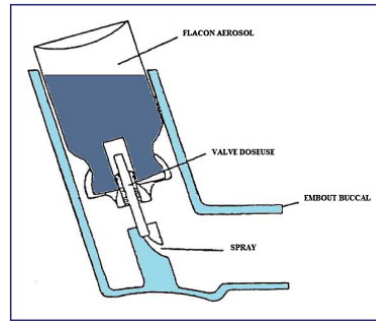


Figure 12 : Schéma d'un aérosol doseur pressurisé

- Inhalateur de brumisat contenant le principe actif en solution (Respimat®) : l'inhalateur de brumisat s'arme en faisant pivoter la cartouche dans la base transparente. La dose est ensuite libérée par le bouton d'activation.



Figure 13 : Schéma d'un inhalateur de brumisat

- Inhalateur de principe actif sous forme de poudre en gélule ou multidose : la dispersion des molécules à travers les bronches est déclenchée par l'inspiration. Le chargement de la dose peut s'effectuer de différentes manières : une gélule est insérée dans le dispositif puis percée, un levier est actionné, une molette tournée.

Le choix du dispositif d'inhalation est réalisé par le médecin au moment de la prescription et doit dépendre des caractéristiques physiopathologiques du patient. Chaque dispositif induit différentes contraintes : les inhalateurs pressurisés nécessitent une bonne coordination main-poumon, les inhalateurs sous forme de poudre sèche nécessitent un débit inspiratoire conséquent. Les dispositifs en gélule nécessitent une bonne maniabilité (tremblements, mauvaise préhension, arthrose) et en multidose une bonne vision pour s'assurer que la dose ait bien été armée. Chaque type d'inhalateur présente des avantages et inconvénients listés dans le tableau ci-dessous : le choix du dispositif est une décision thérapeutique au même titre que le choix du principe actif.

Classe de dispositif	Types	Dispositifs concernés	Avantages	Inconvénients
Aérosol doseurs pressurisés	Pressurisés	Spray® Rapihaler® Beclojet®	Prêt à l'emploi/maniable S'affranchit du débit inspiratoire Bonne reproductibilité dose émise Ressenti de la prise Adaptation chambre d'inhalation Bon marché	Coordination main-bouche requise Nécessité gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé important Majorité sans compteur de dose
	Autodéclenchés	Autohaler®	Presque prêt à l'emploi / Maniable Pas de coordination requise Bonne reproductibilité dose émise Meilleure dépôt pulmonaire Ressenti de la prise Bon marché	Nécessite un bon débit inspiratoire (30L/min) Nécessité gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé Pas de branchement sur chambre Pas de compteur de dose
	Avec chambre intégrée		Presque prêt à l'emploi/ maniable Pas de coordination requise S'affranchit du débit inspiratoire Faible dépôt oro-pharyngé Chambre d'inhalation intégrée	Variabilité de la dose inhalée Déperdition dans la chambre Nécessité gaz propulseur Pas de compteur de dose Pas de ressenti de la prise Relativement cher
Inhalateurs de poudre	Unidose	Breezhaler®, Aerolizer®, Handihaler®	Pas de coordination main-poumon Aucun gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé plus faible Compteur de dose	Difficultés chargement / 1ere prise Nécessité débit inspiratoire Variabilité de la dose inhalée Pas de branchement sur chambre Relativement cher
	Multidose	Diskus®, Spiromax®, Turbuhaler®, Ellipta® Novolizer®, Nexthaler® Easyhaler®, Twisthaler®		
Brumisat		Respimat®	S'affranchit du débit inspiratoire Bonne reproductibilité dose émise Pas de gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé plus faible Meilleur dépôt pulmonaire Compteur de dose Ressenti de la prise	Difficultés chargement / 1ere prise Difficulté d'utilisation Coordination requise Onéreux

Tableau 5 : Avantages et inconvénients des différents types d'inhalateurs
D'après la Société de Pneumologie de Langue Française

Chaque laboratoire a développé son propre dispositif d'inhalation pour propulser les différents principes actifs au niveau bronchique. Le nom du dispositif est souvent lié au nom commercial du médicament. Un inhalateur peut contenir une ou plusieurs classes pharmacologiques. Il existe des associations de 2 ou 3 molécules au sein d'un même dispositif d'inhalation. Une même molécule peut également être disponible sur le marché à partir d'inhalateurs différents.

En plus de ces dispositifs, les chambres d'inhalations permettent de s'affranchir de certaines erreurs de manipulations dans différentes classes de la population (enfants, personnes âgées). Il s'agit d'un dispositif additionnel interposé entre un aérosol doseur pressurisé et la bouche du patient. La coordination main-poumon n'est alors plus nécessaire : après avoir appuyé sur la cartouche, les particules en suspension se retrouvent dans la chambre d'inhalation. Ils permettent une utilisation en ventilation « normale » sans manœuvre respiratoire particulière et sont donc utiles dans des épisodes d'exacerbations notamment où la coordination main-poumon est plus difficile et le débit inspiratoire plus limité. Une des limites de ce dispositif

est son volume encombrant, constituant un frein pour l'observance [37]. Chacune des spécialités est répertoriée dans le tableau suivant.

		Traitement de courte durée d'action inhalés			
		AEROSOL DOSEUR PRESSURISÉ	INHALATEUR DE POUDRE MULTIDOSE	INHALATEUR DE POUDRE UNIDOSE	INHALATEUR DE BRUMISAT
β2 agoniste	A la demande	Airomir® Autohaler (salbutamol) Ventoline® spray (salbutamol)	Bricanyl® Turbuhaler (terbutaline) Ventilastin® Novolizer (salbutamol)		
Anticholinergique	A la demande	Atrovent® (Ipratropium)			
β2 agoniste + anticholinergique	A la demande	Bronchodual® spray (fenotérol + ipratropium)			
		Traitement de longue durée d'action inhalés			
β2 agoniste	1 inhalation par jour		Asmelor® Novolizer (formotérol)	Formoterol Breezhaler Onbrez breezhaler® (indacatérol)	
β2 agoniste	2 inhalations en une prise par jour				Striverdi® RespiMAT (olodatérol)
β2 agoniste	1 à 2 inhalations matin et soir	Serevent® spray (salmétérol) Formoair® spray (formotérol)	Serevent® Diskus (salmétérol)	Foradil® Aeralizer (formotérol)	
Corticoïdes inhalés	1 inhalation par jour	Alvesco® (ciclésone)			
Corticoïdes inhalés	2 prises par jour	Qvar® spray et Autohaler (béclométasone)			
Corticoïdes inhalés	2 à 4 inhalations par jour	Flixotide® spray (fluticasone) Béclométasone spray Béclospray® (béclométasone) Acorspray® (budésone)	Flixotide® Diskus (fluticasone) Pulmicort® Turbuhaler (budésone) Asmanex® Twisthaler (mométasone) Ecobec® Spiromax (beclométasone) Bemedrex® Easyhaler (beclomethasone)	Miflasone® Aeralizer (Beclométasone) Miflonil® Breezhaler (Budésone)	

Figure 14 : Références actuelles d'inhalateurs disponibles

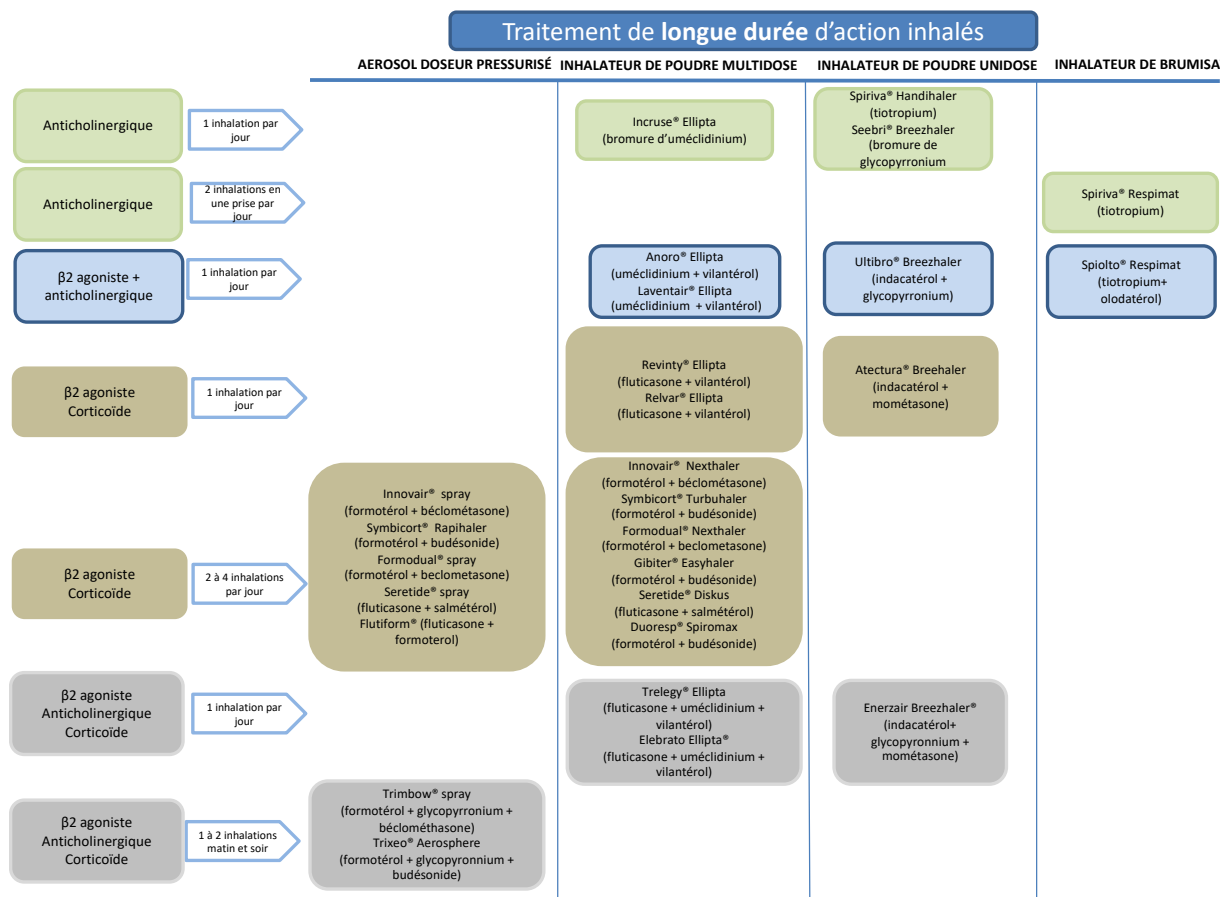


Figure 14 : Références actuelles d'inhalateurs disponibles

Le bon usage de ces inhalateurs est un élément indispensable à la qualité de la prise en charge médicamenteuse qui conditionne l'efficacité du traitement. La diversité des dispositifs multiplie les techniques d'utilisation, ce qui constitue une difficulté majeure à prendre en compte dans le parcours de soin des patients atteints d'asthme ou de BPCO. Concernant le bon usage des inhalateurs, il existe des étapes qui dépendent des inhalateurs et des étapes communes à tous les dispositifs qui sont liées à l'inhalation.

ETAPES SPECIFIQUES DE CHAQUE INHALATEUR

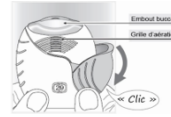
INHALATEURS DE POUDRE MULTIDOSE

Diskus®



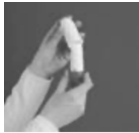
Faire coulisser le capuchon jusqu'à entendre un clic
Pousser le levier vers l'extérieur jusqu'à entendre un clic
Après inhalation, refermer le capuchon en le faisant coulisser jusqu'au « clic » le levier revient automatiquement à sa position d'origine

Ellipta®



Ne pas secouer l'inhalateur
Vérifier le compteur de doses
Tenir le dispositif en position vertical
Ouvrir entièrement le couvercle jusqu'au « clic » et vérifier que le compteur de doses ait diminué d'une unité
Ne pas obstruer l'orifice d'aération
Après inhalation, refermer le couvercle

Turbuhaler®



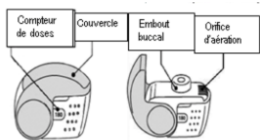
Vérifier le nombre de doses restantes (gradué de 10 en 10)
Enlever le capuchon en le dévissant
Tenir le dispositif en position verticale, molette rouge vers le bas
Tourner la molette à fond dans un sens puis dans l'autre, un « clic » doit retentir au premier ou au second tour
Revisser le capuchon après usage

Easyhaler®



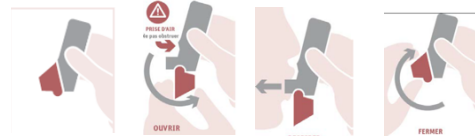
Vérifier la présence de dose
Enlever le capuchon
Agiter le dispositif afin de mélanger ses composants
Presser l'inhalateur jusqu'à entendre un clic
Procéder à l'inhalation
Remettre le capuchon

Nexthaler®



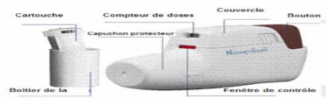
Vérifier le compteur de doses
Tenir le dispositif en position verticale
Ouvrir entièrement le couvercle
Ne pas obstruer l'orifice d'aération lors de l'inhalation
Après inhalation, refermer le couvercle et vérifier que le compteur ait diminué d'une unité

Spiromax®



Vérifier qu'il reste des doses sur le compteur
Tenir le dispositif verticalement, bouchon vers le bas
Préparer la dose en ouvrant le capuchon jusqu'au bout
Un clic se fait entendre
Ne pas obstruer l'aération lors de l'inhalation
Refermer le capuchon

Novolizer®

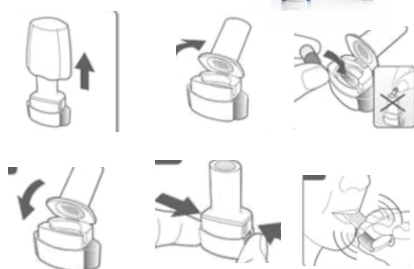


À LA PREMIÈRE UTILISATION

Insérez la cartouche dans l'inhalateur en orientant le compteur de doses face à l'embout buccal sans appuyer sur le bouton
Tenir le dispositif horizontalement
Retirer le bouchon protecteur
Appuyer à fond sur le bouton coloré, un double clic se fait entendre et la fenêtre de contrôle passe du rouge au vert
Pendant l'inhalation, un déclic se fait entendre
Après l'inhalation, la fenêtre de contrôle passe du vert au rouge indiquant que la prise a bien été inhalée

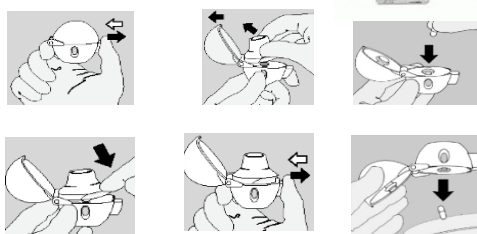
INHALATEURS DE POUDRE EN GÉLULE

Breezhaler®



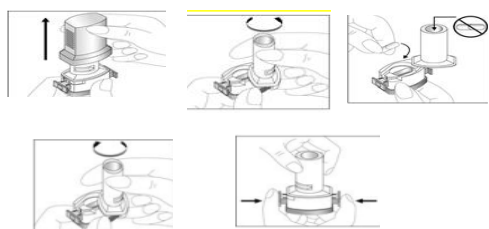
- Enlever le capuchon
- Ouvrir l'inhalateur en l'inclinant
- Insérer la gélule dans l'emplacement prévu
- Fermer l'inhalateur
- Percer la gélule en appuyant sur les 2 boutons simultanément
- Lors de l'inhalation, un bourdonnement se fait entendre
- Ouvrir l'inhalateur pour vérifier que la gélule soit bien vide

Handihaler®



- Ouvrir l'inhalateur en appuyant sur le bouton vert de perforation
- Ouvrir l'embout buccal en le soulevant
- Insérer la gélule dans l'emplacement prévu
- Refermer l'embout buccal jusqu'au déclic
- Perforer la gélule en appuyant sur le bouton vert de perforation
- Lors de l'inhalation, un bourdonnement se fait entendre
- Ouvrir l'inhalateur pour vérifier que la gélule soit bien vide

Aerolizer®



- Enlever le capuchon
- Ouvrir le socle en le faisant pivoter
- Placer la gélule dans l'emplacement prévu
- Refermer le socle en le remettant à sa position initiale jusqu'au déclic
- Percer la gélule en appuyant simultanément sur les boutons presseurs latéraux
- Après utilisation, vérifier que la gélule soit bien vide

AEROSOLS DOSEURS PRESSURISÉS

Spray



- Agiter le dispositif afin de mélanger ses composants
- Vider ses poumons
- Commencer à inspirer
- Appuyer sur la cartouche tout en continuant à inspirer lentement et profondément
- Retirer l'embout buccal et retenir sa respiration quelques secondes

Autohaler®



- AVANT LA PREMIÈRE UTILISATION**
- Tenir l'inhalateur verticalement, embout buccal vers le bas
 - Ôter le couvercle
 - Soulever le levier
 - Pousser la languette à la base de l'appareil pour libérer une bouffée

- À CHAQUE UTILISATION**
- Agiter l'appareil puis soulever le levier en tenant l'appareil bien droit
 - Inspirer lentement et profondément
 - Continuer l'inspiration lors de la libération de la dose
 - Rabaissier le levier après chaque inhalation

Rapihaler®



- À LA PREMIÈRE UTILISATION**
- Agiter le dispositif au moins afin de mélanger les composants
 - Enlever le capuchon de l'embout buccal (la lanière reste attachée au dispositif)
 - Tenir le dispositif à la verticale et appuyer sur le compteur de doses au sommet
 - Attendre une dizaine de secondes et répéter l'opération

- A CHAQUE UTILISATION**
- Bien vérifier la présence de doses
 - Agiter le dispositif afin de mélanger les composants
 - Enlever le capuchon de l'embout buccal
 - Tenir le dispositif à la verticale
 - Vider ses poumons
 - Inspirer lentement profondément
 - Appuyer sur le compteur de doses au sommet tout en continuant à inspirer
 - Retenir sa respiration quelques secondes

Figure 16 : Bon usage des inhalateurs de poudre en gélule
Source : Notices d'utilisations

Figure 17 : Bon usage des aérosols doseurs pressurisés
Source : Notices d'utilisations

INHALATEURS DE BRUMISAT

Respimat®



À LA PREMIÈRE UTILISATION

Retirer la base en appuyant sur le cliquet de sécurité
Insérer l'extrémité la plus étroite de la cartouche
Placer l'inhalateur sur une surface plane et appuyer
ferment sur le dispositif pour la mettre en place
Replacer la base
Maintenir la base tout en pivotant d'un cran le dispositif
(jusqu'au déclic)
Ouvrir le capuchon
Diriger l'inhalateur vers le sol
Appuyer sur le bouton afin de libérer la dose
Fermer le capuchon
Répéter les 5 dernières étapes jusqu'à ce qu'un nuage
soit visible

À CHAQUE UTILISATION

Maintenir la base tout en pivotant d'un cran le
dispositif (jusqu'au déclic)
Ouvrir le capuchon
Vider ses poumons
Inspirer lentement et profondément
Appuyer sur le bouton pour libérer la dose
Continuer à inspirer lentement et profondément
Retenir sa respiration une dizaine de secondes
Fermer le capuchon

Figure 18 : Bon usage des inhalateurs de brumisat

Source : Notice d'utilisation

ETAPES COMMUNES À L'ENSEMBLE DES INHALATEURS

Vider ses poumons en expirant profondément avant l'inspiration
Inspirer lentement et profondément dans le dispositif
Retenir sa respiration une dizaine de seconde
Reprendre une respiration normale
Se rincer la bouche après l'inhalation de corticoïdes permet de limiter la survenue de mycoses buccales

3.3. Données actuelles sur le bon usage des inhalateurs

Il existe une différence notable entre la masse de particules administrée et la masse de particules active. De 10 à 35% des particules administrées pourront entraîner un effet pharmacologique au niveau pulmonaire [37]. Ces pertes se retrouvent au niveau de l'environnement, de l'impaction au niveau ORL, lors de l'expiration et de l'épuration au niveau alvéolaire. Ces pertes sont, pour certaines, indépendantes de la technique d'inhalation et donc inévitables. D'autres peuvent être limitées par une bonne utilisation du dispositif :

- Bien porter le dispositif à la bouche limite les pertes au niveau de l'environnement.
- Vider ses poumons avant l'inhalation permet d'augmenter le volume inspiratoire et donc la quantité de molécules inhalées.
- Retenir sa respiration quelques secondes après l'inhalation permet de limiter les pertes liées à l'expiration.

L'intérêt de l'utilisation correcte des inhalateurs paraît être une condition requise à l'optimisation de cette fraction active. Plusieurs études alertent sur l'utilisation non optimale des dispositifs d'inhalation.

3.3.1. Étude observationnelle sur l'utilisation des inhalateurs [38]

Une étude observationnelle descriptive a été conduite en France du 1er février au 14 juin 2002. Une checklist a été définie pour chaque dispositif à partir de leur notice d'utilisation pour permettre d'analyser les techniques de prise. Ces checklists ont été fournies à 575 médecins généralistes afin d'étudier la technique de manipulation des patients lors d'un entretien en présentiel. Les médecins généralistes avaient un questionnaire à remplir, reprenant les éléments de cette checklist mais aussi des questions particulières sur l'inhalation (toux après l'inhalation, inhalation complète ou non de la dose, respiration par le nez). Trois-mille-huit-cent-onze questionnaires ont été recueillis. Au total, 769 questionnaires concernaient les Aerolizer®, 728 les Autohaler®, 894 les Diskus®, 552 les aerosols pressurisés et 868 les Turbuhaler®. Les résultats ont été conciliés dans le tableau suivant.

	Aerolizer® (n=769) %	Autohaler® (n=728) %	Diskus® (n=894) %	Spray (n=552) %	Turbuhaler® (n=868) %
Secouer l'inhalateur				33,5	
Insérer la gélule	0,7				
Presser et relâcher les deux boutons	3,8				
Mettre le levier en position verticale		6,2			
Tenir l'embout buccal vers soi			7		
Faire basculer le levier le plus loin possible			2,5		
Tenir l'inhalateur droit					18,1
Tourner la molette jusqu'au bout puis revenir en position initiale jusqu'au clic					14,9
Expirer avant l'inhalation	32,8	22,3	29,5	30,4	29,5
Expirer en dehors de l'embout buccal	6,9		6,6		5,3
Inspirer lentement et appuyer sur la cartouche				25,5	
Appuyer une seule fois sur la cartouche pendant l'inhalation				31	
Inhaler à travers l'embout buccal	1,4		1,9		0,9
Inhaler en tenant l'inhalateur correctement		5,4		5,5	
Continuer l'inspiration lente et profonde après la libération de la dose		36,9		37,2	
Retenir sa respiration quelques secondes	28,4	30,2	26,4	31	25,4

Tableau 6 : Pourcentage de patients n'ayant pas réalisé chaque élément de la checklist

Les étapes les moins maîtrisées par les patients sont « expirer avant l'inhalation » et « retenir sa respiration quelques secondes ». Ces étapes sont considérées comme indépendantes du dispositif et non retrouvées chez 40 à 47% des patients.

	Aerolizer (n=769) % [Intervalle de confiance]	Autohaler (n=728) % [Intervalle de confiance]	Diskus (n=894) % [Intervalle de confiance]	Spray (n=552) % [Intervalle de confiance]	Turbuhaler (n=868) % [Intervalle de confiance]
Au moins une erreur	54 [50-57]	55 [52-59]	49 [46-53]	76 [73-80]	54 [51-58]
Au moins une erreur dépendante de l'inhalateur	12 [10-14]	41 [38-50]	16 [14-19]	69 [66-73]	32 [29-35]
Au moins une erreur critique	12 [10-14]	11 [9-14]	11 [9-13]	28 [24-32]	32 [29-35]
L'opinion des généralistes sur l'inhalation totale de la dose	80 [77-83]	66 [62-69]	75,8 [72-77]	50 [46-54]	70 [67-73]
Estimation des généralistes sur la prise correcte	11 [8-13]	6 [4-8]	9 [7-11]	6 [3-9]	24 [21-28]

Tableau 7 : Répartition du nombre d'erreurs en fonction du dispositif

Les résultats montrent que 76% des patients qui utilisent des aérosols doseurs pressurisés ont fait au moins une erreur de manipulation contre 49 à 55% des patients qui utilisent des

inhalateurs de poudres sèches en fonction des dispositifs. La fréquence des erreurs augmente avec l'âge du patient.

3.3.2. Étude multicentrique observationnelle sur l'utilisation des inhalateurs en Italie [39]

Cette étude observationnelle multicentrique a concerné 20 centres de santé en Italie entre le 1^{er} novembre 2001 et le 1^{er} mars 2002. Les patients de l'étude correspondent aux patients volontaires qui avaient une consultation programmée aux centres pendant la période de l'étude. Un seul observateur formé évalue la technique de manipulation pour chaque centre. Une checklist prédéfinie a été utilisée pour chaque inhalateur afin d'évaluer la manipulation correcte des dispositifs. Plusieurs étapes critiques pour chaque inhalateur ont également été définies. L'étude a concerné 1404 patients âgés de 15 à 88 ans traités pour asthme ou BPCO. Parmi les observations, 230 concernait l'Aerolizer®, 524 le Turbuhaler®, 475 le dispositif Diskus®, 866 avec l'aérosol doseur pressurisé seul (MDI) et 190 avec chambre d'inhalation (LVS). Le nombre de patients dont la manipulation des inhalateurs est incorrecte selon les critères des auteurs est retranscrit dans le tableau suivant.

Dispositif concerné	Aerolizer®	Turbuhaler®	Diskus®	Aérosol pressurisé sans chambre d'inhalation	Aérosol pressurisé avec chambre d'inhalation
Nombre de patients dont la manipulation est incorrecte	32 (16,8%)	121 (23,1%)	108 (23,9%)	210 (23,9%)	5 (2,6%)

Tableau 8 : Nombre de patients dont la manipulation est incorrecte

Selon l'étude, les dispositifs Diskus® et les aérosols doseurs pressurisés sans chambre d'inhalation sont les dispositifs que les patients maîtrisent le moins. L'utilisation de la chambre d'inhalation permet cependant un pourcentage de patients dont la manipulation est correcte proche de 100%.

3.3.3. Meta analyse sur la mauvaise utilisation des inhalateurs de poudres sèches [40]

Il s'agit d'une méta analyse réalisée en mars 2007 de 47 études différentes traitant de l'utilisation incorrecte des inhalateurs dans le traitement de l'asthme ou de la BPCO.

Étude	Nombre de patients	Type d'inhalateur	Taux de patients dont la manipulation est incorrecte ou nombre d'erreurs
Hesselink et al.	558	Diskhaler®	4
		Cyclohaler®	11
		Rotahaler®	37
		Turbuhaler®	31
Van der Palen et al.	321	Turbuhaler®, Diskhaler®, Cyclohaler®, Ingelheim inhaler®,	29

		Rotahaler®	
Franks et al.	80	Inhalateur multidosé	25 erreurs
		Inhalateur unidosé	6 erreurs
Molimard et al.	3811	Aerolizer®	54
		Diskus®/Accuhaler®	49
		Turbuhaler®	54
Van der Palen et al.	152	Turbuhaler®, Diskhaler® Rotahaler®	40
Van Beerendonk et al.	316	Diskhaler®	49
		Rotahaler®	67
		Ingelheim inhaler®	36
Hilton	422	Turbuhaler®	4
		Rotahaler®	21
		Diskhaler®	19
Dompeling et al.	50	Rotahaler®	27
Nimmo et al.	20	Diskhaler®	68
		Turbuhaler®	94
Van der Palen et al.	123	Diskhaler®	14
		Rotahaler®	65
		Turbuhaler®	54
Kesten et al.	4529	Diskhaler®	10 chez les patients âgés et 3 dans les autres groupes d'âge combinés
Olaguibel Rivera et al.	296	Inhalateur de poudre sèche	30
Van der Palen et al.	50	Diskus®/accuhaler®	8
		Turbuhaler®	26
Campos et al.	150	Turbuhaler®	42
Cimas et al.	34	Turbuhaler®	26
Carrion-Valero et al.	554	Turbuhaler®	59
Serra-Battles et al.	169	Diskus®	30
		Turbuhaler®	31
Estarriol et al.	186	Turbuhaler®	68
Aiolfi et al.	71	Pulvinal®	18
Cinti et al.	158	Aerolizer®	17
Canessa et al.	309	Turbuhaler®	48
Girodet et al.	984	Turbuhaler®	38
		Aerolizer®	12
		Diskus®	13
Botting et al.	188	Turbuhaler®, Diskhaler®	33
Kamin et al.	1423	Turbuhaler®	39
		Diskus®	17
Giner et al.	30	Diskus®/Accuhaler®	0
		Easyhaler®	0
		Turbuhaler®	0
Ho et al.	500	Inhalateurs activés par l'inspiration	28
Rönmark et al.	326	Easyhaler®	55
		Diskus®/Accuhaler®	57
		Turbuhaler®	49

Tableau 9 : Pourcentage de patients dont la manipulation est incorrecte en fonction des études scientifiques

Parmi les études analysées dans cette méta-analyse, on note un pourcentage de 4 à 94% des patients qui ont une mauvaise technique d'inhalation en fonction des études. On constate une variation importante de ce taux ce qui traduit soit une difficulté à apprécier la bonne manipulation des inhalateurs soit une grande variabilité de leur capacité à utiliser leurs inhalateurs.

Inhalateur concerné	Erreur la plus fréquente	Seconde erreur la plus fréquente	Troisième erreur la plus fréquente
Rotahaler®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Ne pas retenir sa respiration	Position incorrecte de l'inhalateur
Diskhaler®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Dose inhalée incorrecte	Ne pas retenir sa respiration
Turbuhaler®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Position incorrecte de l'inhalateur	Ne pas retenir sa respiration
Diskus®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Ne pas retenir sa respiration	Dose inhalée incorrecte
Cyclohaler®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Ne pas retenir sa respiration	Position incorrecte de l'inhalateur
Aerolizer®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Ne pas retenir sa respiration	Dose inhalée incorrecte
Autohaler®	Ne pas expirer avant l'inspiration	Ne pas retenir sa respiration	Mauvaise position de l'embout buccal
Ingelheim inhaler®	Ne pas expirer avant l'inspiration		

Tableau 10 : Erreurs les plus courantes en fonction du dispositif

Quel que soit le dispositif d'inhalation, les erreurs les plus fréquentes sont majoritairement indépendantes de celui-ci : l'erreur la plus fréquente est « ne pas expirer avant l'inhalation », « ne pas retenir sa respiration » arrive en seconde position.

3.3.4. Enquête patients (2019) de Santé respiratoire France [41]

L'enquête patients de Santé respiratoire France est une étude observationnelle descriptive qui a été conduite via Internet du 27 septembre au 31 octobre 2019. Il a été demandé aux patients de répondre en ligne à une série de questions sur leurs connaissances de leurs maladies, leur formation, les difficultés perçues, leur observance ainsi que des questions sur l'utilisation de leurs inhalateurs. Plusieurs étapes importantes dans l'utilisation des inhalateurs ont été définies par les pneumologues : vérifier la présence de dose, vider les poumons, inspirer profondément et bloquer sa respiration. Une cohorte de 1190 patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (et/ou emphysémateux avec une prescription de traitement inhalé), âgés de 62 ans en moyenne, ont répondu au questionnaire établi par un comité scientifique composé de deux médecins pneumologues. Les résultats montrent que 44% de ces patients n'adoptent pas les bons gestes définis par les pneumologues. 35% des patients n'ont jamais lu la notice de leurs inhalateurs et 37% des patients n'ont jamais été formés. Les résultats montrent également que 35% des patients n'adhèrent pas ou peu à leurs traitements.

Ces travaux scientifiques montrent la mauvaise utilisation globale des inhalateurs par les patients. Le bon usage de ces dispositifs est toutefois indispensable au bon contrôle de la maladie, c'est pourquoi plusieurs programmes d'aide aux patients atteints d'asthme ou de BPCO existent afin de donner aux patients les capacités de maîtriser leurs traitements.

3.4. Programmes d'aide aux patients atteints de BPCO

3.4.1. Le programme de retour à domicile (PRADO) de la sécurité sociale

Le programme de retour à domicile a été mis en place en 2010 pour anticiper les besoins des patients en sortie d'hospitalisation.[42] Il assure un intermédiaire dans le parcours hôpital-ville. En pratique, le service dans lequel le patient est hospitalisé déclare le patient éligible au programme de retour à domicile. Un conseiller de l'assurance maladie vient à la rencontre du patient hospitalisé pour recueillir son adhésion avant sa sortie d'hospitalisation.

Le PRADO doit répondre à 3 objectifs :

- Préserver la qualité de vie et l'autonomie des patients
- Renforcer la qualité de la prise en charge en ville.
- Diminuer la durée de séjour à l'hôpital.

Initialement prévue sur les sorties de maternité, le PRADO comporte un volet sur la BPCO depuis 2015. Il s'agit d'un dispositif de collaboration pluridisciplinaire entre professionnels libéraux : médecins traitants, pneumologues, infirmières et masseurs-kinésithérapeutes sont impliqués dans le programme. En pratique, pour le volet BPCO, le programme prévoit :

- Le passage d'une infirmière une fois par semaine pour surveillance et éducation pendant 2 mois puis, pour les patients en stade II, III et IV, une séance deux fois par mois pendant 4 mois.
- Le passage d'un masseur-kinésithérapeute pour des séances de rééducation respiratoire et motrice dont la fréquence est à adapter aux besoins du patient.
- Deux consultations avec le médecin traitant, une dans la première semaine suivant la sortie et la seconde dans les deux mois suivants.
- Une consultation à un mois de l'hospitalisation avec un pneumologue.
- Un carnet patient lui est également remis.

En 2019 ans, 505000 patients ont bénéficié du PRADO dont environ 6000 patients atteints de BPCO. Le pharmacien n'est pas concerné par ce programme, l'éducation thérapeutique est assurée par les différents acteurs impliqués.

3.4.2. Programme d'éducation thérapeutique

La loi HPST de 2009 inscrit les programmes d'éducation thérapeutique dans le parcours de soin. Les décrets du 02 août 2010 et du 14 janvier 2015 en fixent les procédures et le cahier des charges [43]. Selon la Haute Autorité de santé, l'éducation thérapeutique se définit comme « un ensemble coordonné d'activités d'éducatrices destinés à des patients et à leur entourage et animés par une équipe de professionnels de santé avec le concours d'autres acteurs ».

Les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique sont l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation. Bien que certaines agences régionales de santé aient recensé le nombre de programmes d'éducation thérapeutique et de patients bénéficiaires, aucune estimation n'a été proposée au niveau national. De nombreuses études rendent compte du bénéfice clinique apporté par l'éducation thérapeutique dans le cadre de la BPCO comme le montre l'étude effectuée au dispensaire Émile Roux à Clermont-Ferrand [44]. Deux-cent-soixante-sept patients d'un âge moyen de 56 ans ont bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique orienté sur les patients atteints de BPCO entre 2011 et 2018. Un entretien initial individuel permettait d'établir un bilan médical pour chaque patient. Après celui-ci, le patient participait à 5 séances comprenant :

- Une séance sur la maladie qui avait pour but d'améliorer les connaissances du patient sur sa pathologie et de comprendre les critères de gravité.
- Une séance sur le traitement qui permettait de développer la compréhension et le bon usage du traitement. La vaccination anti-pneumococcique et anti-grippale y était également développée.
- Une séance qui avait pour objectif de promouvoir la kinésithérapie respiratoire.
- Une séance qui s'intéressait aux conseils diététiques.
- Une dernière séance qui abordait la problématique du tabagisme.

Ce programme faisait intervenir médecin, pharmacien, kinésithérapeute, infirmier et diététicien. Une évaluation finale à un an du programme a été effectuée. Les résultats sont les suivants :

Paramètre		Évaluation initiale	Évaluation à 12 mois
Couverture vaccinale contre le pneumocoque		55,80%	79,34%
Moyenne d'exacerbation par patient		1,43	0,12
Stade de dyspnée	Stade 1	13%	50%
	Stade 2	37%	30%
	Stade 3	39%	14%
	Stade 4	11%	6%
Tabagisme actif		71,37%	52,80%

Tableau 11 : Évolution des principaux indicateurs entre l'évaluation initiale et après participation au programme d'éducation thérapeutique

On constate une augmentation de la couverture vaccinale contre le pneumocoque ainsi que de la part de patients ayant arrêté le tabac après avoir suivi le programme d'éducation thérapeutique. La moyenne d'exacerbation par patient est passée de 1,43 à 0,12. On constate une diminution de la fréquence des dyspnées de stades graves (Stade 3 et 4) au profit des dyspnées plus légères (Stade 1 et 2). Même s'il ne fait pas partie des indicateurs d'évaluation retenus par les auteurs, le bon usage des inhalateurs est un des thèmes développés dans ce programme d'éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique, incluant le bon usage des inhalateurs, serait donc un élément important de la prise en charge médicamenteuse. La limite de ces programmes correspond au nombre restreint de patients impliqués : l'étude concerne 267 patients sur une période de 7 ans.

PARTIE II : Résultats

Article soumis à la revue « *le pharmacien clinicien* »

Bon usage des médicaments inhalés intégré au Plan Pharmaceutique Personnalisé en service de pneumologie

Proper use of inhalers integrated into Personalized Pharmaceutical Plan in a pneumology unit

Titre court : Impact du pharmacien clinicien sur le bon usage des inhalateurs

M. Roux^{a,*}, PY Grosse^a PharmD ; PhD, MC Dumon^b M.D, S. Conde^a PharmD, N. Wereszczynski^a PharmD, B. Bertrand^a PharmD

^a Service pharmacie, Centre Hospitalier de Grasse, 06130 Grasse, France

^b Service de pneumologie, Centre Hospitalier de Grasse, 06130 Grasse, France

* Auteur correspondant – Mail : maxime.roux06@gmail.com

Nombre de tableaux : 3

Nombre de figures : 2

Nombre de références : 9

Nombre de mots du corps du texte : 2296

Résumé

Introduction

Le pharmacien clinicien en service de soin assure la sécurité de la prise en charge médicamenteuse à toutes les étapes du parcours de soin. Une action ciblée sur le bon usage (BU) des inhalateurs dans le plan pharmaceutique personnalisé (PPP) a été intégrée à l'activité du pharmacien clinicien en pneumologie.

Matériel et méthodes

Le pharmacien réalise des bilans de médication (BM) à l'entrée des patients en pneumologie incluant une évaluation sur le BU des inhalateurs, établit des PPP pouvant inclure des actions ciblées d'éducation au BU des inhalateurs et réalise l'analyse pharmaceutique en service. L'évaluation du BU des inhalateurs repose sur un taux de maîtrise des étapes. Cette évaluation est réalisée à l'entrée puis 30 jours (J30) après la sortie par des outils de télésoins. L'objectif est d'évaluer l'impact du pharmacien sur l'évolution du BU des inhalateurs et sur les erreurs médicamenteuses corrigées lors de la conciliation médicamenteuse et l'analyse pharmaceutique.

Résultats

Entre novembre 2021 et avril 2022, 152 patients ont bénéficié d'un BM. L'amélioration du score de BU est de 12,4% ($p < 0,01$) avec un score moyen passant de 81,7% à 94,1% sur 44 patients représentant 53 médicaments. Le taux de résolution des divergences est de 67,6% à l'entrée et 60,7% à la sortie. Plus de 290 interventions pharmaceutiques (IP) ont été réalisées sur 8348 lignes de prescriptions validées, avec un taux d'acceptation de 61,4%.

Conclusion

Le pharmacien clinicien, présent quotidiennement en pneumologie, améliore le BU des inhalateurs par le patient et réduit les erreurs médicamenteuses grâce à la CM et l'analyse pharmaceutique en service.

Mots clés : Plan pharmaceutique personnalisé, bilan de médication, bon usage des médicaments, pharmacie clinique, éducation du patient.

Abstract :

Introduction

The clinical pharmacist ensures medication safety at each step of the care pathway. A proper use of inhalers in the Personalized Pharmaceutical Plan has been integrated into routine pharmaceutical activities in a pneumology unit.

Materials and methods

The pharmacist carries out medical reviews at hospital admission including a proper use of inhaler evaluation. He elaborates Personalized Pharmaceutical Plans some of which can contain proper use of inhalers action and he performs pharmaceutical analysis directly in the health unit. To assess the proper use of inhalers, the pharmacist makes a score based on a checklist for each inhaler. Patients have been evaluated during admission and 30 days after hospitalisation by telehomecare tools. The study aimed at assessing the clinical pharmacist's impact on the proper use of inhalers evolution, on medication errors solved during medication reconciliation and pharmaceutical analysis.

Results

From November 2021 to April 2022, medical reviews have been established for 152 patients. Proper use score improvement is 12,4% ($p < 0,01$), it went from 81,7% at admission to 94,1% after 30 days on a sample of 44 patients and 53 evaluations. Resolved discrepancies rate was 67,6% at admission and 60,7% at patient discharge. From 8348 prescribing lines validated, 290 pharmaceutical interventions have been made with an acceptance rate of 61,4%.

Conclusion

The clinical pharmacist, present on a full-time basis, increased the proper use of inhalers and reduced medication errors with medication reconciliation and pharmaceutical analysis in the health unit.

Keywords: Personalized Pharmaceutical Plan, medication review, proper use of inhalers, clinical pharmacy, patient education.

Nombre de mots du résumé : 250

Nombre de mots de l'abstract : 231

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) concerne 3,5 millions de personnes et 17 000 décès en 2017 [1] constituant un enjeu de santé publique majeur. Plusieurs travaux alertent sur la mauvaise utilisation des dispositifs d'inhalations accompagnant les médicaments inhalés et sur la nécessité de développer des actions ciblées d'éducation du patient au bon usage (BU) de ces médicaments [2][3][4][5][6]. De nombreux types de dispositifs sont disponibles selon les laboratoires multipliant les techniques d'inhalation et requièrent chacun différentes conditions [7]. Le BU des dispositifs est nécessaire pour obtenir une concentration optimale en substances actives au niveau bronchique et ainsi l'effet pharmacologique recherché. Depuis 2018, un pharmacien clinicien est intégré à l'équipe du service de pneumologie de 28 lits dans un centre hospitalier périphérique. Il réalise des bilans de médication (BM) et élabore des plans pharmaceutiques personnalisés (PPP) en collaboration avec l'équipe de soin, regroupant l'ensemble des soins pharmaceutiques administrés aux patients depuis leur admission jusqu'à leur sortie, selon les recommandations de la SFPC [8]. Afin d'améliorer le BU des médicaments inhalés, des séances éducatives réalisées par le pharmacien ont récemment été ajoutées à la prise en charge habituelle en service. Une étude rétrospective exploratoire a été menée sur les activités pharmaceutiques de novembre à avril 2022 afin d'évaluer l'impact du pharmacien clinicien au sein de cette équipe sur l'évolution du BU des médicaments inhalés. L'impact sur les erreurs médicamenteuses détectées et corrigées lors de la conciliation médicamenteuse et l'analyse pharmaceutique est également analysé.

Matériel et méthodes

Soins pharmaceutiques administrés aux patients hospitalisés en pneumologie

Depuis 2018, un pharmacien clinicien est intégré à temps plein dans l'équipe du service de pneumologie et réalise quotidiennement des soins pharmaceutiques.

- *Bilan de médication*

A l'admission, un entretien pharmaceutique du patient est effectué afin de réaliser le BM. Celui-ci comprend la conciliation médicamenteuse (CM) et revue des thérapeutiques, associées à une expertise pharmaceutique clinique. Lorsque le traitement habituel du patient comprend un médicament inhalé, son BU est évalué. Cette évaluation repose sur la maîtrise et le bon enchaînement chronologique des étapes nécessaires. Le taux de réussite des étapes constitue le score de maîtrise exprimé en pourcentage. Les étapes considérées sont celles décrites dans le résumé des caractéristiques du produit de chaque médicament inhalé et celles proposées par la Société de Pneumologie de Langue Française [9]. On distingue les erreurs liées à la manipulation de l'inhalateur (erreurs dépendantes de l'inhalateur) et liées à l'inhalation (erreurs indépendantes de l'inhalateur). Les éléments principaux du BM et le score de maîtrise des médicaments inhalés sont tracés dans le Dossier Patient Informatisé (DPI) (DxCare®, Dedalus). Les éléments descriptifs de la CM, le nombre de divergences intentionnelles non documentées (DIND) et nombre de divergences non intentionnelle (DNI) résolues ou non sont enregistrés dans un module spécifique de conciliation développé en interne et intégré au DPI.

- *Plan pharmaceutique personnalisé*

Le BM permet, pour des patients ciblés, d'établir le PPP en collaboration avec médecins et patient. Il contient notamment une analyse des thérapeutiques prescrites avec formulation d'IP afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients hospitalisés. Ces IP sont formulées informatiquement sur le logiciel de prescription intégré au DPI et, pour certaines, notifiées oralement au prescripteur. Le PPP peut également contenir une action ciblée d'éducation du patient au BU des médicaments inhalés pour les patients n'ayant pas montré une maîtrise totale lors du BM. Dans ce cas, l'intervention du pharmacien clinicien auprès du patient est systématiquement ajoutée à la prise en charge habituelle du service, qui repose sur

les explications données par les infirmières et les médecins et l'inclusion possible dans un programme d'ETP dédié dispensé au sein du service. Une CM est effectuée à la sortie du patient, au cours de laquelle un entretien pharmaceutique permet d'expliquer au patient l'évolution des traitements habituels entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation. Un courrier de sortie à destination du médecin traitant est remis au patient reprenant les changements de traitement à la suite de l'hospitalisation. Un suivi 30 jours après la sortie (J30) est réalisé par le pharmacien par télésoins pour évaluer l'évolution de la prise en charge médicamenteuse du patient et le BU des médicaments inhalés, en utilisant le même score qu'à l'entrée en hospitalisation. La visioconférence est privilégiée. En cas d'appel téléphonique, une description du BU est demandée au patient et des questions ouvertes sont posées en cas d'omission d'une étape afin de caractériser la maîtrise ou non de celle-ci.

Toutes les IP, formulées informatiquement ou informatiquement et oralement, font l'objet d'une traçabilité dans une base de données spécifique dans les 24 heures suivant l'intervention. Les principaux éléments descriptifs (la date, le numéro de séjour, le médicament, le mode de transmission, le type d'intervention, la solution proposée ainsi que son acceptation) sont collectés. Le taux d'acceptation et le type d'IP a été comparé aux interventions faites seulement par informatique sur une période témoin de 6 mois sans la présence d'un pharmacien dans le service. Les éléments de la CM de sortie sont enregistrés dans le module de conciliation et les documents de lien avec la ville sont enregistrés dans le DPI. Le suivi à J30 et le score de maîtrise des médicaments inhalés sont tracés dans le DPI.

- *Action ciblée d'éducation du patient au bon usage des médicaments inhalés*

Une action ciblée d'éducation du patient au bon usage des médicaments inhalés est proposée aux patients admis en hospitalisation complète en service de pneumologie, pour lesquels un mauvais usage a été dépisté lors du bilan de médication. Lors de l'éducation ciblée, chaque

étape, maîtrisée ou non, est revue avec le patient et son intérêt expliqué. Le mécanisme d'action, la posologie, l'indication du traitement sont également décrits.

Extraction des données

L'ensemble des données issues de l'activité du pharmacien clinicien sont extraites rétrospectivement du DPI et pseudonymisées. Elles sont traitées et analysées dans un logiciel de tableur de données (Excel®, Microsoft).

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes [Intervalle de confiance au risque seuil 5%]. Un test de Wilcoxon est utilisé pour comparer deux variables quantitatives d'échantillons appariés. Un test de chi-deux est utilisé pour comparer deux variables qualitatives indépendantes. Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

Résultats

Population

Entre novembre 2021 et avril 2022, 534 patients ont été admis dans le service de pneumologie et 152 patients ont bénéficié d'un BM (tableau I). Soixante-huit patients ont été évalués sur le BU de leurs médicaments inhalés et 44 patients ont été réévalués à J30. Parmi ces 44 patients, 38 ont été évalués à J0 et à J30 avec les mêmes médicaments inhalés (Figure 1).

Bon usage des inhalateurs

Le score de maîtrise montre une amélioration de 12,39% [IC_{0,05} : 12,35 ; 12,43] avec un score moyen passant de 81,72% [IC_{0,05} : 81,68 ; 81,76] à 94,1% [IC_{0,05} : 94,07 ; 94,13] ($p < 0,01$ selon le test de Wilcoxon) (tableau II). Parmi la cohorte des 68 patients évalués à l'entrée, le score de maîtrise moyen est de 81,27% [IC_{0,05} : 78,27 ; 84,27]. Parmi ces patients, 19 ont obtenu un score de 100% et n'ont donc pas bénéficié d'action d'éducation sur le bon usage des inhalateurs. Le nombre d'erreurs relevées est de 107. Parmi ces erreurs, 84,1% d'erreurs

indépendantes du dispositif d'inhalation et 15.9% erreurs dépendantes du dispositif d'inhalation sont retrouvées. Parmi les étapes indépendantes de l'inhalateurs, les étapes dont la maîtrise est la plus faible sont « expirer avant l'inhalation » (pour 24 patients soit 64,7% des patients), « retenir sa respiration quelques secondes » (pour 21 patients 69,1%) et « vérifier le bon amorçage de la dose pour les dispositifs le nécessitant » pour les dispositifs le nécessitant (pour onze patients (21,1%)). Parmi les étapes dépendantes de l'inhalateur, sept patients sur les 30 (23,7%) n'agitent pas le spray avant l'utilisation.

Pour l'évaluation du bon usage à J30, le mode de rappel était pour 35 patients (79,5%) par téléphone et pour neuf patients (20.5%) par appel vidéo. Les étapes les moins maîtrisées sont indépendantes du dispositif, « vérifier que le compteur de dose ait diminué d'une unité » (73.7%) dans le cas des dispositifs inhalateurs de poudre sèche multidose et inhalateurs de brumisat qui le permettent et « retenir sa respiration quelques secondes » (81.1%).

Bilan de médication

Un BM a été effectué pour 152 patients intégrant la CM, parmi lesquels 117 (77%) ont pu bénéficier d'une conciliation à la sortie. A l'admission, 316 divergences ont été retrouvées soit 2,07/patient, 215 divergences non intentionnelles (DNI) et 91 divergences intentionnelles non documentées (DIND). Les divergences ont été résolues dans 65,5% des cas et dans 91,6% des cas spécifiquement pour les DNI. Au moins une divergence est retrouvée à l'entrée pour 65,1% des patients. A la sortie, 89 divergences ont été retrouvées, 44 DNI et 35 DIND. Les divergences ont été résolues dans 58,2% des cas et dans 95,4% des cas spécifiquement pour les DNI. L'ordonnance médicamenteuse à l'admission comptait en moyenne dix lignes (minimum : 2 ; maximum : 22). Les 3 sources les plus couramment utilisées étaient le patient (74%), l'ordonnance (73%) et la pharmacie de ville habituelle (55%). Un plus grand nombre de divergences est retrouvé pour les patients entrés par les

urgences (2,32 divergences/patient), âgés de 65 ans ou plus (2 divergences/patients) ou polymédiqués (2,34 divergences par patient) (tableau III).

Interventions pharmaceutiques

Le nombre total d'IP sur la période d'étude est de 290 IP, 115 ont été effectuées à l'oral et informatiquement sur le DPI et 175 seulement informatiquement. Le taux d'acceptation des IP formulées oralement sur la période d'étude (83.5% (96/115)) est supérieur ($p < 0,01$ selon le test de chi-deux) à celui des IP faites sur le logiciel de prescription à la même période (46.9% (82/175)). La totalité des IP orales a entraîné soit une modification instantanée de la prescription soit une justification de la non-modification de celle-ci. En comparaison, sur la période témoin, 230 IP avaient été réalisées, uniquement informatiquement. Le taux d'acceptation était de 45.7% (105/230) ce qui le rend inférieur ($p < 0,01$ selon le test de chi-deux) au taux d'acceptation des IP effectuées sur la période de l'étude (61,4% (178/290)) (Figure 2).

Plus de la moitié des IP réalisées informatiquement concerne la substitution/échange (58,8%) et l'adaptation posologique (20,6%). Concernant les IP transmises oralement, l'adaptation posologique (28,7%), la substitution/échange (27,8%) et l'arrêt (20%) sont les interventions les plus fréquentes.

Discussion :

Dans la cohorte de patients étudiés, hospitalisés dans un service de pneumologie, les erreurs liées au BU des médicaments inhalés sont fréquentes et le score de maîtrise à l'entrée n'est que de 81,7%. L'ajout d'une séance d'éducation ciblée au BU, intégré dans le PPP, proposée par le pharmacien clinicien présent dans le service de pneumologie permet d'améliorer la maîtrise des médicaments inhalés de 12,4% 30 jours après la sortie d'hospitalisation. Durant le séjour hospitalier, la présence du pharmacien clinicien dans le service lui permet de réaliser un BM initial et mettre en place un PPP adapté. Cela améliore la qualité et la sécurité de la

prise en charge médicamenteuse tout au long du parcours de soins du patient, en détectant les ruptures de continuité du traitement de fond aux points de transition et en formulant des IP efficaces. De plus, la présence dans le service permet de répondre aux questions et problématiques des équipes médicales et paramédicales, qui n'auraient probablement jamais été posées sinon.

La diversité des dispositifs d'inhalation liés aux médicaments, développés par chaque laboratoire pharmaceutique, semble être un facteur prépondérant dans le mésusage. En effet, de nombreuses erreurs sont constatées sur les étapes dépendantes de l'inhalateur : « agiter le dispositif » pour les aérosols doseurs pressurisés, « charger la cartouche » pour le Respimat[®], « ramener la molette en position initiale » pour le Turbuhaler[®]. Certains dispositifs semblent inadaptés dans des situations particulières. Dans la cohorte étudiée, 2 patients ont diminué leur maîtrise avec des inhalateurs de poudres sèches et ont dû être ré-hospitalisé pour exacerbation, la diminution du volume inspiratoire liée à la détérioration de leurs fonctions respiratoires ayant entraîné une incapacité de prendre correctement leur inhalateur. Cependant, d'autres erreurs sont fréquemment retrouvées sur des étapes non dépendantes du dispositif, comme l'expiration avant l'inhalation et retenir sa respiration après inhalation, conformément à ce qui est retrouvé dans la méta-analyse de Lavorini et al. [3]. Le choix du médicament en fonction du dispositif l'accompagnant semble pertinent.

La présence du pharmacien clinicien dans le service permet de nombreux soins pharmaceutiques et d'adapter son activité aux besoins spécifiques des patients pris en charge. Grâce à sa présence quotidienne à temps plein, de multiples aspects de la qualité et de la sécurité de la prise en charge médicamenteuse sont optimisés. Cependant, lors des hospitalisations pour exacerbation, les bronchodilatateurs de courte durée d'action sont administrés par nébulisation et non au moyen des médicaments inhalés habituels du patient, qui n'ont donc pas pu être évalués dans l'étude. Le suivi à J30 n'a pu être réalisé dans des

conditions strictement équivalentes à l'évaluation initiale mais au moyen d'outils de télésoins développés durant l'épidémie de Covid-19, améliorant la convivialité de l'entretien par rapport à un appel téléphonique simple. Ces 2 éléments suggèrent l'intérêt d'un partenariat hôpital – ville, notamment avec les pharmaciens d'officine, dans les actions de suivi et d'éducation au BU des médicaments inhalés.

Conclusion

La présence du pharmacien en service permet l'optimisation du bon usage du médicament tout au long du parcours de soin du patient. Ainsi, le bon usage des médicaments inhalés par les patients est amélioré. La maîtrise totale n'est pas atteinte, ce qui incite l'équipe à poursuivre l'éducation en impliquant les professionnels de ville. De plus, les divergences dans le traitement de fond sont détectées et corrigées efficacement, l'analyse pharmaceutique des prescriptions est réalisée de manière efficace et les échanges entre le service et la PUI sont enrichis et fluidifiés.

La présence du pharmacien dans le service permet de mettre en place les soins pharmaceutiques et de les adapter selon les besoins des patients et du service.

Conflits d'intérêts : aucun

- [1] Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Inserm, La science pour la santé - 13/07/2017. *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/> (accessed 4 March 2022).
- [2] Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of Handling of Inhaler Devices in Real Life: An Observational Study in 3811 Patients in Primary Care. *Journal of Aerosol Medicine* 2003; 16: 249–254.
- [3] Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 593–604.
- [4] Enquête : ‘Patient’ 2019 Santé respiratoire France. *Association Santé Respiratoire France*, <https://sante-respiratoire.com/enquete-traitement-inhalateur/> (2020, accessed 20 February 2022).
- [5] Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2004; 93: 439–446.
- [6] Wojcik A, Renard C, Bergqvist D, Coleaux P, Cuingnet C. Bon usage des dispositifs inhalés dans un centre hospitalier gériatrique : des outils pour l’éducation des patients et la formation des soignants. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2019; 54: 408–414.
- [7] Ferré A, Dres M, Roche N, et al. Les dispositifs d’inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. *Aérosolstorming du GAT*, Paris 2011. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012; 29: 191–204.
- [8] Allenet B, Juste M, Mouchoux C, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2019; 54: 56–63.
- [9] Guide ZÉPHIR. *Société de Pneumologie de Langue Française*, <https://splf.fr/videos-zephir/> (2022, accessed 7 April 2022).

Population des patients dont le bon usage des inhalateurs a été évalué pendant l'hospitalisation		
Nombre de patients évalués initialement (n)		68
Âge moyen (+/- écart type) (années)		73,1 (+/- 9,3)
Nombre total de questionnaire complétés (n)		100
Motif d'hospitalisation (n (%))	Exacerbation BPCO	38 (55,9)
	Motif infectieux sans exacerbation	10 (14,7)
	Motif cancérologique	6 (8,8)
	Embolie pulmonaire	4 (5,9)
	Réévaluation fonctionnelle	4 (5,9)
	Exacerbation asthme	3 (4,4)
	Autre	3 (4,4)
Nombre de types d'inhalateurs par patient (n)		1,5
Genre (n(%))	Femme	38 (55,9)
	Homme	30 (44,1)
Type d'inhalateur (n)	BREEZHALER	7
	DISKUS	5
	ELLIPTA	17
	HANDIHALER	16
	RESPIMAT	5
	SPRAY	30
	TURBUHALER	30
Population concernée par le bilan de médication		
Nombre de patients (n)		152
Âge (années) [+/-Ecart type]		76 [65-87]
Sexe (n (%))	Homme	79 (52)
	Femme	73 (48)
Nombre de comorbidités [+/-Ecart type]		3 [1-5]
Motif d'hospitalisation (n(%))	Infection respiratoire	60 (39,5%)
	Exacerbation BPCO	37 (24,3%)
	Motif cardiaque	10 (6,6%)
	Traumatisme thoracique / Fracture	10 (6,6%)
	Autres	8 (5,5%)
	Embolie pulmonaire	6 (4%)
	Motif cancérologique	5 (3,3%)
	Réévaluation fonctionnelle respiratoire	5 (3,3%)
	Altération de l'état général	5 (3,3%)
	Exacerbation asthme	4 (2,6%)
	Pneumothorax	2 (1,3%)
Mode d'admission	Urgences (n(%))	119 (78,3%)
	Entrée directe (n(%))	28 (18,4%)
	Transfert (n(%))	5 (3,3%)

Tableau I : description des populations des patients dont le bon usage des inhalateurs est évalué et des patients bénéficiant d'un bilan de médication

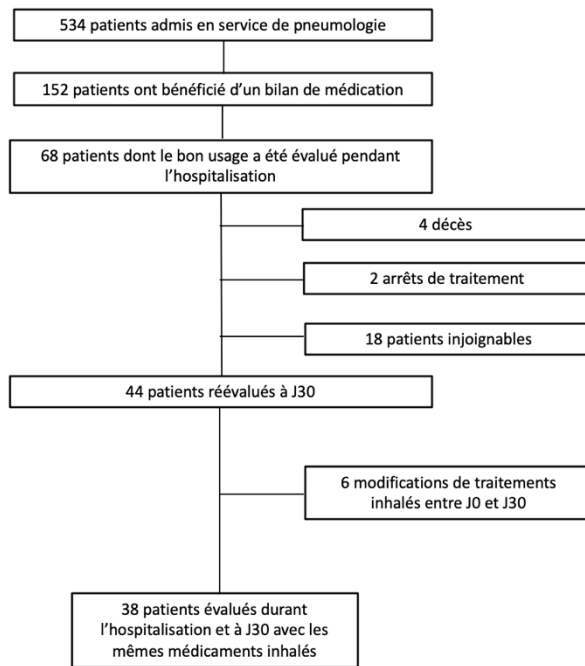


Figure 1 : schéma de l'étude

	Pendant l'hospitalisation	J30	Test t
Maîtrise des étapes indépendantes du dispositif (%)	67.3	89.7	
Maîtrise des étapes dépendantes du dispositif (%)	95.5	99.7	
Score moyen (%)	81.7	94.1	*** $p < 0.01$

Tableau II : évolution du score moyen de maîtrise entre l'hospitalisation et J30

	Patient (n)	DNI		DIND	
		n	DNI/patient	n	DIND/patient
Population totale	152	215	1,41	91	0,60
Type d'entrée :					
Par les urgences	119	196	1,65	81	0,68
Transfert d'un service	5	10	2	0	0
Entrée directe	28	9	0,32	10	0,36
Age :					
< 65 ans	23	28	1,2	15	0,65
>ou= 65 ans	129	187	1,45	76	0,59
Polymédication (>ou= 5 médicaments)					
non	32	17	0,53	8	0,25
oui	120	198	1,65	83	0,69

Tableau III : répartition des divergences en fonction des critères de priorisation de la HAS

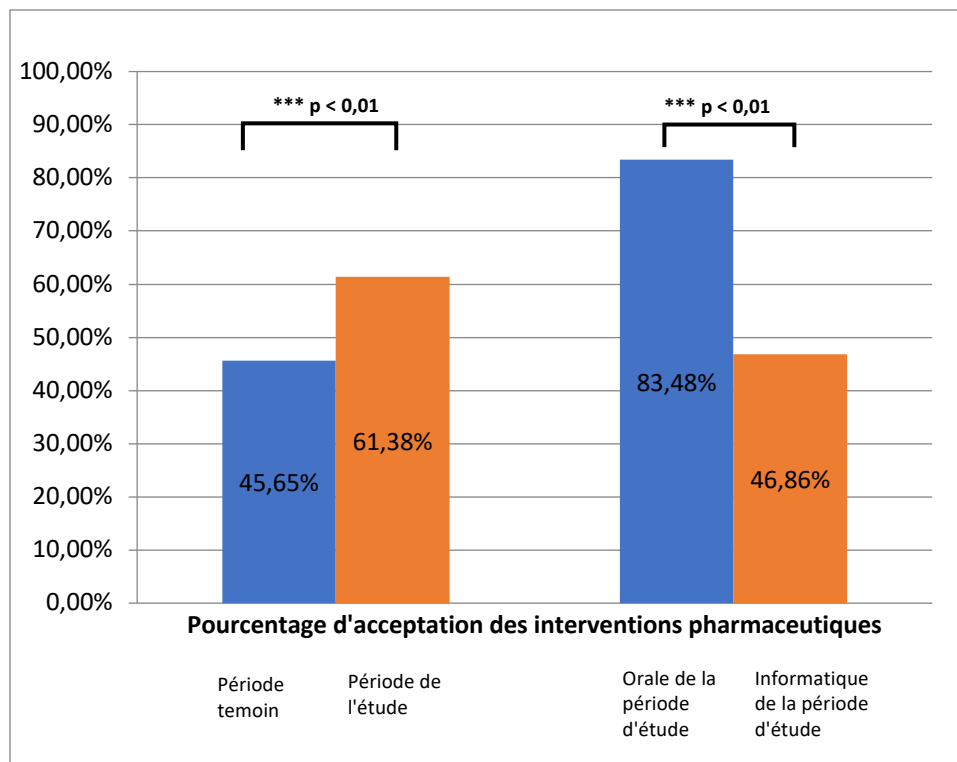


Figure 2 : acceptation des interventions pharmaceutiques (IP) en fonction du mode de transmission

PARTIE III : Discussion

La mise en place d'un pharmacien clinicien en service de soin présente de nombreux avantages :

- Bilan de médication à l'entrée :

La présence dans le service permet l'entretien avec les patients, la résolution des divergences au contact des prescripteurs, l'établissement du plan pharmaceutique personnalisé en collaboration avec l'équipe de soin.

- Interventions pharmaceutiques :

Nous avons pu démontrer dans le cas de notre hôpital un taux d'acceptation supérieur des interventions pharmaceutiques réalisées oralement en comparaison aux interventions pharmaceutiques rédigées sur le logiciel de prescription. La présence dans le service permet d'intervenir auprès des prescripteurs au moment où ils sont les plus disponibles et donc susceptibles de modifier la prescription selon les recommandations du pharmacien. La présence au sein de l'équipe permet d'échanger sur les médicaments prescrits et d'avoir ainsi une connaissance totale des raisons de la non-modification de la prescription.

- Bon usage des inhalateurs :

Les scores de bon usage des inhalateurs des patients de notre étude ont augmenté après l'intervention du pharmacien. Les erreurs retrouvées pour les patients hospitalisés sont en adéquation avec celles retrouvées dans la méta-analyse de Lavorini et al. [40], à savoir en majorité l'expiration avant l'inhalation et le fait de retenir sa respiration après l'inhalation. Le référencement à l'hôpital limite l'évaluation des patients possédant des dispositifs non disponibles au livret. Dans ce cas, des dispositifs de démonstration ont été utilisés. Ce travail montre également l'intérêt de l'action d'éducation dans le cadre des substitutions liées au livret thérapeutique de l'hôpital, de par la multitude de techniques de manipulation due à la diversité des dispositifs inhalés.

- Activités annexes liées à la présence du pharmacien dans le service :

Le pharmacien améliore le lien entre le service de pharmacie et le service de soins et fluidifie ainsi l'organisation du circuit du médicament : traitement non reçu par les infirmières, recommandations pour le stockage et la préparation de médicaments spécifiques, référencement au livret thérapeutique de l'hôpital, gestion des molécules onéreuses depuis le respect de l'indication au moment de la prescription à la traçabilité de l'administration, aide aux demandes d'accès précoce sur les plateformes dédiées auprès des prescripteurs.

- Conciliation et entretien de sortie

La conciliation de sortie réalisée par le pharmacien clinicien permet d'assurer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse au point de transition entre l'hôpital et la ville. L'entretien de sortie permet la bonne compréhension des traitements du patient et améliore son adhésion.

La présence d'un pharmacien au sein du service de soin permet de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses de l'entrée à la sortie du patient et à toutes les étapes du circuit du médicament : validation de la prescription, dispensation, préparation des doses et administration. La proximité avec l'équipe de soin facilite les échanges d'informations, contribue à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse et permet l'optimisation organisationnelle du circuit du médicament.

La réglementation de plus en plus stricte en matière de sécurisation du médicament est en phase avec l'essor des activités de pharmacie clinique en service de soin. Le manque de ressources pharmaceutiques limite toutefois la possibilité d'effectuer une activité de pharmacie clinique à temps plein dans l'ensemble des services de soin. Une solution envisageable serait l'exercice de la pharmacie clinique dans plusieurs services de soins, avec une participation des préparateurs en pharmacie à certaines activités particulières permettant au pharmacien d'exercer l'expertise pharmaceutique clinique auprès d'un plus grand nombre de patients.

REFERENCES

- [1] Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Inserm, La science pour la santé - 13/07/2017. *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/> (accessed 4 March 2022).
- [2] Qu'est-ce que la BPCO ? *Association Santé Respiratoire France*, <https://sante-respiratoire.com/bpco-2/quest-ce-que-la-bpco/> (accessed 27 January 2022).
- [3] La BPCO en chiffres. *Association Santé Respiratoire France*, <https://sante-respiratoire.com/bpco-2/la-bpco-en-chiffres/> (accessed 27 January 2022).
- [4] 'BPCO Etat des lieux en France' Marie Christine Delmas - Santé Publique France juin 2019, <http://www.rencontresantepubliquefrance.fr/wp-content/uploads/2019/06/1-DELMAS.pdf> (accessed 27 January 2022).
- [5] Les complications de la BPCO : une hospitalisation au cas par cas HAS 01/2020. *Haute Autorité de Santé*, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118953/fr/les-complications-de-la-bpco-une-hospitalisation-au-cas-par-cas (accessed 4 March 2022).
- [6] Elsevier, Nonnotte AC. Insuffisance respiratoire chronique. *Elsevier Connect*, <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine-generale/insuffisance-respiratoire-chronique> (2017, accessed 4 March 2022).
- [7] Guide du parcours de soins BPCO - HAS actualisé novembre 2019, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf#page=88 (accessed 27 January 2022).
- [8] Dossier thématique Asthme Santé Respiratoire France Mis à jour 28 octobre 2021, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme> (accessed 20 February 2022).
- [9] 'L'asthme' - Santé respiratoire France. *Association Santé Respiratoire France*, <https://sante-respiratoire.com/lasthme/> (accessed 27 January 2022).
- [10] Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Rev Mal Respir* 2021; 38: e1–e13.
- [11] Collège des enseignants de pneumologie 2015 - Item 184, http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_184_ASTHME.pdf (accessed 27 January 2022).
- [12] Recommandations BPCO Vidal Mis à jour 16 août 2021. *VIDAL*, <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/bpco-1458.html> (accessed 20 February 2022).

- [13] Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques da Silva V, Martin C, Thibault de Menonville C, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021. *Rev Mal Respir* 2021; 38: 539–561.
- [14] Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carteaux G, Charasse C, et al. Prise en charge de l'exacerbation sévère d'asthme. *Médecine Intensive Réanimation* 2020; 29: 43–64.
- [15] Philippart F. Place de la corticothérapie dans l'arsenal thérapeutique aux urgences: mise au point. *Réanimation* 2006; 15: 533–539.
- [16] Ministère des Solidarités et de la Santé. Glossaire, <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/iatrogenie> (2022, accessed 19 January 2022).
- [17] Guide pédagogique de l'OMS pour la sécurité des patients 2012, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/resume_module_11.pdf (accessed 19 January 2022).
- [18] Glossaire ANSM, <https://ansm.sante.fr/glossaire/E> (accessed 19 January 2022).
- [19] Castot A. *Etude EMIR AFSSAPS : Résultats d'une étude nationale 25 septembre 2008*.
- [20] Enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis> (accessed 19 January 2022).
- [21] Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: The PRACTiCe Study May 2012 Avery A, Barber N, Ghaleb M, Franklin BD, Armstrong S, Crowe S, et al., <https://www.rpharms.com/Portals/0/Documents/Old%20news%20documents/news%20downloads/gmc-report.pdf> (accessed 9 March 2022).
- [22] Claesson CB, Burman K, Nilsson JLG, Vinge E. Prescription errors detected by Swedish pharmacists. *Int J Pharm Pract* 1995; 3: 151–156.
- [23] World Health Organization. *The high 5s project: interim report - December 2013*. Geneva: World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330068> (2014, accessed 29 January 2022).
- [24] Loulière B, Roudaut M, Briançon S, Thilly N, Empereur F, Gendarme S. Rapport d'expérimentation sur la mise en oeuvre de la conciliation des traitements médicamenteux - HAS. 125.
- [25] EUNetPaS Project information, <https://www.eu-patient.eu/Projects/completed-projects/EUNetPaS/> (accessed 27 January 2022).

- [26] A general guide for education and training in patient safety 22-06-2010 - EUNETPAS, https://www.eu-patient.eu/globalassets/projects/eunetpas/guidelines_final_22-06-2010.pdf (accessed 20 February 2022).
- [27] Décret n° 2010-1029 du 30 août 2010 relatif à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans les établissements de santé.
- [28] Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
- [29] Les contrats d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins - ARS Santé - Février 2018, <https://www.ars.sante.fr/les-contrats-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins> (accessed 27 January 2022).
- [30] Webinaire OMEDIT Auvergne Rhone Alpes CAQES Mars 2022.
- [31] Nouveau CAQES 2022 Webinaire OMEDIT Pays de la Loire, https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/11/20211022_Webinaire_Nouveau_CAQES_VF.pdf (accessed 21 February 2022).
- [32] Nouveau CAQES 2022 synthese OMEDIT ARS PACA CORSE 18112021.
- [33] Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur.
- [34] Société Française de Pharmacie Clinique - SFPC - Société savante. *SFPC*, <https://sfpc.eu/> (accessed 27 January 2022).
- [35] Instruction no DGOS/PF2/2016-49 du 19 février 2016 relative à l'appel projet de mise en oeuvre de la pharmacie clinique en établissement de santé, https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0072.pdf (accessed 27 January 2022).
- [36] Allenet et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2019;54:56-63
- [37] Ferré A, Dres M, Roche N, Antignac M, Becquemin M-H, Trosini V, et al. Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. *Aérosolstorming du GAT*, Paris 2011. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 191–204.
- [38] Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of Handling of Inhaler Devices in Real Life: An Observational Study in 3811 Patients in Primary Care. *J Aerosol Med* 2003; 16: 249–254.
- [39] Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Aldo Canessa P, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 439–446.

- [40] Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008; 102: 593–604.
- [41] Enquête : ‘Patient’ 2019 Santé respiratoire France. *Association Santé Respiratoire France*, <https://sante-respiratoire.com/enquete-traitement-inhalateur/> (2020, accessed 20 February 2022).
- [42] Prado, le service de retour à domicile, <https://www.ameli.fr/alpes-maritimes/infirmier/exercice-liberal/service-patient/prado> (accessed 20 February 2022).
- [43] Bilan Education Therapeutique 31 Decembre 2017 - ARS Occitanie Pascal Moreau Elisabeth Darets, <https://www.occitanie.ars.sante.fr/system/files/2019-01/BILAN%20%20ETP%20fin%202017%20VFP2.pdf> (accessed 20 February 2022).
- [44] Marchandise F, Perriot J, Pojer MJ, Fulleringer J, Véret S, Pages S, et al. Bénéfices d’un programme d’éducation thérapeutique du patient atteint de BPCO 2011–2018. *Rev Mal Respir Actual* 2021; 13: 3.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.