

THESE

Présentée devant l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

pour l'obtention

du DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé – Pharmacie Clinique

Présentée et soutenue publiquement

le 26 juin 2008

par

Pierrick BEDOUCH

Diffusion des bonnes pratiques de prescription : modélisation des interventions pharmaceutiques

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Jury :

Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Monsieur le Professeur Pascal BONNABRY

Monsieur le Professeur Cyrille COLIN

Monsieur le Professeur Roger LEVERGE

Monsieur le Professeur François LOCHER

Madame le Professeur Marie-Christine WORONOFF-LEMSI

Directeur

Rapporteur

Examineur

Président

Examineur

Rapporteur

Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON

Monsieur le Professeur Jean CALOP

Invité

Invité

Je tiens à adresser mes remerciements sincères aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Roger LEVERGE,

Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter de présider ce jury et de juger mon travail,
Votre dynamisme et votre compétence sont un modèle,
Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Marie-Christine WORONOFF-LEMSI,

Vous avez accepté spontanément de juger et de rapporter mon travail,
Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité,
Soyez assurée de mon respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Pascal BONNABRY,

Vous avez accepté spontanément de juger et de rapporter mon travail,
Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à notre projet et votre disponibilité,
Soyez assuré de mon respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Cyrille COLIN,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail,
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur François LOCHER,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger à nouveau mon travail,
Votre écoute et votre implication professionnelle ont été pour moi un enseignement précieux,
Que ce travail représente l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON,

Vous êtes à l'origine de notre intégration au sein de l'équipe de recherche ThEMAS (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé) du laboratoire TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525),

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à notre projet et pour vos précieux conseils,

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean CALOP,

Vous m'avez incité à réaliser ce travail de thèse et vous m'avez accordé votre soutien indéfectible,

Votre enseignement, votre enthousiasme et votre créativité sont un modèle,

Je vous suis reconnaissant de l'intérêt et de la confiance que vous m'avez témoignés pendant toutes ces années,

Puisse ce travail être à la hauteur de vos espérances,

C'est avec émotion que je vous exprime mon profond respect et ma très sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Benoît ALLENET,

Vous êtes à l'origine de ce travail,

Vous m'avez encadré et fait bénéficier de votre expérience depuis de nombreuses années permettant ainsi la réalisation de cette thèse,

Votre engagement, votre rigueur et votre esprit critique ont été d'une aide précieuse dans ce travail,

Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour votre patience et votre inestimable disponibilité,

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus grande estime et de ma profonde gratitude, en espérant être digne de la confiance que vous avez placé en moi.

A Messieurs le Docteur José Labarère et le Professeur Patrice François,

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de l'Unité d'Evaluation Médicale pendant mon année de DEA et m'avoir ainsi permis d'initier ce travail dans des conditions optimales. Votre enseignement et votre rigueur scientifique ont été des éléments indispensables à la réalisation de ce travail. Soyez assurés de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Mesdames les Docteurs Ornella CONORT et Laurence ESCOFIER, Messieurs les Docteurs Bruno CHARPIAT, Michel JUSTE, François-Xavier ROSE et Renaud ROUBILLE,

Notre rencontre providentielle a permis la constitution du groupe de travail sur la standardisation et la valorisation des activités de pharmacie clinique au sein de la Société Française de Pharmacie Clinique. Ce travail est en grande partie le résultat de notre collaboration débutée en 2003 en même temps que cette thèse. Outre votre rigueur et votre professionnalisme, la réussite de ce travail de groupe est en grande partie due à vos qualités humaines. Veuillez trouver ici le témoignage de ma très sincère gratitude.

A Madame la Professeure Louise MALLET, professeure titulaire de clinique à la Faculté de Pharmacie de Montréal (Canada),

Je vous remercie pour vos précieux conseils sur le développement de la pharmacie clinique et plus particulièrement sur ce travail. Soyez assurée de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Je souhaite remercier également l'ensemble du personnel du Pôle Pharmacie et des services de soins du CHU de Grenoble dans lesquels ce travail a été réalisé. Je remercie plus particulièrement les différentes générations d'internes en pharmacie qui ont permis le développement de l'activité de pharmacie clinique au CHU de Grenoble par leur implication quotidienne dans la sécurisation du circuit du médicament.

Merci à tous ceux qui ont montré de l'intérêt dans ce travail, et que je n'ai pas cités personnellement.

J'aimerais dédier ce travail,

A Gaëlle,

Pour ton soutien et ta confiance sans faille.

A Axelle et Malory,

Pour votre insouciance rassurante et apaisante. Votre joie de vivre et votre bonheur sont mes priorités quotidiennes.

A mes Parents,

Une nouvelle fois, je vous remercie de m'avoir donné le goût du travail et la chance de choisir ma vie. Votre soutien et vos encouragements sont pour beaucoup dans l'aboutissement de ce travail notamment votre rôle de « supers grand-parents » que vous assurez à merveille.

A mes Beaux-Parents,

Pour votre soutien et pour être des grands-parents exceptionnels. En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A mes amis et ma famille,

Pour tous les moments passés et à venir à la fois rassurants et encourageants et qui contribuent à établir un bon équilibre personnel-professionnel.

Publications

Autres publications sur le sujet non intégrées dans la thèse

Concordance des recommandations de prise en charge des pneumonies aiguës communautaires. Etude rétrospective sur un échantillon de 101 patients hospitalisés.

Labarère J, Fourny M, Bedouch P, Brambilla C, François P.

Revue des Maladies Respiratoires. 2003; 20(6): 858-870.

Prise en charge des pneumonies aiguës communautaires en établissement de santé. Evaluation de 101 cas par la méthode d'audit clinique rétrospectif.

Labarère J, Fourny M, Arnould J, Bedouch P, Olive F, Pavese F, Brambilla C, François P.

La Presse Médicale. 2003; 32(39): 1841-1848.

Compliance with instructions for writing structured care management tools

Labarère J, Bos C, Bedouch P, Fourny M, Pavese P, Allenet B, François P.

International Journal of Health Care Quality Assurance. 2003; 16(3): 128-135.

Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique.

Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, Allenet B.

Journal de Pharmacie Clinique. 2004; 23(3): 141-147.

Physicians' Acceptance of Pharmacy Residents' Recommendations on Drug Therapy

Annet B, Bedouch P, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, Tessier A, Trivin C, Rousseau A, Colle E, Calop J.

Pharmacy Education. 2004; 4(2): 63-67.

Place de l'informatisation du circuit du médicament dans la stratégie de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse : Expérience du CHU de Grenoble.

Brudieu E, Bedouch P, Allenet B, Calop J, Chavanel L, Descombes J-Ph, Castets Ph.

Techniques Hospitalières. 2005; 60(690): 38-45.

Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique.

Bedouch P, Allenet B, Labarère J, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, Tessier A, Trivin C, Rousseau A, Calop J.

Thérapie. 2005; 60(5): 515-522.

Service pharmaceutique en service de soins : quelle adéquation avec les attentes des prescripteurs ?

Bourget S, Allenet B, Bedouch P, Bosson JL, Calop J.

Journal de Pharmacie de Belgique. 2007; 62(4): 130-134.

Potentiel d'étude et de recherche de la base ACT-IP de la Société Française de Pharmacie Clinique : illustration avec les interactions médicamenteuses

Roubille R, Charpiat B, Escofier L, Bedouch P, Juste M, Rose F-X, Allenet B, Conort O.

Journal de Pharmacie Clinique. 2007 ; 26(4): 261-266.

Gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique

Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Juste M, Rose F-X, Conort O.

La Presse Médicale. 2008 ; 37(4P2): 654-664.

Table des matières

Introduction.....	5
--------------------------	----------

Première partie :

Iatrogénie médicamenteuse : contexte et stratégies correctives.....	8
--	----------

I. Contexte de l'iattrogénie médicamenteuse.....	9
---	----------

<i>I.1. Épidémiologie.....</i>	<i>9</i>
--------------------------------	----------

Publication n°1 :

L'iattrogénie médicamenteuse: quels enjeux pour la pharmacie clinique?
(première partie)

Bedouch P, Allenet B, Calop J.

In: Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C 3^{ème} édition.

Paris: Elsevier Masson; 2008:9-18.

<i>I.2. La variabilité des pratiques de prescription des médicaments.....</i>	<i>22</i>
---	-----------

<i>I.2.1. Constat.....</i>	<i>22</i>
----------------------------	-----------

Publication n°2 :

Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital.

Bedouch P, Labarère J, Chirpaz E, Allenet B, Lepape A, Fourny M, Pavese P, Girardet P, Merloz P, Saragaglia D, Calop J, Francois P.

Infect Control Hosp Epidemiol. 2004; 25(4): 302-7.

<i>I.2.2. Impact économique.....</i>	<i>32</i>
--------------------------------------	-----------

Publication n°3 :

Analyse médico-économique des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables.

Bedouch P, Allenet B, Labarère J, Foroni L, Leger S, Francois D, Bourget S, Pavese P, Calop J.

J Econ Med. 2004; 22(6): 299-306.

II. Réduction de l'iattrogénie médicamenteuse : stratégies de diffusion des bonnes pratiques de prescription.....	44
--	-----------

<i>II.1. Les recommandations médicales : définition.....</i>	<i>44</i>
--	-----------

<i>II.2. La diffusion des recommandations médicales.....</i>	<i>45</i>
--	-----------

<i>II.2.1. Un facteur incontournable pour l'efficacité des recommandations.....</i>	<i>45</i>
---	-----------

<i>II.2.2. Les différentes méthodes de diffusion des recommandations.....</i>	<i>46</i>
---	-----------

II.2.3. L'efficacité des différentes méthodes de diffusion.....	46
II.2.3.1. La diffusion simple de l'information.....	46
II.2.3.2. La formation médicale continue (FMC).....	47
II.2.3.3. Les leaders d'opinion.....	47
II.2.3.4. L'audit-retour d'information (<i>audit-feedback</i>).....	47
II.2.3.5. Les visites à domicile (<i>outreach visits</i> ou <i>academic detailing</i>).....	48
II.2.3.6. Les rappels au moment de la prescription (<i>reminders</i>).....	49
II.3. La prescription informatisée.....	50
II.4. La formation des prescripteurs.....	54
II.5. L'approche pluriprofessionnelle du circuit du médicament.....	54
II.6. La pharmacie clinique.....	55
II.6.1. L'organisation de la Pharmacie clinique dans le contexte hospitalier français	56
II.6.2. Les services de pharmacie clinique.....	57
Publication n°4 :	
L'iatrogénie médicamenteuse: quels enjeux pour la pharmacie clinique?	
(<i>deuxième partie</i>)	
Bedouch P, Allenet B, Calop J.	
In: Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C 3 ^{ème} édition. Paris: Elsevier	
Masson; 2008:9-18.	

Deuxième partie :

Développement d'un outil de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques.....70

I. Développement d'un outil de documentation des interventions pharmaceutiques.....71

Publication n°5 :

Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions.

Alletnet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, Juste M, Conort O.

Pharm World Sci. 2006; 28(4): 181-188.

II. Epidémiologie nationale des interventions pharmaceutiques : développement d'un site Internet.....82

Publication n°6 :

Site Internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives.

Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose F-X, Escofier L, Conort O, Alletnet B.

J Pharm Clin. 2007; 26(1): 217-21.

Troisième partie :

Modélisation de la diffusion des interventions pharmaceutiques..... 90

I. Analyse des problèmes pharmacothérapeutiques détectés lors de l'analyse de prescription..... 91

Publication n°7 :

Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system.

Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson J-L, Calop J.
J Clin Pharm Ther (en révision).

II. Analyse des interventions pharmaceutiques..... 111

Publication n°8 :

Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study

Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L, Juste M, Roubille R, Allenet B.

Ann Pharm. 2008 (sous presse).

III. Modèle de diffusion des interventions pharmaceutiques..... 139

Publication n°8 :

Computerized physician order entry system combined with pharmacist participation in physician round: Factors associated with acceptance of pharmacists' interventions

Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarère J, Bosson JL, Calop J, Allenet B.
Am J Health-Syst Pharm (soumis).

Discussion générale..... 161

I. Ce qu'apporte ce travail..... 162

II. Validité et limites..... 164

III. Perspectives..... 169

III.1. *Vers une amélioration de la pertinence clinique des interventions pharmaceutiques*..... 169

III.2. *Vers une logique d'évaluation a priori des médicaments*..... 170

III.3. *Vers un modèle global de pharmacie clinique*..... 171

III.4. *Vers une évolution de la formation des pharmaciens*..... 173

III.5. *Vers une démarche d'évaluation des pratiques pharmaceutiques*..... 175

Conclusion..... 176

Bibliographie..... 178

Abréviations

ADR	Adverse Drug Reaction
ADE	Adverse Drug Event
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CBUM	Contrat de Bon Usage des Médicaments et dispositifs médicaux
CDSS	Computerized Decision Support System
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPOE	Computerized Physician Order Entry
DRP	Drug-Related Problem
EBM	Evidence Based Medicine
EI	Effet Indésirable d'un Médicament
EIM	Événement Indésirable Médicamenteux
EM	Erreur Médicamenteuse
ENEIS	Enquête Nationale sur les Événements Indésirables Graves liés aux Soins
EPOC	Effective Practice and Organization of Care
FMC	Formation Médicale Continue
HAS	Haute Autorité de Santé
IOM	Institute Of Medicine
ISO	Infection du Site Opératoire
ME	Medication Error
NCC MERP	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
OR	Odds Ratio
PI	Pharmacist Intervention
PTH	Prothèse Totale de Hanche
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SIG	Special Interest Group
T2A	Tarification à l'Activité
USA	United States of America

Introduction

L'évolution de la médecine moderne est étroitement liée aux progrès des thérapeutiques médicamenteuses. Néanmoins, l'usage des médicaments n'est pas sans risque. On parle d'iatrogénèse médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés que du contexte et des modalités de leur utilisation. L'iatrogénie médicamenteuse représente un problème majeur de santé publique, longtemps ignoré, en France notamment. A l'étranger, plusieurs instances de santé publique ont pris en compte ce risque et ont diffusé, depuis plusieurs années, des recommandations visant à le réduire. Ainsi, aux Etats-Unis, l'Institute of Medicine (IOM) diffusa dès 2000 ses recommandations sous la forme d'un rapport ciblant les erreurs médicales intitulé *To err is human* [1].

Le processus global qualifié de sécurisation du circuit du médicament participe à la réduction de ce phénomène. Il comprend plusieurs étapes intégrant l'intervention des différents acteurs de ce circuit (professionnels de santé et patients). La diffusion de l'information constitue un point critique dans le processus de survenue des erreurs médicamenteuses notamment au niveau de l'étape de prescription médicamenteuse [2]. Ainsi, la diffusion de recommandations de bonnes pratiques de prescription pourrait participer à la diminution de ce phénomène. Le pharmacien clinicien qui, au sein de l'unité de soins, analyse la prescription puis formule des propositions au médecin (intervention pharmaceutique), représente une option de diffusion des bonnes pratiques concernant l'utilisation des médicaments.

Cette thèse est le résultat d'un travail de recherche sur le thème de la diffusion des interventions pharmaceutiques s'inspirant des travaux réalisés sur la diffusion des recommandations médicales.

La première partie pose le contexte et la justification de notre problématique : l'iatrogénie médicamenteuse, la variabilité des pratiques de prescription des médicaments, la place des interventions pharmaceutiques parmi l'ensemble des stratégies correctives disponibles pour réduire ce phénomène.

La seconde partie présente le développement d'un outil de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques.

Enfin, la troisième partie propose un modèle de diffusion des interventions pharmaceutiques comme vecteur des recommandations de bonnes pratiques de prescription. Dans un premier temps, nous opérons un état des lieux de la diffusion des interventions pharmaceutiques sur un échantillon d'hôpitaux français ; pour ce faire, nous utilisons l'outil développé précédemment. Sur cette base, nous proposons dans un second temps un modèle de diffusion

des interventions pharmaceutiques combinant l'intégration de pharmaciens au sein des unités de soins et l'utilisation de rappels informatiques au moment de la prescription.

Première partie :

Iatrogénie médicamenteuse : contexte et

stratégies correctives

Dans cette partie, nous présentons dans un premier temps le contexte de l'iatrogénie médicamenteuse. Après en avoir défini le cadre théorique, nous proposons une revue des principales données épidémiologiques. Parmi les causes d'iatrogénie, nous étudions par la suite le poids clinique et économique de la variabilité des pratiques de prescription des médicaments. Dans un second temps, nous présentons les différentes approches, dans le domaine de la diffusion des bonnes pratiques de prescription, ayant fait la preuve de leur efficacité en termes de réduction de l'iatrogénie. Nous décrirons enfin la place de la pharmacie clinique dans ce processus.

I. Contexte de l'iatrogénie médicamenteuse

I.1. Épidémiologie

Cet article est paru dans le livre de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique qui constitue l'ouvrage de référence français sur la pharmacie clinique [3]. Il est présenté en deux parties dans cette thèse.

Dans la première partie présentée dans ce chapitre, nous y définissons l'iatrogénie médicamenteuse, les différents termes et concepts associés. Nous exposons ensuite les principales données épidémiologiques disponibles sur le thème à l'étranger et en France.

Publication n° 1

L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? (première partie)

Bedouch P, Allenet B, Calop J.

In : Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C.

Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition.

Paris : *Elsevier Masson*; 2008, 9-18.

Chapitre 2 :

L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ?

Pierrick Bedouch

Chargé d'enseignement en pharmacie clinique,
Praticien hospitalier

Benoît Allenet

Maître de conférences en pharmacie clinique,
Praticien Attaché

Jean Calop

Professeur de pharmacie clinique,
Praticien hospitalier
Chef du département pharmacie,

UFR de pharmacie de Grenoble,
CHU de Grenoble, France

Remerciements : Nous remercions Etienne Schmitt, praticien hospitalier du service de pharmacie de l'EPSM Montperrin d'Aix en Provence, pour sa relecture en sa qualité de coordonnateur de la rédaction du « Dictionnaire de l'erreur médicamenteuse » de la SFPC ainsi que les auteurs de cet ouvrage : D Antier (Tours), C Bernheim (Paris), E Dufay (Lunéville), MC Husson (Le Kremlin-Bicêtre), E Tissot (Besançon-Novillars).

1. Introduction

L'évolution de la médecine moderne est étroitement liée aux progrès des thérapeutiques médicamenteuses. Néanmoins, l'usage des médicaments n'est pas sans risque et l'on parle d'iatrogénie médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation. L'iatrogénie médicamenteuse représente un problème majeur de santé publique bien connu des pharmaciens depuis de nombreuses années, mais longtemps ignoré, en France notamment. Toutefois, cette situation change. Les pouvoirs publics ont fait de la lutte contre l'iatrogénie

médicamenteuse un des objectifs de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'Assurance Maladie, après avoir mené avec un relatif succès la campagne pour un meilleur usage des antibiotiques, s'engage dans la prévention du risque médicamenteux évitable, en sensibilisant les assurés et en accompagnant les médecins [1]. Cette action répond aussi à une demande croissante d'information des Français, comme le montre une enquête réalisée par téléphone auprès d'un échantillon de 1000 personnes en mai 2006 [2]. Cette enquête révèle que près d'un Français sur deux (47 %) considère « *plus qu'auparavant* » les médicaments comme des produits « *qui exigent certaines précautions* » et qui « *présentent certains risques* ». Cette prudence s'enracine dans le vécu des Français, puisque 42 % déclarent avoir connu des effets indésirables liés à des médicaments, soit personnellement (18 %), soit dans leur entourage (24 %). L'enquête met également en évidence que les français sont prêts à changer de comportement vis-à-vis du médicament, mais sont en attente d'informations et de conseils sur les médicaments. Ils citent le médecin et le pharmacien comme les plus à même de fournir des informations sur la bonne utilisation des médicaments (respectivement 87% et 62%).

Le rôle du pharmacien clinicien est de mettre en sécurité le patient puis d'optimiser sa thérapeutique. Afin de pouvoir assurer efficacement sa première mission, le pharmacien clinicien doit dans un premier temps comprendre et faire sienne cette problématique.

Ainsi, nous présenterons les définitions indispensables à la compréhension de l'iatrogénie médicamenteuse avant de faire la synthèse des différentes données épidémiologiques disponibles dans ce domaine. Enfin, nous abordons l'impact de la pratique de pharmacie clinique sur la sécurité des traitements médicamenteux.

2. Définitions

Les définitions proposées ci-dessous sont issues du Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse élaboré sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et initié par l'Association pour l'Assurance Qualité en Thérapeutique et l'Evaluation (AAQTE) [3]. Cet ouvrage diffusé librement par la SFPC a été développé selon une méthode rigoureuse, ce qui lui permet de faire autorité dans ce domaine.

a. Iatrogénie médicamenteuse

Le terme « *iatrogénie* » provient du grec *iatros* = médecin et *génos* = origine, causes. Il signifie donc « *qui est provoqué par le médecin* ». [4]

Par extension, *l'iatrogénie médicamenteuse* correspond à la pathologie ou toute manifestation clinique indésirable pour le patient induite par l'administration d'un ou plusieurs médicaments.

b. Effet indésirable d'un médicament (EI) (Figure 1)

L'effet indésirable est, selon la définition commune à l'Organisation Mondiale de la Santé et à la Communauté Européenne, une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. La définition française (décret n°99-278 du 13 mars 1995 puis décret n°2004-99 du 29 janvier 2004) rajoute l'expression : « *ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit* ».

Le terme anglo-saxon correspondant est "*adverse drug reaction*" (ADR).

Exemple : hypotension orthostatique chez un malade traité par anti-dépresseur imipraminique.

Effet indésirable grave

Un *effet indésirable grave* est un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (article R. 5121-153 du Code de la santé publique, mis en conformité à la Directive 2000/38/CE du 5 juin 2000 par le décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance).

Exemple : hémorragie digestive chez un patient traité par anti-inflammatoire non stéroïdien entraînant une hospitalisation en urgence avec réalisation d'une fibroscopie digestive.

Effet indésirable inattendu

Un *effet indésirable inattendu* est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128 (article R. 5121-153 du Code de la santé publique).

Exemple : hémorragie intracrânienne chez un malade VIH positif traité par Tipranavir, un inhibiteur non peptidique de la protéase, quelque mois après la commercialisation de ce nouveau traitement.

Figure 1 : Les effets indésirables des médicaments (D'après Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – SFPC [3])

Les Effets Indésirables des médicaments - EFI
Adverse Drug Reactions - ADR



EIM₃ : EFI lié à une erreur médicamenteuse (*non intentionnel*)

EIM₄ : EFI dans les conditions normales d'utilisation (*intentionnel*)

EIM₅ : EFI lors d'un mésusage (*intentionnel*)

- hors RCP, mais documenté selon les données acquises de la science
- hors RCP et non documenté

c. Erreur médicamenteuse (EM) (Figure 2)

L'erreur médicamenteuse est définie comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. *L'erreur médicamenteuse* représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un *événement indésirable* pour le patient.

Par définition, *l'erreur médicamenteuse* est **évitable** car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été, au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient. *L'erreur médicamenteuse* peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament, telles que : sélection au livret du médicament, prescription, dispensation, analyse des ordonnances, préparation galénique, stockage, délivrance, administration, information, suivi thérapeutique, défaut de prise du médicament par le patient ; mais aussi ses interfaces, telles que les transmissions ou les transcriptions.

Le terme anglo-saxon correspondant est "*medication error*" (ME).

Exemple : patient traité au long cours par coumadine (anti-vitamine K) en situation de sous-dosage non détectée par absence de surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) d'où un risque thromboembolique majeur.

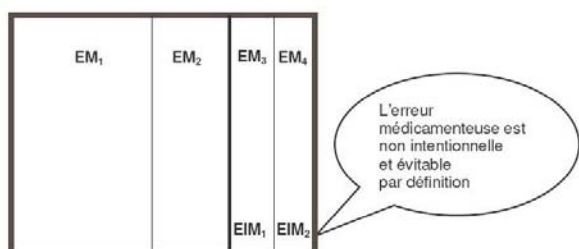
Erreur médicamenteuse avérée ou potentielle

- Une *erreur médicamenteuse avérée* s'est effectivement produite et est parvenue jusqu'au patient sans avoir été interceptée.

- Une *erreur médicamenteuse potentielle* a été détectée et interceptée par un professionnel de santé, un patient ou son entourage avant l'administration du médicament au patient.

Figure 2 : Les erreurs médicamenteuses (D'après Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – SFPC [3])

Les Erreurs Médicamenteuses - EM
Medication Errors - ME



EM₁ : EM potentielles

EM₂ : EM avérées sans signe clinique, biologique ou psychologique

EM₃ : EM avérées avec EIM et omission du médicament

EM₄ : EM avérées avec EIM et prise inappropriée du médicament

d. Événement indésirable médicamenteux (ou événement iatrogène médicamenteux) (EIM) (Figure 3)

L'événement indésirable médicamenteux est un dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés ou d'un déficit de soins.

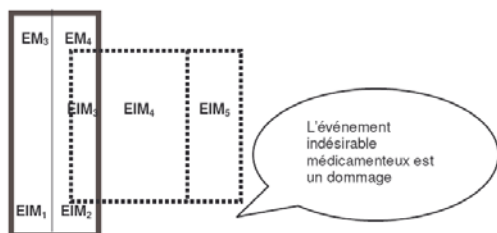
L'événement indésirable médicamenteux peut se traduire, notamment : par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament.

Cet événement indésirable médicamenteux peut provenir d'une *erreur médicamenteuse* ou d'un *effet indésirable*. Lorsqu'un *événement indésirable médicamenteux* s'avère secondaire à une *erreur médicamenteuse*, il est considéré comme **évitable**.

Le terme anglo-saxon correspondant est "*adverse drug event*" (ADE)

Figure 3 : Les événements indésirables médicamenteux (D'après Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse – SFPC [3])

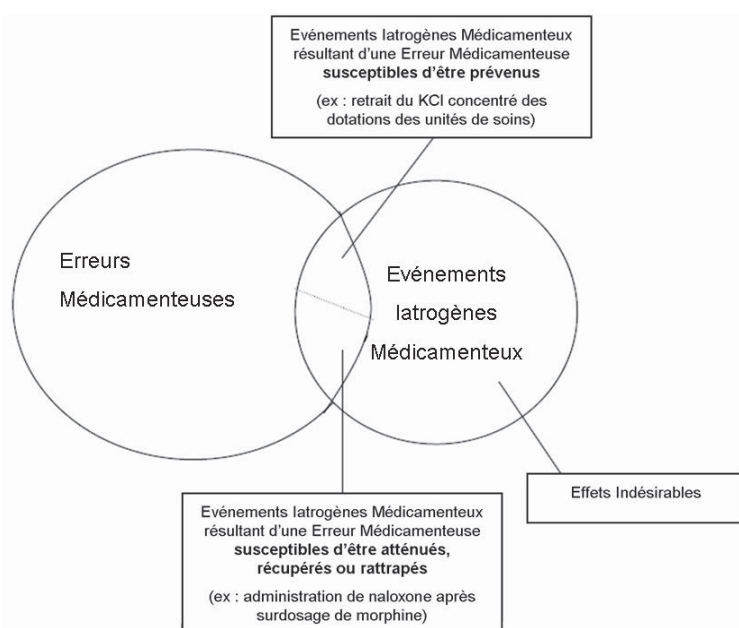
Les Événements Indésirables Médicamenteux - EIM
Adverse Drug Events - ADE



- EIM₁ : EIM liés à une EM par omission du médicament
- EIM₂ : EIM liés à une EM par prise inappropriée du médicament
- EIM₃ : EIM = EFI liés à une EM
- EIM₄ : EIM = EFI dans les conditions normales d'utilisation
- EIM₅ : EIM = EFI avec mésusage

L'ensemble de ces définitions est important à maîtriser afin de faire la part des choses entre ce qui est évitable de ce qui ne l'est pas, ce que l'on peut prévenir et ce que l'on peut atténuer, récupérer ou rattraper (Figure 4). En effet, les différents acteurs du circuit du médicament, dont le pharmacien clinicien, doivent s'attacher à réduire les EIM évitables. Les EIM inévitables, correspondant aux effets indésirables non dissociables de l'activité thérapeutique, doivent pour leur part faire l'objet d'une collaboration étroite entre ces différents acteurs dans le but de gérer l'évolution clinique et d'assurer la notification auprès des centres de pharmacovigilance.

Figure 4 : Relation entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables (D'après [5])



3. Epidémiologie de l'iatrogénie médicamenteuse

Dans la littérature, effet indésirable (EI) et événement indésirable médicamenteux (EIM) sont souvent confondus. La connaissance de la survenue d'une erreur médicamenteuse (EM) sous-jacente permet de différencier les deux. Toutefois, l'analyse de la littérature internationale permet de prendre toute la mesure de l'ampleur de l'iatrogénie médicamenteuse dans les pays développés. Les Etats-Unis se sont les premiers intéressés à cette problématique ; de nombreuses données Nord-Américaines sont ainsi disponibles. Le taux d'hospitalisation aux Etats-Unis lié à un EIM a été estimé entre 1,8% et 7% dont 53% à 58% sont imputables à des EM [6, 7]. Une méta-analyse [8] a estimé qu'aux Etats-Unis en 1994, 2.216.000 patients hospitalisés auraient présenté un EIM grave et 106.000 patients hospitalisés seraient décédés suite à un EIM, ce qui représenterait la quatrième cause de décès après les maladies cardiovasculaires, les cancers et les accidents vasculaires cérébraux. Plusieurs études menées aux Etats-Unis ont évalué les conséquences économiques des EIM subis par les patients hospitalisés et leur impact sur les coûts hospitaliers. L'estimation du surcoût moyen des coûts hospitaliers aux Etats-Unis résultant des EIM rapportés varie de 1.939\$ à 2.595\$ par cas [9-12]. L'étude réalisée par Bates et al. [11] sur plus de 4.000 hospitalisations aiguës, montre que 6% ont présenté un EIM, parmi lesquelles 1,5% correspondaient à un EIM évitable (soit une EM), induisant respectivement une augmentation de 2,2 jours et 4,6 jours d'hospitalisation en moyenne pour ces patients, soit un surcoût de 2.595\$ pour un EIM et 4.685\$ pour une EIM évitable. L'extrapolation à un hôpital universitaire de 700 lits montrait un coût annuel de 5,6 Millions \$ pour les EIM et 2,8 Millions \$ pour les EIM évitable. Pour l'ensemble des patients hospitalisés aux Etats-Unis, les surcoûts hospitaliers liés aux EIM ont été estimés à 1.56-4 Milliard\$ par an [19, 10].

Qu'en est-il en France ? Peu de données étaient disponibles avant la publication des résultats de l'Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables Graves (EIG) liés aux Soins (ENEIS) menée entre avril et juin 2004 [13]. Cette enquête, portant sur 292 unités de 71 établissements de santé, était constituée d'un échantillon de 8.754 patients, suivis pendant une période maximale de 7 jours, soit au total 35.234 journées d'hospitalisation observées. Ce travail met en évidence l'importance de l'iatrogénie en France et plus particulièrement de l'iatrogénie médicamenteuse. Cette étude distingue les EIG responsables d'hospitalisation des EIG survenus en cours d'hospitalisation. Dans un premier temps, l'analyse montrait que les EIG ayant motivé l'hospitalisation étaient responsables de 3 à 5% de l'ensemble des séjours hospitaliers. Près de la moitié des EIG ayant motivé une hospitalisation (48% dont 37% liés au médicament) étaient associés à des produits de santé (médicament, sang, dispositifs

médicaux) soit environ 1,9% des séjours hospitaliers (1,5% pour le médicament). L'extrapolation des données de cette enquête au nombre d'admissions permet d'estimer le nombre d'hospitalisations liées à un EIM grave entre 60.000 à 100.000 par an en France. Dans un deuxième temps, l'analyse portait sur les EIG identifiés au cours de l'hospitalisation, dont la densité d'incidence était évaluée à 6,6 pour 1000 journées d'hospitalisation. Parmi ces EIG survenus en cours d'hospitalisation, plus du quart étaient associés à des produits de santé (28%) et majoritairement aux médicaments (20%). L'extrapolation de ces données au nombre de journées d'hospitalisation montre que 50.000 à 100.000 séjours hospitaliers sont concernés par un EIM grave par an en France. Néanmoins, cette étude présente uniquement l'incidence des EIM graves. L'analyse d'autres études antérieures réalisées en France et à l'étranger laisse supposer que 1 séjour hospitalier sur 10 est marqué par un EIM dont le tiers est qualifié de grave.

Chaque EIG a été analysé en détail afin d'en évaluer l'évitabilité. L'analyse globale montrait ainsi que la moitié des EIG liés aux médicaments (47%) étaient évitables.

Au-delà des conséquences cliniques et sociales, il faut également prendre en compte le coût de l'iatrogénie médicamenteuse. Bien qu'elle n'ait pas encore été formellement étudiée en France, il apparaît clairement que le coût pour le système de santé français est colossal. Ainsi, le coût moyen de chaque EI survenu en France a été estimé à 4.120€ par Bordet et al. [14] et 5.305€ par Apretna et al. [15] ce qui est proche des données Nord-Américaines sur les événements indésirables médicamenteux (EIM). Le coût hospitalier direct des seuls EIM admis dans les Services d'Accueil et d'Urgences pour l'ensemble des établissements publics français a été estimé à 636 millions d'euros, soit environ 1,8% du budget de l'hospitalisation publique en France en 2002 [16].

L'origine des EM est le plus souvent multifactorielle et concerne différents intervenants. Il est donc important de comprendre ces causes afin de permettre la mise en place de mesures correctives au niveau de chaque étape du circuit du médicament. L'erreur médicamenteuse se produit généralement à l'un des 4 niveaux suivants : prescription, transcription, délivrance ou administration.

La répartition des EM selon l'étape du circuit du médicament est la suivante :

- prescription (37% [17] ; 56% [18])
- transcription de l'ordonnance (18% [17] ; 6% [18])
- délivrance (22% [17] ; 4% [18])
- administration (23% [17] ; 34% [18])

Ces chiffres montrent que tous les acteurs du circuit du médicament sont concernés par l'EM et mettent en évidence l'importance pour ces acteurs (médecin, pharmacien, infirmière et patient) d'agir en étroite collaboration afin de détecter et corriger les EM aux différentes étapes de ce circuit.

Références

1. Assurance Maladie. Lettre d'information aux médecins, août 2006. **18**: p. 1-2.
2. Assurance Maladie. *Prévention des risques médicamenteux : l'Assurance Maladie s'engage pour prévenir la iatrogénie*. 2006, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie: Paris. p. 1-20.
3. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. 2006, Société Française de Pharmacie Clinique (http://www.adiph.org/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf). p. 64.
4. Calop J, Bontemps H, Grain F. *Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatropathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses*. 1999, Paris: Collection Les Essentiels APHIF. 110.
5. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. *Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods*. Qual Saf Health Care, 2004. **13**(4): p. 306-14.
6. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, Hallisey R, Ives J, Laird N, Laffel G, et al. *Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group*. JAMA, 1995. **274**(1): p. 35-43.
7. Institute of Medicine. *To Err is Human: Building a safer Health System*. 1999, National Academy Press (<http://nap.edu/openbook/0309068371/html/>): Washington, DC.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-5.
9. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA, 1997. **277**(4): p. 301-6.
10. Evans RS, Classen DC, Stevens LE, Pestotnik SL, Gardner RM, Reed M, et al. *Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events*, in *Proceedings from the 17th Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care*, Saphron (Ed.) C, Editor. 1994, McGraw-Hill: New York. p. 161-165.
11. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. *The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group*. JAMA, 1997. **277**(4): p. 307-11.
12. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Raybon SJ, Bates DW. *Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(12): p. 1126-32.
13. Michel P, Quenon J, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta A, Domecq S. *Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale (Enquête ENEIS)*. DRESS Etudes et Résultats, 2005. **398**: p. 1-16.
14. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. *Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **56**(12): p. 935-41.
15. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Begaud B. *Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux*. Presse Med, 2005. **34**(4): p. 271-6.
16. Trinh Duc A, Trombert Paviot B, Queneau P, Carpentier F, Bannwarth B, J B. *Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux. Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf Services d'Accueil et d'Urgences*. Journal d'Economie Médicale, 2006. **24**(1): p. 19-27.

17. Bernheim C, Schmitt E, Dufay E. *Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse : à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM*. Oncologie, 2005. **7**: p. 104-119.
18. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. JAMA, 1995. **274**(1): p. 29-34.

I.2. La variabilité des pratiques de prescription des médicaments

Comme nous venons de le voir, les erreurs médicamenteuses se développent majoritairement lors de la prescription. La variabilité des pratiques médicales traduit la diversité des réponses apportées par les professionnels à des cas cliniques similaires. Ces différences de pratiques ont fait l'objet de constats réitérés en matière de prescription médicamenteuse entraînant des conséquences cliniques et économiques. Nous proposons deux illustrations de cette situation, à savoir l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la prothèse totale de hanche et la prescription des fluoroquinolones injectables.

I.2.1. Constat

Ce premier travail vise à mettre en évidence les variabilités des pratiques de prescription des médicaments à l'hôpital dans le contexte d'une pratique de prescription médicamenteuse bien définie dont l'efficacité clinique et la pertinence sont indiscutables.

La chirurgie de la prothèse de hanche (PTH) est devenue une des interventions chirurgicales les plus réussies et les plus coût-efficace. Cette chirurgie, réalisée dans diverses situations dont l'ostéoarthrite primaire et secondaire et la fracture du col du fémur, est largement réalisée dans la plupart des pays occidentaux. Elle s'accompagne toutefois de risques d'infection. Les infections de la PTH peuvent être catastrophiques, augmentant la morbidité et les coûts. Des essais cliniques ont montré l'efficacité de l'antibioprophylaxie dans la réduction de l'incidence des infections du site opératoire (ISO), qu'il s'agisse de la chirurgie de la PTH réglée ou réalisée en urgence. L'antibioprophylaxie consiste à injecter un antibiotique avant le début de l'intervention chirurgicale et renouveler les injections pendant et après l'intervention, de façon à prévenir la survenue d'une infection nosocomiale. Cette prescription est protocolisée et assurée par les médecins anesthésistes. La plupart des pays occidentaux ont rédigé des recommandations pour la pratique clinique concernant l'antibioprophylaxie au cours de la chirurgie de la PTH. La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a publié des recommandations issues d'un consensus en 1994 mises à jour en 1999.

L'objectif de cette étude est d'évaluer dans quelle mesure la pratique de prescription des médicaments est en accord avec les recommandations de la SFAR concernant l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la PTH.

Une revue rétrospective de dossiers médicaux a été réalisée dans les deux services de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble. L'échantillon étudié comprenait 416 patients ayant subi une chirurgie de PTH entre janvier 1999 et décembre 2000.

La conformité de l'antibioprophylaxie a été évaluée à partir de l'analyse rétrospective des dossiers médicaux par deux investigateurs de formation médicale, qui ont complété une fiche de recueil de données développée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). La conformité de prescription des anesthésistes avec les recommandations de la SFAR était mesurée par les cinq critères majeurs suivants : recours à l'antibioprophylaxie, antibiotique, dose de première injection, délai écoulé entre la première injection et l'incision, durée totale d'antibioprophylaxie. La conformité globale était définie lorsque les pratiques médicales regroupaient ces cinq critères majeurs.

Trois cent quatre-vingt-six dossiers médicaux échantillonnés (93%) se sont révélés exploitables. L'antibioprophylaxie était réalisée pour 366 patients (95%). La durée totale de prophylaxie n'excédait pas 48 heures chez 98% des patients (359/366). L'antibiotique sélectionné était conforme aux recommandations nationales chez 259 patients (71%). Le dosage et le délai de première injection étaient appropriés respectivement pour 98% (290/296) et 80% (236/296) des patients qui ont reçu un des antibiotiques recommandés. Globalement, 53% des prescriptions (203/386) combinaient les cinq critères.

En analyse multivariée, on observait un effet prescripteur sur la conformité globale avec les recommandations ($p < 0,01$). La réalisation de l'intervention au cours de l'année 2000 était la seule caractéristique des patients associée à une augmentation du taux de conformité des pratiques (Odds Ratio ajusté = 1,56 ; IC95 = 1,02 - 2,38).

Au final, les anesthésistes semblent conscients de l'importance du risque d'infection du site opératoire en l'absence d'antibioprophylaxie puisque cette procédure est réalisée chez 95% des patients. Néanmoins, la conformité de prescription des médecins avec les cinq critères majeurs des recommandations issues du consensus de la SFAR est faible. Aucune caractéristique des patients et des médecins, à l'exception de l'année d'intervention, n'était associée à une non conformité aux recommandations. De plus, il y avait de fortes variabilités de la conformité globale entre les anesthésistes.

Nous pouvons extrapoler les résultats de cette étude à l'ensemble du processus de la prescription médicamenteuse. En effet, dans le cadre d'une prescription particulièrement

protocollée comme l'antibioprophylaxie de la chirurgie de la PTH, nous constatons que la variabilité des pratiques de prescription est importante.

Publication n° 2

Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital

Bedouch P, Labarère J, Chirpaz E, Allenet B, Lepape A, Fourny M, Pavese P,
Girardet P, Merloz P, Saragaglia D, Calop J, Francois P.

Infection Control and Hospital Epidemiology. 2004; 25(4): 302-7.

COMPLIANCE WITH GUIDELINES ON ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN TOTAL HIP REPLACEMENT SURGERY: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF 416 PATIENTS IN A TEACHING HOSPITAL

Pierrick Bedouch, PharmD; José Labarère, MD; Emmanuel Chirpaz, MD; Benoit Allenet, PharmD, PhD; Alain Lepape, MD; Magali Fourny; Patricia Pavese, MD; Pierre Girardet, MD, PhD; Philippe Merloz, MD, PhD; Dominique Saragaglia, MD, PhD; Jean Calop, PharmD, PhD; Patrice Francois, MD, PhD

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess compliance of anesthesiologist practices in antibiotic prophylaxis during total hip replacement (THR) surgery with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care consensus-based guidelines.

DESIGN: Retrospective review of medical records. Compliance of anesthesiologist practices with the guidelines was assessed according to antibiotic prophylaxis use, antimicrobial agent, dosage of first injection, time from first dose to incision, and total duration of antibiotic prophylaxis.

SETTING: Orthopedic surgery wards in a 2,200-bed French teaching hospital.

PATIENTS: A random sample of 416 patients undergoing THR from January 1999 to December 2000.

RESULTS: Three hundred eighty-six (93%) of the sampled medical records were usable. Antibiotic prophylaxis was used for 366 (95%) of the patients. Total duration of prophylaxis

did not exceed 48 hours in 98% (359 of 366) of the patients. Drug selection complied with national guidelines in 259 (71%) of the patients. Dosage and timing of the first injection were appropriate in 98% (290 of 296) and 80% (236 of 296) of the patients, respectively, who received one of the recommended antibiotics. Overall, 53% (203 of 386) of the patients met all five criteria. In multivariate analysis, there was a significant anesthesiologist effect on overall compliance with the guidelines (likelihood ratio chi-square with 9 degrees of freedom, 25.7; $P < .01$). Undergoing surgery during 2000 was the only patient characteristic associated with an increased rate of appropriate practices (adjusted OR, 1.56; CI_{95%}, 1.02–2.38).

CONCLUSION: The overall compliance rate should be improved by disseminating the guidelines and the results of this study following audit and feedback (*Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:302–307).

Total hip replacement has become one of the most successful and cost-effective operations ever introduced.^{1,2} Total hip replacement is performed in various conditions, including primary and secondary osteoarthritis and fractured neck of the femur, and is a widely practiced procedure in Western countries.^{3,5} The demand for primary total hip replacement has increased during the past 30 years because disease of the hip is age related and the mean age of the population is increasing.⁴ In addition, the frequency of revisions required has increased simultaneously.⁴ As with all surgery, total hip replacement is associated with risk for infection. Infection of the joint prosthesis can be devastating, increasing morbidity and costs.⁶ Clinical trials have shown the efficacy of antibiotic prophylaxis in reducing the incidence of surgical-site infection (SSI) following both elective and emergency surgery for total hip replacement.^{4,7} Most Western countries have created clinical guidelines concerning antibiotic prophylaxis during total hip replacement surgery.^{3,5} In 1994, the French Society of Anesthesiology and Intensive Care published consensus-based recommendations,

which were updated in 1999 and published in a French medical journal.^{8,9} Neither a specific dissemination strategy for these national guidelines nor development of local clinical practice guidelines addressing antibiotic prophylaxis during total hip replacement surgery was planned in our institution at the time of this study.

The objective of this study was to assess to what extent anesthesiologist practices complied with the guidelines of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care regarding antibiotic prophylaxis during total hip replacement surgery.

METHODS

A retrospective medical chart review was conducted in two orthopedic surgery wards of a 2,200-bed French teaching hospital.

The study population comprised 817 patients older than 15 years who had undergone primary or revision total hip replacement surgery between January 1999 and December 2000; both elective and emergency surgery for total hip replacement were eligible. Patients were excluded

Mr. Bedouch, Dr. Labarère, Dr. Chirpaz, Ms. Fourny, and Dr. Francois are from the Unité d'Evaluation Médicale; Drs. Allenet and Calop are from the Département de Pharmacie; Dr. Pavese is from the Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, DMAS; Dr. Girardet is from the Département d'Anesthésie-Réanimation; Dr. Merloz is from the Service de Chirurgie Orthopédique Nord; and Dr. Saragaglia is from the Service de Chirurgie Orthopédique Sud, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France. Dr. Lepape is from the Service d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire, Lyon, France.

Address reprint requests to Dr. José Labarère, Unité d'Evaluation Médicale, Pavillon D, CHU - BP 217, 38 043 Grenoble cedex 9, France.

Supported by grants from the Délégation Régionale à la Recherche Clinique de Grenoble, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, France.

ed if they had suspected hip or hip prosthesis infection. The study was designed to enroll a random sample of 416 patients, considered large enough to estimate the true proportion of overall antibiotic prophylaxis with a 95% confidence interval of $\pm 5\%$ at most. Patients were selected from the computerized medical database of our institution using the random function of Excel 97 (Microsoft Corp., Redmond, WA).

The 416 selected medical records of patients who had undergone total hip replacement were reviewed retrospectively by two medical investigators, who completed a structured data abstract form developed by the French Agency of Accreditation and Evaluation in Health Care.⁵ Data were extracted from each patient's record and the surgical and anesthesiology reports. These data included the patient's sociodemographic characteristics, type of total hip replacement surgery, prior allergic reaction to beta-lactam antibiotics, duration and modality of antibiotic prophylaxis, predefined risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and the anesthesiologist's characteristics (gender and length of service). Patients were classified within three levels of risk for MRSA colonization: (1) low risk or non-carrier before surgery (ie, from negative screening); (2) high risk; and (3) proven carrier before surgery.^{5,8,9} Patients were considered to be at high risk for MRSA colonization (level 2) if they met one of the following criteria before surgery: hospitalization within the previous 48 hours in a ward characterized by high MRSA prevalence, stay in a long-term-care setting, or broad-spectrum antibiotic therapy or hospitalization within the previous 3 months.^{5,8,9} Patients who did not meet one of these criteria or who were screened before surgery with a negative result were considered to be at low risk or noncarriers before surgery (level 1). In our hospital, patients were not systematically screened, but selective screening was being performed at the initiative of individual anesthesiologists.

According to the guidelines of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care, antibiotic prophylaxis should be used for all total hip replacement surgeries and should be administered intravenously. The recommended agent is a cephalosporin (cefazolin, cefuroxime, or cefamandole), whereas vancomycin is recommended for patients with a previous allergic reaction to beta-lactam antibiotics and patients with either a high risk for or proven carriage of MRSA before surgery. The first dose of a prophylactic antibiotic should always be administered between 30 and 60 minutes before the skin incision (between 90 and 120 minutes for starting an infusion of vancomycin). Further doses are recommended every two half-lives of the antibiotic during the procedure. The total duration of antibiotic prophylaxis should not exceed 48 hours. Thus, particular attention was paid to determining the time of administration of the first dose of prophylactic antibiotics in relation to the beginning of the surgical procedure itself, the antibiotic chosen, the doses given, and the number of doses administered. The

time of antibiotic administration (± 15 minutes) as well as the agent and dosage used were available from the anesthesiologist's report. SSIs occurring within 30 days of surgery were classified according to guidelines of the Centers for Disease Control and Prevention¹⁰: superficial incisional, deep incisional, and organ-space SSIs. In addition, both urinary and respiratory tract infections occurring within 48 hours were recorded. Patients who did not have an SSI or revision surgery or who did not die within 30 days of surgery were considered as having event-free survival.

Compliance of anesthesiologist practices with these guidelines was assessed according to the following five major criteria: use of antibiotic prophylaxis, selection of antimicrobial agent, antibiotic dosage for first dose, time from first dose to incision, and total duration of antibiotic prophylaxis. Overall compliance was defined when anesthesiologist practices met these five major criteria.

Rates of compliance of anesthesiologist practices with the guidelines were estimated along with 95% confidence intervals. The strength of association between patient characteristics and overall compliance was assessed using an odds ratio and was tested with a chi-square or Fisher's exact test where needed because of small expected cell values. The associations between anesthesiologist characteristics and overall compliance were assessed using the Wilcoxon rank sum test.¹¹ Independent predictors were assessed using multiple logistic regression.¹² Models were developed with both forward and backward selection procedures of patient characteristics associated with overall compliance of antibiotic prophylaxis, with cutoffs of $P < .15$ for inclusion and $P \geq .20$ for exclusion. Variables with more than two categories were introduced using dummy variables. The reference category was the most frequent category. Models were compared using the likelihood ratio chi-square test.¹² Statistical analyses were performed using Stata software (version 6.0; Stata Corp., College Station, TX).

RESULTS

Of 416 randomly selected patients, 30 were excluded for the following reasons: revision total hip replacement surgery motivated by suspected prosthetic infection in 15 cases, incomplete medical record in 13 cases, and no total hip replacement surgery in 2 cases. Finally, 386 (93%) of the patients were included. They were treated by 15 anesthesiologists. The mean number of patients treated by an anesthesiologist was 26 (range, 1 to 73). Sixty-three percent of the patients were female, with a mean age of 71 years (range, 28 to 100 years) (Table 1). MRSA carriage was screened in 76 patients before the surgical procedure; 3 patients were proven MRSA carriers and 73 patients were negative. Overall, 336 patients were at low risk for MRSA colonization or were noncarriers (level 1), 47 patients were considered high risk for MRSA colonization (level 2), and 3 patients were proven carriers of MRSA (level 3). Twenty-three patients (6%) had previously had a suspected allergic reaction to beta-lactam antibiotics. Four patients were considered

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE (N = 386)

Characteristic		CI ₉₅
Female	63.2	58.4–68.0
Age, y*		
< 60	18.4	14.6–22.6
60 to 75	36.3	31.5–41.1
> 75	45.3	40.4–50.3
No. of comorbidities		
0	30.1	25.5–34.6
1	41.7	36.8–46.6
≥ 2	28.2	23.7–32.7
Suspected previous allergy to beta-lactam antibiotics recorded		
Yes	6.0	3.6–8.3
No	80.1	76.1–84.0
Unknown	14.0	10.5–17.5
Indication		
Primary osteoarthritis	42.2	37.3–47.2
Fractured neck of the femur	43.3	38.3–48.2
Secondary osteoarthritis and other†	14.5	11.0–18.0
Surgery in 2000	44.3	39.3–49.3
Elective surgery	55.4	50.5–60.4
Anesthesia		
General	52.1	47.1–57.1
Local	43.5	38.6–48.5
Unknown	4.4	2.4–6.5
Antibiotic-impregnated cement	15.8	12.2–19.4
ASA score ≤ 2‡	61.8	55.3–68.2

CI₉₅ = 95% confidence interval; ASA = American Society of Anesthesiologists.

*Mean age, 71.3 years; CI₉₅, 69.9 to 72.7 years.

†Included revision total hip replacement surgery (n = 24), osteonecrosis of the femoral head (n = 26), inflammatory arthritis of the hip (n = 4), and other (n = 2).

‡Recorded in 217 cases.

to be both high risk for MRSA colonization and allergic to beta-lactam antibiotics.

Antibiotic Prophylaxis Use

Three hundred sixty-six patients (95%) received antibiotic prophylaxis (Table 2). Cefamandole was the most frequently used agent (75%). Six (2%) of the patients received vancomycin. Cloxacillin was not recommended by the clinical guidelines update published in July 1999. It was ordered for 52 patients (13%): 47 patients in 1999 and 5 patients in 2000. Fifteen patients received fluoroquinolones; among them, 14 (93%) had a high risk for colonization by MRSA or were allergic to beta-lactam antibiotics. The prophylactic antibiotic was administered as a single injection in 208 (54%) of the patients.

Choice of Antimicrobial Agent

The antibiotic was chosen from among the recommended drugs (cephalosporin or vancomycin) in 296 (81%) of 366 patients who received antibiotic prophylaxis (Table

TABLE 2
PRACTICES OF ANESTHESIOLOGISTS REGARDING ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS (N = 386)

Practice		CI ₉₅
Antibiotic agent		
Cefamandole	75.1	70.8–79.4
Vancomycin	1.6	0.3–2.8
Cloxacillin	13.5	10.1–16.9
Amoxicillin	0.5	0.1–1.9
Ofloxacin	2.9	1.2–4.5
Ciprofloxacin	1.0	0.0–2.0
Amoxicillin and clavulanic acid	0.3	0–1.4
No antibiotic prophylaxis	5.2	3.0–7.4
Type of administration		
Single injection	53.9	48.9–58.9
Intraoperative administration	29.0	24.5–33.5
Intraoperative and postoperative administration < 24 h	6.2	3.8–8.6
Intraoperative and postoperative administration > 24 h but < 48 h	4.1	2.2–6.1
Intraoperative and postoperative administration > 48 h	1.6	0.3–2.8
No antibiotic prophylaxis	5.2	3.0–7.4

CI₉₅ = 95% confidence interval.

3). However, the drug was appropriate with regard to the clinical condition in less than 71% of the cases (259 of 366). Indeed, 22% (5 of 23) of the patients who had previously had a suspected beta-lactam allergy received vancomycin. In addition, only 1 (2%) of the 47 patients who were at high risk for MRSA (level 2) and only 1 (33%) of the 3 known MRSA carriers (level 3) received vancomycin.

Dosage of First Injection

The dosage of the first injection was appropriate for 290 (98%) of the 296 patients who received a recommended antibiotic.

Time From the First Dose of the Antibiotic to Incision

Of the 296 patients who received a recommended antibiotic, 284 (96%) did so before the procedure and 236 (80%) did so within the recommended time period. The mean time from starting the antibiotic to incision was 33 minutes (range, -40 to 100 minutes) for cefamandole and 22 minutes (range, 0 to 65 minutes) for vancomycin.

Total Duration of Antibiotic Prophylaxis

The total duration of antibiotic prophylaxis did not exceed 48 hours in 359 (98%) of the patients.

Overall Compliance and Related Factors

The overall compliance rate of anesthesiologist practices with the five major criteria was 53% (range, 0 to

TABLE 3

COMPLIANCE OF ANESTHESIOLOGIST PRACTICES WITH THE GUIDELINES OF THE FRENCH SOCIETY OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE (N = 386)

Criterion	No. Available	Compliance		
		No.		CI ₉₅
Antibiotic prophylaxis use*	386	366	94.8	92.6–97.0
Antibiotic choice among recommended drugs	366	296	80.9	76.8–84.9
Choice of antibiotic complies with guidelines*	366	259	70.8	66.1–75.4
Allergic patient received vancomycin	23	5	21.7	7.5–43.7
Suspected or proven MRSA-contaminated patient received vancomycin	50	2	4.0	0.5–13.7
Time from first dose of the antibiotic to incision*	296	236	79.7	75.1–84.3
First injection administered at induction	296	208	70.3	65.1–75.5
First injection administered before incision	296	284	95.9	93.7–98.2
Dosage of first injection*	296	290	98.0	96.4–99.6
No. of injections suitable for duration of surgery	296	104	35.1	29.7–40.6
Time between intraoperative injections complies	103	27	26.2	17.4–34.7
Dosage of intraoperative injections complies	103	99	96.1	92.4–99.8
Time between postoperative injections complies	40	1	2.5	0.1–13.2
Dosage of postoperative injections complies	40	24	60.0	43.3–75.1
Total duration of antibiotic prophylaxis ≤ 48 h*	366	359	98.1	96.7–99.5
Overall compliance†	386	203	52.6	47.6–57.6

CI₉₅ = 95% confidence interval; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

*Major criterion.

†Defined as when anesthesiologist practices met the five major criteria.

100%). On univariate analysis, surgery during 2000 was the single patient characteristic significantly associated with a higher rate of appropriate practices. The overall compliance of anesthesiologist practices with the guidelines did not differ significantly according to length of service (51% for length of service equal to 10 years or less vs 54% for length of service more than 10 years; $P = .30$) or gender (48% for female vs 56% for male; $P = .48$). On multivariate analysis, there was a significant anesthesiologist effect on overall compliance (likelihood ratio chi-square with 9 degrees of freedom, 25.7; $P < .01$). There was a significant increase in the odds of overall compliance among the total hip replacement procedures that were performed in 2000 (adjusted odds ratio, 1.56; 95% confidence interval, 1.02 to 2.38) (Table 4).

Outcome Assessment Within 30 Days

The emergence of SSI within 30 days was evaluated in 341 (88%) of the patients because 45 patients were lost to follow-up. Five (1.5%) of the patients had a superficial incisional SSI, 1 (0.3%) of the patients had a deep incisional SSI, and 1 (0.3%) of the patients had an organ-space SSI. *Proteus mirabilis* accounted for infection in 2 patients, *Streptococcus* D occurred in 1 patient (also carrying MRSA), *Staphylococcus aureus* sensitive to methicillin occurred in 2 patients, and MRSA occurred in 3 patients. Antibiotic prophylaxis was appropriate for 5 (71%) of the 7 patients who had an SSI.

Eight (2%) of the patients died and one (0.3%) underwent revision surgery within 30 days. Event-free

survival within 30 days did not differ significantly between patients who received overall appropriate antibiotic prophylaxis (95.6%) and those who did not (96.2%) ($P = .92$).

Urinary and Respiratory Tract Infection Within 48 Hours

Twenty-two (6%) of the patients developed an infection within 48 hours: 12 (3%) had a lower urinary tract infection and 10 (3%) had a respiratory tract infection. The incidence of infection within 48 hours was significantly lower in patients who received overall appropriate antibiotic prophylaxis (3.0%) than in patients who did not (8.7%) ($P = .02$).

DISCUSSION

SSI is a major complication of total hip replacement surgery. Randomized trials have documented the efficacy of antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery.⁷ Anesthesiologists seemed to be aware of the risk because they ordered antibiotic prophylaxis for 95% of the patients in this study. This result was in accordance with the rates observed in previous studies.¹³⁻¹⁸ Nevertheless, the compliance of anesthesiologist practices with five major criteria of the consensus-based recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care was low (53%). None of the anesthesiologist and patient characteristics, except year of surgery, were associated with anesthesiologists' failure to comply with the guidelines. Moreover, there were wide variations of overall compliance among anesthesiologists. Such variations in practices are currently observed in situations characterized by a high degree of uncertainty in medical deci-

TABLE 4

MULTIVARIATE ANALYSIS OF CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH OVERALL COMPLIANCE WITH THE FIVE MAJOR CRITERIA OF THE FRENCH SOCIETY OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE GUIDELINES (N = 376)

Characteristic	Adjusted OR	CI ₉₅	P
Patient characteristic			
Surgery in 2000	1.56	1.02–2.38	.04
Prescriber characteristic*			
Anesthesiologist 1	0.82	0.33–2.02	.67
Anesthesiologist 2	0.70	0.32–1.52	.36
Anesthesiologist 3†	1	-	-
Anesthesiologist 5	0.43	0.21–0.88	.02
Anesthesiologist 6	0.42	0.19–0.90	.03
Anesthesiologist 7	0.53	0.24–1.18	.12
Anesthesiologist 9	0.40	0.16–1.01	.05
Anesthesiologist 10	0.59	0.24–1.44	.25
Anesthesiologist 11	0.21	0.07–0.69	.01
Anesthesiologist 13	0.49	0.18–1.39	.18

OR = odds ratio; CI₉₅ = 95% confidence interval.

*Anesthesiologists 4, 8, 12, 14, and 15 were dropped because they predicted success perfectly.

†Reference category.

sions.^{19,20} Indeed, the choice of drug complied with the guidelines in only 71% of the cases. Two reasons could explain this low rate of compliance. First, in approximately 20% of the cases, anesthesiologists used drugs that were not among the recommended antibiotics (eg, cloxacillin, fluoroquinolone, and amoxicillin). Cloxacillin was recommended by the French Society of Anesthesiology and Intensive Care guidelines published in 1994.⁸ This drug was not recommended in the 1999 revision, however.⁹ Consequently, it is not surprising that cloxacillin was used for 13% of the patients. If we consider cloxacillin as a recommended drug, the antibiotic agent ordered by the anesthesiologists would have been appropriate in 95% instead of 81% of the patients. In addition, these findings highlight the sensitivity of the anesthesiologists because the rate of cloxacillin use fell from 23% in 1999 to 3% in 2000. In contrast, there was no such rationale to explain the use of other nonrecommended drugs. Anesthesiologists used fluoroquinolones for patients who were at high risk for colonization by MRSA and for patients who had previously had a suspected allergic reaction to beta-lactam antibiotics. This wide use of fluoroquinolones for prevention of infection after total hip replacement is problematic. Indeed, fluoroquinolones are not recommended, even for low-risk patients.²¹ Vancomycin should be used in such conditions instead of fluoroquinolones.

Second, our data suggest that the low rate of use of the appropriate antibiotic may result from a failure to recognize patients at risk for colonization by MRSA. Only 4% of the patients proven or at high risk for MRSA carriage received vancomycin. In addition, few patients (20%) underwent screening for MRSA colonization. Systematic screening has been questioned. Perl and Roy²² showed

that patients who carry intranasal *Staphylococcus aureus* have a twofold to tenfold greater likelihood of developing a postoperative wound infection due to *Staphylococcus aureus*. However, systematic screening may not be acceptable from an economic point of view and selective screening has thus seemed preferable.²³ Local clinical guidelines are needed to provide anesthesiologists with guidance about which subgroup of patients should be screened.

Time from the first dose of the antibiotic to incision explained 20% of the anesthesiologists' failure to comply with the guidelines. Timing constitutes the most frequent cause of inappropriate antibiotic prophylaxis.^{13,17,24,25} This might result in a low plasma concentration of the antibiotic at the time of incision and throughout the duration of the procedure.⁸ Compliance with this criterion makes it possible to reduce the incidence of postoperative infections considerably.²⁶

By contrast, anesthesiologists complied with two major criteria of the French guidelines: 98% of the patients received the correct dose of the antibiotic, and antibiotic prophylaxis was limited to the intraoperative period in 87% of the cases and was given for less than 48 hours in 98% of all cases. A recent systematic review has shown that there is no advantage to prolonging the antibiotic prophylaxis for total hip replacement surgery beyond 24 hours⁴; antibiotics were given for less than 24 hours to 94% of the patients in this study. Harbarth et al.²⁷ conducted an observational 4-year cohort study that found that continuing antibiotic prophylaxis beyond 48 hours after coronary artery bypass graft surgery was ineffective in reducing SSI and was associated with increased antimicrobial resistance.

Assessing the quality of antibiotic prophylaxis should address the process of care rather than clinical outcomes (eg, death or SSI) because guidelines for antibiotic prophylaxis are well supported by randomized trials.²⁸ Thus, the aim of this study was to assess anesthesiologist practices. The comparable SSI rates for patients who received appropriate and inappropriate prophylaxis were not surprising given the limited statistical power for this comparison. Lower rates of urinary and respiratory tract infections within 48 hours in patients who received appropriate antibiotic prophylaxis were in accordance with the results of a recent meta-analysis.⁷

This study has several limitations. Most published guidelines discuss only elective primary surgery for total hip replacement. However, we decided to include emergency procedures in our study. Efficacy of antibiotic prophylaxis has been documented in procedures for both elective and emergency surgery for total hip replacement.⁷ Moreover, emergency total hip replacement procedures comprise a growing proportion of the total workload of total hip replacement surgeries (45% of our patients). Our results showed that the overall compliance of anesthesiologist practices with the French guidelines was not significantly different between elective and emergency procedures. Similar results were found by Finkelstein et al.¹³ In addition, this study included both primary and re-

sion procedures for total hip replacement. Inclusion of the nonseptic revision procedure for total hip replacement was justified because the effectiveness of the antimicrobial prophylaxis has been documented.^{4,26}

The major weaknesses of retrospective studies are the low quality of data and the high rate of missing data. In fact, only 13 patients in this study were excluded because of incomplete records. Because of the limitations of our data, we considered all suspected cases of previous allergy to beta-lactam antibiotics even if we could not verify whether they were IgE-mediated, immediate hypersensitivity reactions.

Although surgeons and anesthesiologists are both responsible for antibiotic prophylaxis, we did not investigate the surgeon characteristics related to the variations in practices. Indeed, several studies have shown that anesthesiologists are the ones who determine the quality of surgical antibiotic prophylaxis.²⁹

The external validity of these results may be questioned because anesthesiologist practices were assessed according to criteria derived from French guidelines. Comparisons with guidelines produced in different countries have shown that they could have a profound effect on the management for various conditions. This would not be true for antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery because the guidelines we have used are similar in their content. Principal differences concerned the use of cefamandole, recommended by some but not by other guidelines, and screening for MRSA carriage.

The evaluation of professional practices is necessary to improve healthcare quality. This assumes that practices performed under optimal conditions produce the best result. Overall compliance was in accordance with rates published in other studies, but can and should be improved.^{13-16,18} Surgical antibiotic prophylaxis requires a high level of organization in timing the procedures. Passive dissemination of national clinical guidelines to improve physician practices has been questioned. Active local implementation may be necessary to vigorously encourage physicians to adopt clinical guidelines.³⁰ We plan to develop local practice guidelines based on national guidelines, which address screening for MRSA and antibiotic prophylaxis during total hip replacement surgery. These guidelines should be implemented through a multifaceted intervention including dissemination of educational materials, posting in the operating room, and a computer-based clinical decision support system. We also plan to disseminate the results of this study following an audit and feedback strategy.

REFERENCES

- Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden: follow-up of 92,675 operations performed 1978-1990. *Acta Orthop Scand* 1993;64:497-506.
- Garellick G, Malchau H, Herberts P, Hansson E, Axelsson H, Hansson T. Life expectancy and cost utility after total hip replacement. *Clin Orthop* 1998;(346):141-151.
- Hoaglund FT, Steinbach LS. Primary osteoarthritis of the hip: etiology and epidemiology. *J Am Acad Orthop Surg* 2001;9:320-327.
- Glenny A, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999;3:1-57.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Assessing Clinical Practices in Antibiotic Prophylaxis: The Example of Total Hip Replacement* [in French]. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 2000.
- Sasse A, Mertens R, Sion JP, et al. Surgical prophylaxis in Belgian hospitals: estimate of costs and potential savings. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:267-272.
- Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000244.
- Lortat-Jacob A. Antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:S51-S60.
- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Guidelines for antibiotic prophylaxis surgery: update 1999 [in French]. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1999;29:435-445.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-278.
- Donner A, Klar N. Methods for comparing event rates in intervention studies when the unit of allocation is a cluster. *Am J Epidemiol* 1994;140:279-289.
- Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, ed. 2. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- Finkelstein R, Reinhertz G, Emborn A. Surveillance of the use of antibiotic prophylaxis in surgery. *Israel Journal of Medical Sciences* 1996;32:1093-1097.
- Kurz X, Mertens R, Ronveaux O. Antimicrobial prophylaxis in surgery in Belgian hospitals: room for improvement. *Eur J Surg* 1996;162:15-21.
- Ronveaux O, Mertens R, Jans B, Dupont Y. Methods in surgical antibacterial prophylaxis in Belgium, 1992-1995 [in French]. *Acta Clin Belg* 1996;51:386-394.
- Silver A, Eichorn A, Kral J, et al. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. *Am J Surg* 1996;171:548-552.
- Zoutman D, Chau L, Watterson J, Mackenzie T, Djurfeldt M. A Canadian survey of prophylactic antibiotic use among hip-fracture patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:752-755.
- Jogerst GJ, Dippe SE. Antibiotic use among medical specialties in a community hospital. *JAMA* 1981;245:842-846.
- Chassin MR, Brook RH, Park RE, et al. Variations in the use of medical and surgical services by the Medicare population. *N Engl J Med* 1986;314:285-290.
- Chassin MR, Koseoff J, Park RE, et al. Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health care services? A study of three procedures. *JAMA* 1987;258:2533-2537.
- United States Pharmacopeial Convention. *Drug Information for the Health Care Professional*, ed. 19. Englewood, NJ: Micromedex; 1999.
- Perl TM, Roy MC. Postoperative wound infections: risk factors and role of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *J Chemother* 1995;7:29-35.
- Girou E, Azar J, Wolkenstein P, Cizeau F, Brun-Buisson C, Roujeau JC. Comparison of systematic versus selective screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in a high-risk dermatology ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:583-587.
- Leflot S, Lesquelen A, Blot P, Fauvel F. Surgical antibiotic prophylaxis: point evaluation of practices [in French]. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:1071-1074.
- Martin C, Viviani X, Gayte-Sorbier A, Saux MC. Survey of 39 South East Group hospital centers on the practice of antibiotic prophylaxis in surgery [in French]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:764-768.
- Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-286.
- Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;101:2916-2921.
- Davies HT, Crombie IK. Assessing the quality of care. *BMJ* 1995;311:766.
- Gyssens IC, Knappe JT, Van Hal G, ver der Meer JW. The anaesthetist as determinant factor of quality of surgical antimicrobial prophylaxis: a survey in a university hospital. *Pharm World Sci* 1997;19:89-92.
- Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995;153:1423-1431.

1.2.2. Impact économique

Ce travail fait suite à la première étude et se propose d'évaluer l'impact économique de la variabilité des pratiques de prescriptions des médicaments.

Nous nous intéressons à nouveau au domaine de l'infectiologie et plus précisément à la classe d'antibiotiques des fluoroquinolones. Les fluoroquinolones utilisées par voie orale ont une efficacité équivalente aux fluoroquinolones administrées par voie intraveineuse, du fait de leur excellente biodisponibilité par voie orale. Plusieurs études ont montré l'équivalence clinique du passage de la forme intraveineuse à la forme orale lors de l'utilisation des fluoroquinolones. La voie orale comporte moins de risques que la voie intraveineuse et simplifie l'administration par le personnel infirmier. L'administration injectable de ces antibiotiques devrait donc être réservée aux patients souffrant de troubles gastro-intestinaux.

L'objectif de cette étude est d'analyser les pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables dans un CHU et d'estimer l'impact économique potentiel du passage à la voie orale.

Une analyse de minimisation des coûts du point de vue d'un établissement hospitalier a été réalisée. Les données proviennent d'une enquête prospective des pratiques de prescription de fluoroquinolone par voie injectable, recueillies sur une période de cinq semaines au CHU de Grenoble en 2002. La prescription d'une fluoroquinolone par voie injectable était jugée inappropriée si le patient s'alimentait normalement et recevait une thérapeutique médicamenteuse par voie orale autre qu'une forme buvable, ou ne présentait pas une contre-indication à la voie orale (troubles gastro-intestinaux). Ainsi, une prescription par voie injectable jugée inappropriée était considérée comme transférable par voie orale.

Trente-cinq patients recevant une fluoroquinolone par voie injectable ont été inclus. Chez 22 patients, la voie d'administration de la fluoroquinolone aurait pu être orale pendant toute (19 patients) ou partie (3 patients) de la durée de traitement. Le coût total des perfusions de fluoroquinolones administrées était de 11 590 €, soit un coût moyen de 331 € par patient. En cas de pratiques appropriées, ce coût se serait élevé à 8 004 € représentant une économie potentielle de 3 586 € (31%), soit une économie moyenne de 102 € par patient traité.

Cette étude met en évidence que l'amélioration des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables permettrait une économie de 31% sur les coûts d'administration des fluoroquinolones. Si l'on considère uniquement le coût d'acquisition des antibiotiques

concernés, une économie de 28% sur la totalité du poste de dépense pourrait être réalisée. En extrapolant ce dernier résultat à l'ensemble des fluoroquinolones injectables consommées au CHU de Grenoble en 2002 hors unités de soins intensifs, cela représenterait une économie de 62 142 € en coût d'acquisition d'antibiotiques. Ce chiffre à lui seul met en évidence l'intérêt d'optimiser la thérapeutique en prenant en compte les données pharmacocinétiques et galéniques des médicaments.

Publication n° 3

Analyse médico-économique des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables

Bedouch P, Allenet B, Labarère J, Foroni L, Leger S,
Francois D, Bourget S, Pavese P, Calop J.

Journal d'Economie Médicale. 2004; 22(6): 299-306.

Analyse médico-économique des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables

P. BEDOUCH¹, B. ALLENET¹, J. LABARERE², L. FORONI¹,
S. LÉGER¹, D. FRANÇOIS¹, S. BOURGET¹, P. PAVESE³, J. CALOP¹

¹Département de pharmacie, Centre hospitalo-universitaire de Grenoble,
BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

²Unité d'évaluation médicale, Centre hospitalo-universitaire de Grenoble,
Grenoble, France

³Service de maladies infectieuses et tropicales, DMAS,
Centre hospitalo-universitaire de Grenoble, Grenoble, France

RÉSUMÉ

Introduction : Les fluoroquinolones sont des antibiotiques dont l'efficacité est équivalente par voie orale ou injectable pour un coût de traitement dix fois plus élevé par voie intraveineuse. L'objectif était d'analyser les pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables dans un établissement de santé et d'estimer l'impact économique potentiel du passage à la voie orale.

Méthodes : Nous avons effectué une étude de minimisation des coûts du point de vue d'un établissement hospitalier universitaire. Les données provenaient d'une enquête prospective des pratiques de prescription de fluoroquinolone par voie injectable, recueillies sur une période de 5 semaines en mai et juin 2002. Seuls les coûts directs médicaux relatifs à l'acquisition et à l'administration des fluoroquinolones ont été intégrés dans l'analyse. La prescription de fluoroquinolone injectable était jugée inappropriée dès lors que le patient s'alimentait normalement et recevait un médicament par voie orale.

Résultats : Trente-cinq patients recevant une fluoroquinolone par voie injectable (15 ciprofloxacine, 19 ofloxacine, 1 lévofloxacine) ont été inclus. Ils ont reçu au total 554 injections soit un nombre moyen de 16. Chez 22 patients, la voie d'administration de la fluoroquinolone aurait pu être orale pendant toute (19 patients) ou partie (3 patients) de la durée de traitement. Cela représente 206 injections injustifiées, soit en moyenne 6 injections par patient. Le coût total des perfusions de fluoroquinolones administrées était de 11 590 €, soit un coût moyen de 331 € par patient. En cas de pratiques appropriées, ce coût se serait élevé à 8 004 € représentant une économie potentielle de 3 586 €, soit une économie moyenne de 102 € par patient traité.

Conclusion : L'utilisation inappropriée de la voie injectable représentait 28 % du coût d'acquisition des fluoroquinolones injectables. Le pharmacien pourrait participer à l'amélioration de cette pratique par la mise en place d'interventions spécifiques en collaboration avec les prescripteurs et le personnel infirmier.

Mots-clés : Fluoroquinolone, Antibiotique, Coûts médicamenteux, Voies d'administration.

SUMMARY

Medico-Economic Analysis of Prescribing Practices for Intravenous Fluoroquinolones

Introduction: Fluoroquinolones are antibiotics with an equivalent efficacy by oral or intravenous route of administration and a cost of intravenous treatment tenfold compared to oral administration route. The objective was to assess the prescribing practices of intravenous fluoroquinolones in a teaching hospital and evaluate the potential economic impact of the switch to the oral route.

Methods: A cost-minimization study was conducted from the hospital perspective. Data resulted from a five-week (May-June 2002) prospective study of the prescribing practices of intravenous fluoroquinolone. Only direct medical costs relative to purchase and administration of fluoroquinolones were integrated into analysis. Intravenous fluoroquinolone prescription was considered inappropriate for patients receiving food and drugs orally.

Results: Thirty-five patients receiving an intravenous fluoroquinolone (15 ciprofloxacin, 19 ofloxacin, 1 levofloxacin) were included. They received 554 injections representing an average number of 16. Among 22 patients, the fluoroquinolone could have been given orally during all (19 patients) or part (3 patients) of the duration of treatment. This represents 206 unjustified injections, with a mean of 6 injections per patient. The total cost of the intravenous administrations was €11 590 with an average of €331 per patient. In case of appropriate practice, the expected cost would have been €8 004, corresponding to a potential saving of €3 586 and an average saving of €102 per patient.

Conclusion: Inappropriate use of intravenous route accounted for 28% of the acquisition cost of the parenteral fluoroquinolone treatment. The pharmacist could improve this conversion by implementing specific interventions in collaboration with physicians and nurses.

Key-words: Fluoroquinolone, Anti-bacterial agent, Drug costs, Drug administration routes.

INTRODUCTION

Les fluoroquinolones utilisées par voie orale ont une efficacité équivalente aux fluoroquinolones administrées par voie intraveineuse dans le traitement des infections modérées à sévères [1-3]. Ces antibiotiques ont une bactéricidie concentration-dépendante et une biodisponibilité par voie orale excellente [4]. Leur administration par voie orale ou injectable permet d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes [5-8]. Plusieurs études ont montré l'équivalence clinique du passage de la forme intraveineuse à la forme orale lors de l'utilisation des fluoroquinolones, en mettant en évidence le rapport coût-efficacité dominant de cette substitution [9-12]. La voie orale comporte moins de risques que la voie intraveineuse (risque infectieux) et simplifie l'administration par le personnel infirmier (pas de pose de voie veineuse, pas de préparation de la perfusion, temps d'administration réduit). L'administration injectable de ces antibiotiques devrait donc être réservée aux patients souffrant de troubles gastrointestinaux (nausées, vomissements, gastrectomie) [7]. La part des fluoroquinolones injectables constitue 26 % de la totalité des unités de fluoroquinolones administrées dans notre établissement. L'objectif de notre étude était d'analyser les pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables dans notre établissement et d'estimer l'impact économique potentiel du passage à la voie orale.

1. MALADES ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une analyse de minimisation des coûts du point de vue d'un établissement hospitalier. Lorsque deux stratégies ont la même efficacité thérapeutique, les mêmes conséquences (médicales et sociales pour le patient), mais des coûts différents, on recherche la stratégie la moins chère [13-14].

Les données disponibles provenaient d'une enquête prospective des pratiques de prescription de fluoroquinolone par voie injectable,

recueillies sur une période de 5 semaines, en mai et juin 2002, dans un établissement hospitalo-universitaire de 2 000 lits de court, moyen et long séjour. La période d'inclusion a été choisie arbitrairement en raison de l'absence de saisonnalité pour la consommation des fluoroquinolones injectables. Les 3 fluoroquinolones disponibles dans notre établissement étaient la ciprofloxacine (CIFLOX[®], Bayer Pharma), l'ofloxacine (OFLOCET[®], Aventis) et la lévofloxacine (TAVANIC[®], Aventis). Les patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs ont été exclus en raison de leur état hémodynamique instable ne permettant pas d'assurer la bioéquivalence entre les formes orales et intraveineuses [15]. Tous les autres patients pour lesquels une fluoroquinolone par voie injectable était prescrite ont été inclus dans l'étude. Ils ont été identifiés quotidiennement à partir de l'ordonnance nominative de prescription des antibiotiques injectables adressée à la pharmacie. Les données ont été colligées par un pharmacien à l'aide d'un bordereau standardisé à partir du dossier médical du patient et, dans certaines unités de soins, du logiciel de prescription informatisée (Cristalnet[®], CRIH des Alpes). Les données extraites concernaient les caractéristiques socio-démographiques des patients, la durée et les modalités de l'antibiothérapie, les administrations médicamenteuses orales, le mode d'alimentation des patients et les contre-indications à une antibiothérapie orale. Les données étaient recueillies quotidiennement jusqu'à l'arrêt de l'antibiothérapie injectable.

Concernant l'efficacité des stratégies en présence, une recherche documentaire a été réalisée sur la base de données MEDLINE et complétée par la revue manuelle des sommaires de revues publiées dans le champ de l'évaluation des prescriptions et de l'inféctiologie, mais non indexées (*Journal de Pharmacie Clinique, Le Pharmacien Hospitalier, Médecine et Maladies Infectieuses, Antibiotiques*). Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues. L'analyse des références identifiées a permis de sélectionner les études met-

tant en évidence l'équivalence clinique par voie intra-veineuse et par voie orale des trois fluoroquinolones concernées, ciprofloxacine, ofloxacine et lévofloxacine [1, 2, 8].

Dans notre recueil de données, à la fin de l'antibiothérapie injectable, un entretien avec le prescripteur permettait de vérifier les contre-indications à la prescription d'une fluoroquinolone orale et les caractéristiques du patient ayant motivé la prescription d'une fluoroquinolone injectable. La prescription d'une fluoroquinolone par voie injectable était jugée inappropriée si le patient s'alimentait normalement (ni par alimentation parentérale, ni par sonde) et recevait une thérapeutique médicamenteuse par voie orale autre qu'une forme buvable, ou ne présentait pas une contre-indication à la voie orale (troubles gastro-intestinaux). Ainsi, une prescription par voie injectable jugée inappropriée était considérée comme transférable par voie orale. Les équivalences de dose utilisées entre les formes injectables et les formes orales étaient issues de la littérature [5, 6, 7, 8]. Pour l'ofloxacine, 200 mg IV = 200 mg oral [6]; pour la lévofloxacine, 250 mg IV = 250 mg oral [7, 8]. Dans le cas de la ciprofloxacine, 200 mg IV = 500 mg oral et 400 mg IV = 750 mg oral [5].

Les coûts directs médicaux liés à l'administration de chaque médicament ont été intégrés dans l'analyse: 1) dépense médicamenteuse, 2) dépenses supplémentaires associées à l'administration des injectables par rapport à la voie orale – mise en place d'une voie veineuse puis administration du soluté injectable – (dispositifs médicaux, consommables et temps infirmier). Les volumes de consommation de médicaments sont issus du recueil des données. Les volumes de consommation de consommables et dispositifs médicaux lors de l'administration des antibiotiques par voie intra-veineuse ainsi que le temps infirmier nécessaire sont issus d'une analyse in situ sur 10 cas. La valorisation s'est effectuée sur base des prix négociés pour l'année 2002 par l'établissement (médicament, consommables et dispositifs médicaux). Le coût en personnel infir-

mier est calculé pour l'établissement (salaire + charges – hors primes) indice milieu de carrière d'une Infirmière Diplômée d'Etat (IDE). Le tableau 1 restitue l'ensemble de ces coûts.

Les résultats sont exprimés de la manière suivante: à efficacité jugée équivalente entre voie parentérale et voie orale, on estime pour chaque injection de fluoroquinolone jugée inappropriée, la différence entre le coût de mise en œuvre de l'administration parentérale versus l'administration orale bioéquivalente.

2. RÉSULTATS

Pendant les 5 semaines d'étude, 35 patients ont reçu un traitement par fluoroquinolone injectable. Il s'agissait de 20 patients de sexe masculin (57 %) et l'âge moyen était de 60 ans (17 à 92 ans). Huit patients étaient hospitalisés en médecine infectieuse, 7 en hématologie, 6 en médecine gériatrique, 4 en pneumologie, 3 en chirurgie digestive, 3 en urologie, 2 en néphrologie et 2 en oncologie.

Quinze patients (43 %) ont reçu de la ciprofloxacine, 19 (54 %) de l'ofloxacine et 1 (3 %) de la lévofloxacine. La durée moyenne de traitement par fluoroquinolone injectable a été de 7 jours (de 1 à 41 jours). L'arrêt de l'antibiotique injectable a été lié dans 8 cas (23 %) à un passage à une administration par voie orale du même antibiotique, dans 2 cas (6 %) au décès du patient et dans 25 cas (71 %) à un arrêt du traitement antibiotique. Au début de l'antibiothérapie injectable, 14 patients (40 %) s'alimentaient par voie parentérale ou par sonde naso-gastrique, 6 patients (17 %) ne recevaient aucun médicament par voie orale et 3 patients (9 %) présentaient une contre-indication à la voie orale (vomissements) (tableau 2). La prescription d'une fluoroquinolone par voie injectable au début du traitement a été jugée inappropriée pour 19 patients (54 %). Chez 22 patients (63 %), la voie d'administration de la fluoroquinolone aurait pu être orale pendant toute (19 patients) ou partie (3 patients) de la durée de traitement.

Tableau 1 : Coûts directs médicaux liés à l'administration des fluoroquinolones.

Médicaments				
DCI	Voie parentérale		Equivalent voie orale	
	dose	€	dose	€
Ofloxacin	200 mg	10,24	200 mg	1,28
Lévofloxacin	250 mg	16,77	250 mg	3,35
Ciprofloxacine	200 mg	12,04	500 mg	1,14
Ciprofloxacine	400 mg	21,34	750 mg	1,71
Pose de cathéter veineux				
Consommables nécessaires		€ TTC (négocié par l'établissement)		
1 Cathéter veineux		1,51		
1 Robinet (3 voies)		0,35		
1 Prolongateur PVC		0,42		
10 Compresses		0,95		
1 Eau stérile 10 mL		0,04		
1 Seringue 10 mL		0,05		
1 NaCl 0,9 % 10 mL		0,04		
1 Bétadine dermique® (unidose)		0,28		
1 Bétadine alcoolique® (unidose)		0,35		
2 Gants non stériles		0,04		
1 Champ d'examen plastifié		0,32		
1 Pansement pour cathéter		0,17		
Temps infirmier		(0,45 € / minute ¹)		
Durée de la procédure ² : 15'		6,75		
Total pose de cathéter veineux		11,27		
Dont imputable à chaque administration ³		1,90		
Administration intraveineuse des antibiotiques				
Consommables nécessaires		€ TTC (négocié par l'établissement)		
Compresses non stériles		0,01		
1 Perfuseur		0,31		
1 NaCl 0,9 % 10 mL		0,04		
1 Seringue 10 mL		0,05		
1 Aiguille		0,01		
Temps infirmier		(0,45€ / minute ¹)		
Durée de la procédure ⁴ : 10'		4,5		
Total administration		4,92		
Total Pose de cathéter + administration		6,82		

¹ Coût structure (salaire + charges – hors primes) indice milieu de carrière d'une IDE : 39 800 €, sur la base de 42 semaines travaillées sur l'année à 35 h par semaine. Soit 0,45 € / minute.

² 5 minutes de préparation, 10 minutes de pose (en moyenne).

³ La pose de cathéter s'effectue tous les 3 jours, soit toutes les 6 administrations (2 administrations par jour de fluoroquinolones). Un sixième de la dépense calculée est donc imputée à chaque administration.

⁴ Rinçure ; mise en place du perfuseur après désinfection du bouchon du flacon, connexion du perfuseur au prolongateur, réglage du débit. En fin de perfusion, déconnexion, rinçure.

Tableau 2 : Justification de la prescription des fluoroquinolones injectables au début du traitement (N = 35).

Caractéristique	N (%)
Fluoroquinolone injectable inappropriée	19 (54)
Fluoroquinolone injectable appropriée	16 (46)
Alimentation parentérale ou par sonde*	14 (40,0)
Pas de prise de médicament par voie orale*	6 (17,1)
Vomissements*	3 (8,6)

* Items non exclusifs.

Au total, 554 perfusions de fluoroquinolones ont été administrées soit en moyenne 16 par patient. Deux-cent six injections auraient pu être remplacées par des administrations orales soit en moyenne 6 par patient. Il s'agissait de 76 perfusions de ciprofloxacine (55 de 200 mg et 21 de 400 mg), 129 perfusions d'ofloxacine (200 mg) et 1 perfusion de lévofloxacine (500 mg).

Le coût total d'administration des perfusions de fluoroquinolones était de 11 590 €, soit un coût moyen de 331 € par patient (tableau 3). En cas de pratiques appropriées, ce coût se serait élevé à 8 004 € représentant une économie potentielle de 3 586 €, soit une économie moyenne de 102 € par patient traité. Ainsi, 31 % des coûts d'administration de traitements par fluoroquinolone parentérale sont liés à une utilisation inappropriée de la voie injectable et donc évitables.

3. DISCUSSION

La passage des fluoroquinolones injectables à la voie orale présente de nombreux avantages, tels que la possibilité d'utiliser un traitement moins coûteux sans diminuer l'efficacité clinique, la diminution des risques pour le patient (septique, erreur de dose lors de la préparation) ou le gain de temps infirmier nécessaire à la préparation et à l'administration des perfusions (en moyenne 12 minutes / perfusions dans notre étude). Seules 46 % des pres-

criptions initiales de fluoroquinolones injectables sont appropriées au regard de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Une enquête par questionnaire a montré que la plupart des prescripteurs recommandaient de passer à la voie orale dès que possible sans pour autant le faire en pratique [16]. Dans les explications proposées, les auteurs évoquaient le fait que les prescripteurs ne connaissent peut-être pas le surcoût important des fluoroquinolones injectables (10 fois plus élevé que les formes orales).

Cette étude médico-économique fournit une estimation minimale du gain potentiel lié à une amélioration des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables. En effet, le taux de prescriptions appropriées serait beaucoup plus faible (17 %) si nous avions considéré que tout patient recevant un médicament par voie orale pouvait recevoir une antibiothérapie par voie orale comme le propose Kuti *et al.* [11]. Ce critère n'a pas été retenu car on peut considérer qu'un patient peut avaler des comprimés de petite taille et éprouver de réelles difficultés pour avaler un comprimé antibiotique plus gros. De plus, nous nous sommes limités à l'estimation des coûts directs médicaux liés à l'administration de chaque traitement. D'une part, devraient être pris en compte dans ces estimations le coût de surveillance du patient ainsi que le coût du traitement des effets indésirables [17], en défaveur de la stratégie parentérale. D'autre part, plusieurs études pharmacoéconomiques [10, 12] montrant l'impact écono-

mique associé au passage de l'antibiothérapie par voie intraveineuse à la voie orale ont mis en évidence que la part la plus importante des économies réalisées était liée à la réduction de la durée de séjour hospitalier. Estimation du coût de surveillance et suivi de la durée d'hospitalisation n'ont pas été possible dans cette étude, pour des raisons de faisabilité. Notre étude montre néanmoins que l'amélioration des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables permettrait une économie de 31 % sur les coûts d'administration des fluoroquinolones. Si l'on considère uniquement le coût d'acquisition des antibiotiques concernés, une économie de 28 % sur la totalité du poste de dépense pourrait être réalisée. En extrapolant ce dernier résultat à l'ensemble des fluoroquinolones injectables consommées dans notre établissement en 2002 hors unités de soins intensifs, cela représenterait une économie de 62 142 € en coût d'acquisition d'antibiotiques pour notre établissement. Ce chiffre à lui seul met en évidence l'intérêt d'optimiser la thérapeutique en prenant en compte les données pharmacocinétiques et galéniques des

médicaments. Nos résultats sont confortés par ceux de publications comparables qui ont montré une diminution des durées de séjour associés à ce changement de voie d'administration [9-12].

4. CONCLUSION

Les résultats de cette étude médico-économique soulignent la fréquence de l'usage inapproprié de la voie d'administration parentérale chez les patients recevant un traitement par fluoroquinolone injectable et ses conséquences en terme de coûts directs. Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité de l'intervention pharmaceutique visant à modifier la voie d'administration des antibiotiques [11, 18-20]. Les résultats obtenus nous incitent à mettre en œuvre des interventions similaires en collaboration avec les prescripteurs et le personnel infirmier qui pourront être étendues à l'ensemble des médicaments bénéficiant d'une excellente biodisponibilité orale comme le paracétamol [21].

Tableau 3: Impact économique du passage de la voie injectable à la voie orale.

	Perfusions administrées (coût euros)	Perfusions évitables (coût euros)	Administrations orales (coût euros)	Coût différentiel IV – oral *
Fluoroquinolone				
Ciprofloxacine	330 (5 499)	76 (1 110)	76 (99)	1 012
Ofloxacine	221 (2 263)	129 (1 321)	129 (165)	1 156
Lévofloxacine	3 (50)	1 (17)	1 (3)	13
Pose de cathéter + administration	554 (3 778)	206 (1 405)	-	1 405
TOTAL	554 (11 590)	206 (3 853)	206 (267)	3 586

* Coût en euros.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Chrysanthopoulos CJ, Starakis JC, Skoutelis AT, *et al.* Sequential intravenous/oral therapy with ciprofloxacin in severe infection. *Am J Med* 1989;87:225S-227S.
- [2] Regamey C, Steinbach-Lebbin C. Severe infections treated with intravenous ofloxacin: a prospective clinical multicentre Swiss study. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:107-114.
- [3] Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, *et al.* Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449-2454.
- [4] Pickerill KE, Paladino JA, Schentag JJ. Comparison of the fluoroquinolones based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Pharmacotherapy* 2000;20:417-428.
- [5] Heller AH. Pharmacokinetic studies demonstrating equivalent doses of intravenous and oral ciprofloxacin. *Infections in Medicine* 1992;9 suppl B:32-40.
- [6] Flor SC, Rogge MC, Chow AT. Bioequivalence of oral and intravenous ofloxacin after multiple-dose administration to healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1468-1472.
- [7] Scaglione F, Ferrara F, Diana GM. Parenteral versus oral antibiotic therapy: optimization of therapeutic effects. *Antibiotiques* 2000;2:30-34.
- [8] Furlanut M, Brollo L, Lugatti E, *et al.* Pharmacokinetic aspects of levofloxacin 500 mg once daily during sequential intravenous/oral therapy in patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:101-106.
- [9] Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, *et al.* Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteraemia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother* 1996;30:596-602.
- [10] Balfour JA, Faulds D. Oral ciprofloxacin: a pharmacoeconomic evaluation of its use in the treatment of serious infections. *Pharmacoeconomics* 1993;3:398-421.
- [11] Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, *et al.* Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:2209-2215.
- [12] Vogel F. Intravenous/oral sequential therapy in patients hospitalised with community-acquired pneumonia: which patients, when and what agents? *Drugs* 2002;62:309-317.
- [13] Collèges des Economistes de la Santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Juillet 2003. Available from: <http://www.ces-asso.org> consulté le 10/09/2004.
- [14] Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, *et al.* *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. Paris: Economica, 1998.
- [15] Kanji S, McKinnon PS, Barletta JF, *et al.* Bioavailability of gatifloxacin by gastric tube administration with and without concomitant enteral feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:1347-1352.
- [16] Conort O, Gabardi S, Didier MP, *et al.* Intravenous to oral conversion of fluoroquinolones: knowledge versus clinical practice patterns. *Pharm World Sci* 2002;24:67-70.
- [17] Lily Moto. *Santé et multidisciplinarité. Choix et décisions*, Editions Hermes, 1995.
- [18] Wong-Beringer A, Nguyen KH, Razeghi J. Implementing a program for switching from i.v. to oral antimicrobial therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1146-1149.
- [19] Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* 1995;29:561-565.
- [20] Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, *et al.* A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997;17:271-276.
- [21] Ripouteau C, Conort O, Lamas JP, *et al.* Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: controlled, prospective, before and after study. *BMJ* 2000;321:1460-1463.

Comme nous l'avons vu dans cette première partie, la variabilité des pratiques de prescription médicamenteuse impacte en termes clinique et économique et représente une source majeure d'iatrogénie médicamenteuse. Un des moyens de réduire l'iatrogénie médicamenteuse au niveau de la prescription consiste à cibler la diffusion de recommandations de bonnes pratiques de prescription aux médecins. La diffusion de l'information scientifique aux prescripteurs représente un processus complexe que nous proposons d'analyser dans la partie suivante.

II. Réduction de l'iatrogénie médicamenteuse : stratégies de diffusion des bonnes pratiques de prescription

Après avoir défini les recommandations médicales, nous présenterons une analyse des données relatives à la diffusion de l'information appliquée aux recommandations médicales puis les différentes modalités pouvant être utilisées pour la diffusion des bonnes pratiques de prescription.

II.1. Les recommandations médicales : définition

Les progrès rapides des connaissances médicales et la croissance du nombre des publications rendent nécessaire la synthèse des informations disponibles. Cette synthèse permet d'élaborer des recommandations à l'intention des acteurs du système de santé (professionnels, décideurs, patients).

Les « recommandations médicales et professionnelles » sont définies, dans le domaine de la santé, comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » [4].

Ces « recommandations médicales et professionnelles » peuvent être utilisées pour établir des références médicales, c'est-à-dire des « standards de pratique déterminant ce qu'il est approprié et/ou inapproprié de faire, lors de la mise en œuvre de stratégies préventives, diagnostiques et/ou thérapeutiques dans des situations cliniques données » [5]. Ces standards peuvent être utilisés pour :

- améliorer la qualité des pratiques professionnelles ;
- établir le référentiel d'un audit clinique ;
- être à l'origine d'outils de régulation dans un cadre conventionnel.

Une démarche rigoureuse doit être appliquée pour préparer des « recommandations médicales et professionnelles » valides. Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature. Elles sont fondées sur l'analyse et la synthèse objective des connaissances disponibles à un moment donné : la littérature scientifique selon les principes de *l'Evidence Based Medicine* (traduite

par « Médecine Factuelle ») (EBM), l'avis d'experts et de professionnels ou les enquêtes de pratiques,

II.2. La diffusion des recommandations médicales

II.2.1. Un facteur incontournable pour l'efficacité des recommandations

L'élaboration des recommandations médicales, aussi rigoureuse soit elle, ne constitue qu'une étape dans le processus de réduction de la variabilité des pratiques médicales. De plus, leur nombre croissant pourrait nuire à leur connaissance et donc à leur application [6]. En effet, il est impossible pour un professionnel de santé de connaître, faire le tri et assimiler toutes les recommandations destinées à l'aider dans sa pratique courante. Aussi, une réflexion s'impose sur les modalités de leur implémentation et sur leur impact réel sur la pratique.

En France, rares sont les expériences d'implantation des recommandations médicales ayant fait l'objet d'évaluation. Concernant le secteur public hospitalier, les enseignements tirés d'expériences étrangères ne sont pas directement transposables, du fait des spécificités d'organisation et de financement des établissements de santé français. La démarche d'évaluation et de gestion de la qualité dans laquelle se sont inscrits les hôpitaux, sanctionnée par la certification, repose en grande partie sur l'élaboration de recommandations sous forme de procédures décrivant la façon appropriée d'exécuter un ensemble de tâches contribuant à une prise en charge de qualité des patients [7-9].

On sait cependant que l'adhésion des professionnels aux recommandations médicales est conditionnée par plusieurs facteurs [10] :

- la pertinence de leur thème (domaine dans lequel l'hétérogénéité des pratiques est élevée) ;
- la robustesse du consensus clinique et scientifique soutenant leur contenu (adéquation avec les « Données Actuelles de la Science ») ;
- le dispositif adopté pour leur diffusion et leur mise en œuvre.

La plupart des publications évaluant l'efficacité des interventions visant à promouvoir des pratiques médicales plus efficaces sont synthétisées par le groupe EPOC (*Effective Practice and Organization of Care*) de la Collaboration Cochrane (<http://www.epoc.cochrane.org>).

Des synthèses de ces revues systématiques ont déjà été publiées [11, 12] ; notamment par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 2000 [13].

II.2.2. Les différentes méthodes de diffusion des recommandations

On distingue plusieurs méthodes de diffusion des recommandations qui peuvent être appliquées de façon isolée ou combinée [13] :

1. Les stratégies éducatives passives

- diffusion simple de l'information (distribution de documents imprimés ou audiovisuel, publication,...) ;
- actions de Formation Médicale Continue (FMC).

2. Les stratégies éducatives interactives

- intervention de leader d'opinion : utilisation de praticiens identifiés par leurs collègues comme « influents » afin de délivrer une information au niveau local ;
- audit-retour d'information (*audit-feedback*) : utilisation d'un résumé des performances cliniques d'un praticien ou d'un groupe de praticiens sur une période donnée ;
- « visites à domicile » (*outreach visits, academic detailing*) : intervention d'une personne qui a reçu une formation spécifique sur le lieu même de pratique du médecin afin de lui fournir une information sur un sujet précis ;
- rappels au moment de la prescription (*reminders*) : toute intervention qui incite le praticien à effectuer une action spécifique. Ce rappel peut être sous forme papier (poster, inclus dans le dossier médical...), informatique (systèmes d'aide à la décision) ou téléphonique.

II.2.3. L'efficacité des différentes méthodes de diffusion

De nombreuses études ont évalué l'impact de ces stratégies sur les pratiques cliniques dont les résultats ont fait l'objet de plusieurs synthèses [11, 12, 13, 14, 15].

II.2.3.1. La diffusion simple de l'information

Dans le cadre du groupe EPOC, Freemantle et al. [16] ont étudié l'efficacité de la diffusion de documents imprimés sur les pratiques et les résultats de soins. Leur analyse concluait que

l'efficacité de matériels imprimés comparés à l'absence d'intervention était faible et d'impact clinique incertain.

II.2.3.2. La formation médicale continue (FMC)

Deux types d'interventions peuvent être prises en compte sous le terme « formation médicale continue formelle » [17] :

- les formations didactiques : présentations formelles, cours, enseignements, assurant une transmission passive de l'information ;
- les formations interactives : groupes de travail, groupes de discussion, sessions de formation individualisées ou toute intervention assurant un apprentissage interactif avec participation des médecins formés (discussions par cas, jeux de rôle...).

La revue de la littérature réalisée par Davis et al. [17] montre un impact significatif pour 9 interventions sur les 17 analysées : interventions didactiques, 0 sur 4 ; interventions interactives, 4 sur 6 ; interventions « mixtes », 5 sur 7. L'impact semble plus important lorsque la formation est répétée comparée à une intervention unique.

II.2.3.3. Les leaders d'opinion

Constatant l'échec des méthodes de diffusion simple, certains auteurs ont proposé l'intervention de leader d'opinion, chargés de relayer une information donnée auprès des utilisateurs potentiels. Un « leader d'opinion » est défini comme « un professionnel de santé désigné par ses collègues comme influent en terme de formation ».

Une revue sur l'impact des leaders d'opinion a été effectuée dans le cadre du groupe EPOC et récemment mise à jour [18, 19]. L'analyse de 12 études montre que les interventions basées sur les leaders d'opinion ont un impact variable sur la pratique médicale. Les résultats observés par Soumerai et al. [20] sont cependant prometteurs. Ils ont comparé l'association de leaders d'opinion à un retour d'information au retour d'information seul dans la mise en œuvre de recommandations sur le traitement de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë chez les patients âgés. Une augmentation de la prescription de bêtabloquants (+63% vs. +30% dans le groupe contrôle) et d'aspirine (+17% vs. -4% dans le groupe contrôle) était observée dans les hôpitaux avec intervention des leaders d'opinion.

II.2.3.4. L'audit-retour d'information (*audit-feedback*)

L'audit-retour d'information est défini comme « tout résumé d'une performance de soins réalisés sur une période donnée et pouvant être transmis a posteriori au médecin sous quelque

forme que ce soit, écrite, orale ou par informatique » [21]. Le retour d'information peut être général : par exemple, on informe un médecin de l'adéquation aux recommandations de l'ensemble des praticiens d'un hôpital. Il peut aussi être spécifique : on transmet alors à chaque médecin des informations sur ses propres pratiques. Ce retour d'information est considéré comme passif lorsqu'il n'est pas demandé par le prestataire de soins ou actif lorsque le prestataire est impliqué.

Dans le cadre du groupe EPOC, cette intervention est étudiée dans plusieurs revues régulièrement mises à jour [21-24].

Le premier type de revue concerne l'analyse des études comparant l'audit-retour d'information à l'absence d'intervention [21-23]. Le plus souvent, on retrouve un effet de l'audit-retour d'information. Lorsque cet effet est présent, il est en général cliniquement limité. Les auteurs concluent que le retour d'information peut avoir une efficacité pour améliorer la performance clinique, que ses effets apparaissent mineurs à modérés et qu'ils sont plus importants lorsque le niveau d'adhérence initial aux recommandations est faible.

Le deuxième type de revue s'intéresse aux études comparant l'audit-retour d'information à d'autres interventions [24]. Deux essais sur 3 qui comparent le retour d'information au rappel au moment de la prescription, réalisés tous les 3 dans le domaine de la prévention, retrouvent une supériorité des rappels sur le retour d'information.

II.2.3.5. Les visites à domicile (*outreach visits* ou *academic detailing*)

Avorn et Soumerai ont proposé une méthodologie faisant intervenir la visite d'une personne spécialement formée au lieu d'exercice du professionnel de santé [25, 26]. La « visite à domicile », largement utilisée par ailleurs par l'industrie pharmaceutique, a été proposée dans le domaine du médicament, puis pour d'autres domaines de pratique clinique. Cette stratégie prend aussi en compte les connaissances et motivations du prescripteur et peut être orientée sur certaines catégories de cliniciens, par exemple les plus susceptibles de changer leur comportement ou les plus gros prescripteurs. Elle peut être mise en œuvre par des leaders d'opinions ou d'autres professionnels et être associée à d'autres types d'interventions.

Dans la revue de Thomson O'Brien et al. [27], 13 études sur 18 concernent des pratiques de prescription (dont 8 fois le médicament : benzodiazépines, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, antibiotiques), 3 des actions de prévention et 2 la prise en charge globale d'une maladie. Un seul essai s'intéresse au résultat sur le malade. Dans 5 études, les prescripteurs sont ciblés selon certains aspects de leur comportement. Les visiteurs sont, selon les cas, des

médecins, des pharmaciens, des membres du ministère de la Santé, et le nombre des visites va de 1 (6 essais) à 1 par semaine durant 7 mois (1 essai). Dans la plupart des travaux retenus, le public cible est constitué de médecins travaillant en médecine ambulatoire. Toutes les études montrent un impact de la visite à domicile sur les pratiques : celle-ci est plus efficace que l'absence d'intervention aussi bien lorsqu'elle constitue la seule intervention (3 essais) que lorsqu'elle est associée à d'autres interventions (13 essais : « marketing » 5 essais, audit-retour d'information 3 essais, *reminders* 3 essais, intervention sur le patient 2 essais). Elle s'accompagne d'une amélioration relative des pratiques de prescriptions de 20 à 70 %. Cependant, l'efficacité de l'intervention s'estompe après la fin des visites.

La récente mise à jour de cette revue [28] confirme ces résultats et montre une efficacité supérieure de ce mode de diffusion lorsqu'il est comparé à l'audit-retour d'information. Les auteurs précisent que la « visite à domicile » seule ou associée à d'autres types d'intervention a des effets importants sur la prescription alors qu'ils sont faibles à modérés sur les autres types de pratique professionnelle.

II.2.3.6. Les rappels au moment de la prescription (*reminders*)

On regroupe sous le terme *reminder* ou rappel au moment de la prescription toutes les interventions qui font en sorte de rappeler au clinicien, au moment où il examine un patient, prescrit des examens ou un traitement, les recommandations concernant la bonne pratique à réaliser dans un contexte précis.

Plusieurs types de rappels ont été proposés [13] :

- simple information générale concernant les recommandations à mettre en œuvre ;
- *checklist* : comporte des questions ou une liste de conduites à tenir précises que le clinicien doit cocher pour en attester la réalisation ;
- rappels incluant des données cliniques concernant un patient spécifique dont il faut tenir compte pour la réalisation d'une procédure spécifique.

Les rappels peuvent prendre plusieurs formes : les rappels « papiers », les rappels « papiers » générés par informatique, les rappels délivrés par informatique, les rappels téléphoniques.

De nombreuses revues ont été réalisées sur ce thème notamment sur les rappels informatiques, en s'intéressant plus globalement aux systèmes informatiques d'aide à la décision [14, 29-31]. Le chapitre suivant consacré à la prescription informatisée précisera l'impact des systèmes informatiques d'aide à la décision.

L'effet des systèmes informatiques d'aide à la décision est démontré sur les actions de prévention, de prescription médicamenteuse mais semblent peu efficaces dans le domaine du diagnostic [14].

Au final, les données de la littérature tendent à montrer la supériorité des méthodes interactives. Les actions passives, comme la diffusion de matériels imprimés ou audiovisuels ou la FMC didactique, ont peu ou pas d'impact sur le processus de soins ou son résultat clinique. Parmi les méthodes interactives, certaines n'ont pas un impact systématique dans toutes les circonstances comme l'audit-retour d'information, les leaders d'opinion locaux qui posent le problème spécifique d'identification des intervenants. Les actions d'efficacité plus certaine sont : les visites à domicile (surtout dans la prescription mais elles semblent très coûteuses) et les rappels au moment où se formalise la décision [15]. Les combinaisons d'interventions sont d'un impact supérieur aux interventions simples, surtout si on identifie au préalable les barrières aux changements [12].

L'analyse de la littérature montre une disparition rapide de l'impact des interventions à l'arrêt de celles-ci [10]. On privilégiera l'utilisation de rappels informatiques qui permettent d'envisager la mise en œuvre simultanée de nombreuses recommandations. La prise en compte de ces différents éléments favorisera l'obtention d'un impact significatif.

Nous proposons dans les paragraphes suivants de passer en revue les modalités pouvant être utilisées pour la diffusion des bonnes pratiques de prescription à l'hôpital.

II.3. La prescription informatisée

L'évolution technologique touche tous les domaines dont le milieu médical et plus particulièrement l'hôpital. Comme nous l'avons vu précédemment, la diffusion de bonnes pratiques de prescription peut se faire sous la forme de *reminders* informatiques, par l'intermédiaire des logiciels de prescription informatisée. Nous proposons une description de ces différents systèmes ainsi que les principales données disponibles sur leur capacité à réduire les erreurs médicamenteuses.

Les logiciels de prescription informatisée intègrent en général l'ensemble du circuit du médicament en permettant un interfaçage informatique des modules de prescription, d'analyse pharmaceutique, de préparation des médicaments et d'administration au patient. Il est

important de différencier deux types d'outils particulièrement bien définis en anglais : CPOE et CDSS. Le CPOE pour *Computerized Physician Order Entry* peut littéralement être traduit par *Prescription Informatisée avec Saisie Médicale*. Cette traduction est rarement utilisée pour se limiter en général à *Prescription Informatisée*. Toutefois, il convient de bien comprendre l'intérêt de ce système qui réside dans le fait que le médecin saisit lui-même la prescription médicamenteuse, évitant ainsi toute retranscription en aval. Associés au CPOE, les fonctions d'aide à la prescription, ou plus largement les systèmes informatiques d'aide à la décision médicale appelés CDSS en anglais pour *Computerized Decision Support Systems*, proposent le plus souvent au prescripteur une assistance concernant le choix des médicaments, de la dose, de la voie d'administration, le calcul de la vitesse de perfusion, le suivi thérapeutique, les interactions et les incompatibilités médicamenteuses. Les CPOE intègrent généralement une ou plusieurs de ces fonctions d'aide à la décision. Toutefois, certains CDSS proposent des fonctions plus élaborées parfois totalement indépendantes d'un CPOE.

De nombreuses études ont mis en évidence une réduction des erreurs médicamenteuses dans le cas d'une prescription informatisée [32-36]. L'étude avant/après mise en place d'un CPOE réalisée par Bates et al. [32] a montré une réduction de 55% des erreurs médicamenteuses cliniquement significatives correspondant à une réduction de 10,7 erreurs médicamenteuses pour 1000 patients/jour à 4,86 erreurs médicamenteuses. La même équipe a évalué l'effet d'un CPOE au cours de plusieurs périodes [33]. Le taux d'erreurs médicamenteuses cliniquement significatives diminuait progressivement au cours des 4 périodes pour atteindre une réduction maximale de 86%. Les auteurs attribuaient ces résultats principalement à la capacité du CPOE de réduire les erreurs de calcul et de structurer les ordonnances facilitant ainsi leur saisie. Toutefois, de récentes études montrent que le CPOE peut générer de nouvelles erreurs médicamenteuses. Deux études américaines [37, 38] ont mis en évidence que le CPOE induisait des doublons de prescription et des retards d'administration par l'infirmière. La multiplication des alertes générées par le système peuvent à terme réduire l'attention du prescripteur à ces mêmes alertes. Koppel et al. [39] ont identifié 22 situations dans lesquelles la prescription informatisée favorise la survenue d'erreurs médicamenteuses. Ils distinguaient deux grands types de situations : les erreurs d'information générées par la fragmentation des données et un défaut d'intégration dans le logiciel ; les problèmes d'interface homme/machine correspondant à un fonctionnement non compatible avec l'organisation du service. Han et al. [40] ont montré une augmentation de la mortalité de 2,80% à 6,57% après mise en place d'une prescription informatisée dans un hôpital pédiatrique. De plus, Nebecker et al. [41] ont identifié un événement iatrogène

médicamenteux chez 26% des patients admis malgré l'utilisation d'un CPOE. Les erreurs médicamenteuses étaient responsables de 27% de ces événements iatrogènes dont la majorité était des erreurs de prescription (61%). En France, Bouchand et al. [42] ont comparés deux CPOE successivement utilisés dans un même service. Les taux d'erreurs informatiques étaient respectivement de 24% et 13% avec les deux logiciels et concernaient essentiellement des erreurs d'unité de dosage et des doublons de prescription. Une autre étude française montre une augmentation du taux d'interventions pharmaceutiques de 11,1% avant utilisation du CPOE à 32,5% après, dont une proportion importante d'interventions liées à un usage imprévu ou incorrect de l'outil [43]. Les auteurs précisent toutefois qu'une partie de cette augmentation est liée à une meilleure détection des erreurs médicamenteuses par les pharmaciens.

Comme mentionné précédemment, les fonctionnalités des CDSS sont variables, allant de la simple détection des interactions médicamenteuses à des outils relevant plus de l'intelligence artificielle intégrant des algorithmes complexes. Plusieurs revues sur les effets des systèmes informatiques d'aide à la décision médicale ont récemment été publiés [30, 31, 44]. Différents groupes d'experts ont formulé des définitions pour les CDSS, d'où une certaine hétérogénéité dans les études évaluant leur efficacité. Garg et al. [30] ont sélectionnés 100 études contrôlées évaluant l'efficacité des CDSS sur les performances des médecins et/ou les résultats cliniques des patients. Soixante-cinq pourcents de ces études montraient une amélioration significative de la pratique clinique. Deux caractéristiques étaient fréquemment associées à l'efficacité : lorsque l'auteur avait participé au développement du système et les systèmes automatiques ne nécessitant pas d'activation du système par l'utilisateur (ex : alerte de dépassement de dose automatique au moment de la saisie). Toutefois, cette revue incluait des études dans lesquelles les recommandations étaient transmises informatiquement et des études dans lesquelles des recommandations générées informatiquement étaient imprimées et intégrées dans le dossier médical papier. Kawamoto et al. [31] se sont intéressés aux fonctionnalités des systèmes d'aide à la décision médicale ayant la capacité d'améliorer la pratique clinique. Ils ont sélectionné 88 articles dont 32 avaient également été analysés par Garg et al. [30]. Quatre fonctionnalités étaient significativement associées à une efficacité : transmission automatique de l'aide à la décision au clinicien, transmission de l'aide à la décision sur le lieu et au moment de la prise de décision, transmission de recommandations plutôt que des alertes, et génération informatique de l'aide à la décision. Néanmoins, cette revue n'incluait pas uniquement des systèmes d'aide à la décision médicale informatisés. Plus récemment, Nies et al. [44] ont réalisés une revue similaire à celle de Garg et al. [30] en se limitant aux études

décrivant les systèmes informatisés d'aide à la décision générés automatiquement (interventions informatisées). Cette revue met en évidence que le succès de ces dispositifs est significativement associé à 4 caractéristiques : interventions initiées par le système plutôt que par l'utilisateur, assistance sans inactivation possible par l'utilisateur, systèmes dont les données sont automatiquement extraites à partir du dossier médical informatisé, et systèmes proposant des actions intégrées au logiciel de prescription. Ces systèmes d'aide à la décision constituent un moyen efficace d'améliorer les pratiques de prescription mais la mise en évidence de leur impact clinique nécessite davantage d'évaluations ciblant plus particulièrement les fonctionnalités précédemment identifiées pour leur efficacité.

Au final, la prise en charge thérapeutique des patients nécessite la maîtrise des nombreuses informations cliniques et individuelles qui peut être facilitée par les outils technologiques comme la prescription informatisée (CPOE) et les systèmes informatiques d'aide à la décision médicale (CDSS). Ces outils participent à la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse par la structuration des actions, l'interception des erreurs, la diffusion de données scientifiques, et l'aide à la décision centrée sur le patient. Toutefois, ces systèmes complexes nécessitent une grande vigilance quant à leurs fonctionnalités et leur mise en œuvre. En effet, à ce jour, les logiciels d'aide à la prescription disponibles en France sont très hétérogènes malgré la certification prévue par le Code de la Sécurité Sociale (Articles L. 161-38 et L. 161-75) depuis 2004. Cette certification a pour objectif de promouvoir des fonctionnalités susceptibles : 1/ d'améliorer la sécurité de la prescription, 2/ de faciliter le travail du prescripteur et de favoriser la conformité réglementaire de l'ordonnance, 3/ de diminuer le coût du traitement à qualité égale. La Haute Autorité de Santé (HAS) a récemment publié un référentiel de certification mais limité aux seuls logiciels de médecine ambulatoire [45]. La mise en œuvre de tels dispositifs s'accompagne d'importantes modifications culturelles et organisationnelles. Comme le propose Koppel et al. [39], il est indispensable d'accompagner le déploiement de la prescription informatisée en se concentrant sur les facteurs humains et organisationnels.

Ces facteurs peuvent être pris en compte par différents moyens comme la formation des prescripteurs, l'approche pluriprofessionnelle et l'intervention spécifique du pharmacien à travers les activités de pharmacie clinique.

II.4. La formation des prescripteurs

Souvent considérée comme l'étape initiale, la formation est nécessaire mais n'est pas suffisante seule pour réduire la survenue des erreurs médicamenteuses. Rosebraugh et al. [46] ont évalué la qualité de l'enseignement en matière d'erreurs médicamenteuses aux Etats-Unis. Cette enquête révèle que 53% des universités médicales ne proposaient pas d'enseignements sur la pharmacologie clinique ou les effets indésirables médicamenteux au cours de l'équivalent des deux premiers cycles des études médicales. Les internes en médecine pour leur part répondaient à 64% qu'ils avaient suivi ce type d'enseignement en troisième cycle mais la majorité déclarait le contenu insuffisant. En France, l'enseignement sur l'iatrogénie médicamenteuse destiné aux prescripteurs reste à développer plus largement [47]. Les expérimentations sont rares. Ainsi, un programme d'amélioration de la qualité de la prescription médicamenteuse a été évalué par François et al. [48]. Ce programme incluait la diffusion de recommandations de bonne prescription avec les résultats d'audit aux prescripteurs. Malgré une bonne perception du programme par les prescripteurs, l'impact était modeste. La formation des prescripteurs, qu'il s'agisse de formation initiale ou de formation continue, peut permettre la mise en œuvre d'actions efficaces nécessitant peu de temps et de ressources. Ainsi, lors d'une prescription en pédiatrie, le fait d'inscrire la posologie en fonction du poids et la dose calculée finale facilite l'identification rapide des erreurs [49]. Informer les prescripteurs sur les médicaments dont les noms se ressemblent ou sonnent de la même façon [50] permettrait de renforcer leur attention lors de la prescription de ces médicaments.

II.5. L'approche pluriprofessionnelle du circuit du médicament

L'erreur médicamenteuse est rarement le seul fait d'un acteur unique du circuit du médicament [51]. Ainsi, la prise en compte de tous les intervenants (médecin, pharmacien, préparateur, infirmière, magasinier) est nécessaire pour réduire l'iatrogénie médicamenteuse. Une équipe fait moins d'erreur qu'un individu, particulièrement lorsque chaque intervenant connaît son périmètre métier et celui des autres participants [52]. Leape et al. [2] ont évalué les causes de 334 erreurs médicamenteuses sur une période de 6 mois dans plusieurs unités de soins. Seize processus ont été identifiés comme cause d'erreur. Le principal processus en cause (29% des erreurs) concernait la diffusion de l'information sur le médicament,

particulièrement aux médecins. Au final, sept processus représentaient 78% des erreurs qui pouvaient toutes être améliorées par une optimisation du système d'information. Ainsi, la résolution des erreurs médicamenteuses nécessite une réflexion globale de l'ensemble des acteurs du processus, allant de l'approvisionnement en médicament à l'administration au patient [53].

Dans une étude contrôlée chez la personne âgée, une équipe pluriprofessionnelle gériatrique a permis de réduire les effets indésirables médicamenteux et les erreurs de prescription [54]. Spinewine et al. [55] ont également montré l'impact sur la bonne utilisation des médicaments d'une équipe pluriprofessionnelle gériatrique composée de médecins gériatres, infirmières, physiothérapeutes, travailleur social, psychologue et pharmacien clinicien. Gums et al. [56] ont montré l'impact d'une équipe pluriprofessionnelle composée d'un médecin infectiologue, un microbiologiste et un pharmacien sur la durée d'hospitalisation et les coûts chez des patients traités par antibiotique. Une étude suédoise [57] a mis en évidence que le bon usage des médicaments était positivement associé à la qualité de la communication entre infirmière et médecin et à la participation régulière à des réunions pluriprofessionnelles ayant pour objectif l'optimisation de la thérapeutique médicamenteuse.

La participation des pharmaciens cliniciens à ces équipes pluriprofessionnelles n'est pas systématique et peu d'études européennes décrivent ce type d'expérimentation. Les études évaluant les interventions pluriprofessionnelles montrent que cette approche permet notamment d'optimiser la communication entre les différents intervenants. Ainsi, les interventions pluriprofessionnelles doivent intégrer le pharmacien clinicien qui prendra en compte la nécessité d'améliorer la transmission d'information sur le médicament entre les différents professionnels de santé.

II.6. La pharmacie clinique

Le pharmacien joue un rôle central dans la diffusion des recommandations de bonnes pratiques de prescription à travers la mise en œuvre des modalités mentionnées précédemment : informatisation du circuit du médicament, formation des prescripteurs et approche pluriprofessionnelle. Toutefois, la proximité du pharmacien avec les autres acteurs du circuit du médicament (médecins, infirmières, patients) lui permet d'exercer plus efficacement cette mission dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique.

II.6.1. L'organisation de la Pharmacie clinique dans le contexte hospitalier français

Walton, en 1961, définit la pharmacie clinique comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » [58]. Cette pratique pharmaceutique centrée sur le patient s'est depuis développée en Amérique du Nord (Etats-Unis, Canada) et au Royaume-Uni. Elle tend à se développer dans la plupart des pays européens, principalement en milieu hospitalier [59]. Le pharmacien, traditionnellement formé à la connaissance sur le médicament et la pharmacologie, évolue ainsi vers la pharmacothérapie et le soin pharmaceutique. Dans une récente revue de la littérature, Spinewine [60] propose un historique des activités de pharmacie clinique en Amérique du Nord et au Royaume-Uni, dans le but de faire des propositions de développement de cette activité en Belgique. La transposition de cette analyse au contexte hospitalier français est intéressante, en raison de la forte similitude entre les systèmes de santé Français et Belge et le niveau de développement de la pharmacie clinique dans ces 2 pays. Spinewine [60] rappelle que le développement de cette activité en Amérique du Nord avait pour objectif de mettre au service des patients l'expertise des pharmaciens dans le domaine de la pharmacocinétique et du monitoring thérapeutique. Au travers de cette mission d'optimisation générale des traitements, les pharmaciens se sont progressivement intégrés dans les équipes d'investigateurs cliniques. Au Royaume-Uni, la recherche de moyens efficaces pour améliorer la qualité de prescription et d'administration des médicaments en terme de prévention d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou d'erreurs d'administration a conduit au développement d'une nouvelle organisation du circuit du médicament et à la présence de pharmaciens dans les services cliniques. Après un démarrage limité à des services très ciblés, la pharmacie clinique s'est largement développée dans ces pays pour plusieurs raisons [61]. Au vu des évaluations réalisées et publiées, l'intérêt de la pharmacie clinique a été reconnu par les instances nationales qui financent certains actes. Sous l'impulsion des sociétés savantes, la formation des pharmaciens cliniciens a été développée en intégrant des enseignements plus axés sur la pharmacothérapie et la réalisation de stages hospitaliers.

En France, cette discipline est apparue au milieu des années 1980, avec la création de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) en 1983, qui a introduit une démarche de professionnalisation des études pharmaceutiques et la création en 1986 de la sous-section de Pharmacie Clinique au Conseil National des Universités, puis la mise en place de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire en 1984. A ce jour, il n'existe pas de données précises sur le développement des activités de pharmacie clinique en France. Cela ne signifie pas l'absence

de développement de ces activités qui, bien au contraire, existent depuis plusieurs années dans de nombreux hôpitaux. Toutefois, nous ne disposons pas de rapport précis sur les activités de pharmacie clinique et plus généralement de pharmacie hospitalière, à l'image des rapports de l'*American Society of Hospital Pharmacy* [62-68] et des études nationales sur les activités de pharmacie clinique de l'*American College of Clinical Pharmacy* [69-72] aux Etats-Unis.

Ces données Nord-Américaines nous proposent une cartographie des investissements possibles en termes de pharmacie clinique, dont certains visent directement le processus de diffusion des bonnes pratiques de prescription.

II.6.2. Les services de pharmacie clinique

Nous présentons la deuxième partie de l'article paru dans la 3^{ème} édition du livre de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique. Nous y proposons une synthèse des différents services de pharmacie clinique associés à une réduction de l'iatrogénie médicamenteuse.

Publication n° 4

L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ? *(deuxième partie)*

Bedouch P, Allenet B, Calop J.

In : Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C.

Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition.

Paris : *Elsevier Masson*; 2008, 9-18.

Chapitre 2 :

L'iatrogénie médicamenteuse : quels enjeux pour la pharmacie clinique ?

Pierrick Bedouch

Chargé d'enseignement en pharmacie clinique,
Praticien hospitalier

Benoît Allenet

Maître de conférences en pharmacie clinique,
Praticien hospitalier

Jean Calop

Professeur de pharmacie clinique,
Praticien hospitalier
Chef du département pharmacie,
UFR de pharmacie de Grenoble,
CHU de Grenoble, France

4. Quel impact du service rendu par le pharmacien clinicien ?

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien clinicien est le véritable responsable « assurance qualité » du circuit du médicament. Il doit le sécuriser afin de réduire au maximum les erreurs médicamenteuses et donc l'iatrogénie médicamenteuse et d'en améliorer la tolérance et l'efficacité. Quels types de services sont à la disposition du pharmacien clinicien pour satisfaire cet objectif ? Bond et al. [19] font une distinction entre les services centralisés de pharmacie clinique et les services décentralisés en relation directe avec le patient au sein d'une unité de soins (Tableau 1). Ces distinctions propres au mode d'organisation américain ne sont pas toutes transposables au modèle français, en raison notamment de l'intervention d'autres professionnels dans le domaine de la thérapeutique médicamenteuse. Ainsi, la gestion des effets indésirables médicamenteux repose en France sur une collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. De même, les questions relatives à la toxicité aiguë des médicaments relèvent des Centres Anti-Poison.

Tableau 1 : Les services de pharmacie clinique (d'après Bond et al. [19])

Type de service de pharmacie clinique	Description
Services centralisés (au niveau de l'hôpital)	
1. Evaluation de l'utilisation des médicaments	Evaluation par le pharmacien des pratiques de prescription de certains médicaments avec un rendu des résultats au niveau de l'hôpital (Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, Commission médicale d'établissement).
2. Information sur le médicament	Le pharmacien assure de façon formalisée un service d'information sur le médicament pour les autres professionnels de santé.
3. Formation des personnels de santé	Le pharmacien assure des séances de formation continue régulières auprès des autres professionnels de santé (médecins, infirmières...)
4. Recherche clinique	Le pharmacien participe à la recherche clinique en tant qu'investigateur principal ou co-investigateur et participe à la rédaction d'articles scientifiques.
5. Pharmacovigilance/ Centre Anti-Poison	Le pharmacien est capable de répondre à des questions relatives à la toxicité et au surdosage des médicaments en routine.
Services décentralisés (en relation directe avec le patient – au sein d'une unité de soins)	
6. Historique médicamenteux à l'admission	Le pharmacien réalise un historique des traitements médicamenteux courant du patient à l'admission.
7. Participation aux visites des médecins	Le pharmacien participe aux visites de service des médecins.
8. Management des protocoles thérapeutiques	Le pharmacien, sur demande du médecin, fait les demandes de biologie si nécessaire et initie les traitements médicamenteux ou ajuste les dosages afin d'obtenir l'effet clinique recherché.
9. Consultation pharmacocinétique	Le pharmacien assure le suivi pharmacocinétique des médicaments à marge thérapeutique étroite.
10. Suivi thérapeutique	Le pharmacien assure le suivi thérapeutique des médicaments à surveillance particulière (exclut le suivi pharmacocinétique).
11. Gestion des effets indésirables médicamenteux	Le pharmacien évalue les EI potentiels au cours de l'hospitalisation du patient et en assure le suivi avec le médecin.
12. Conseil au patient (éducation)	Le pharmacien assure un conseil aux patients pendant l'hospitalisation ou au moment de la sortie.
13. Participation à l'équipe de nutrition parentérale	Le pharmacien participe au suivi des patients sous nutrition parentérale.
14. Participation à l'équipe de réanimation	Le pharmacien est un membre actif de l'équipe de réanimation.

La réduction de la mortalité liée au médicament est le critère le plus pertinent pour évaluer l'impact de ces différents services de pharmacie clinique. Toutefois, il est intéressant d'examiner d'autres critères tels que la réduction des événements iatrogènes, la réduction des durées d'hospitalisation, l'évolution du recours aux soins ou l'adhésion des médecins à l'activité de pharmacie clinique, qui peut être évaluée par la mesure de l'acceptation des interventions pharmaceutiques. Ainsi, nous présentons une synthèse sur l'impact des activités de pharmacie clinique en abordant les 3 critères suivants : 1/ réduction de la morbi-mortalité, 2/ réduction des coûts, 3/ acceptation des interventions par les prescripteurs.

1. Réduction de la morbi-mortalité liée à l'iatrogénie médicamenteuse

Le pharmacien clinicien peut intervenir à différents niveaux de la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse. De nombreux travaux ont mis en évidence l'impact de ces actions en matière de réduction des Erreurs Médicamenteuses (EM) avec un impact clinique prouvé en matière de réduction des durées d'hospitalisation, de taux de réadmission et de réduction de la mortalité.

a. Analyse pharmaceutique des prescriptions et interventions pharmaceutiques

L'analyse pharmaceutique des ordonnances représente l'activité quotidienne principale du pharmacien clinicien. Lors de cette analyse, il doit vérifier les contre-indications en fonction de la physiopathologie du patient, gérer les interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies et des rythmes ou vitesses d'administration et, le cas échéant, faire des propositions argumentées dans le cadre d'« interventions pharmaceutiques ». Ainsi, le pharmacien doit avoir une bonne connaissance des situations les plus à risque d'entraîner des événements indésirables médicamenteux pour cibler ses actions. Cette activité qui permet l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses s'accompagne d'un impact en matière de réduction de l'iatrogénie médicamenteuse. Dans l'étude réalisée par Chedru et Juste, il a été montré que les interventions pharmaceutiques réalisées au cours de l'analyse d'ordonnance étaient jugées cliniquement significatives par 2 médecins indépendants dans 72% des cas [20]. De plus en plus, l'analyse pharmaceutique des ordonnances se fait dans le cadre d'une stratégie d'intervention plus globale incluant la participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins, l'établissement d'un historique médicamenteux et l'éducation thérapeutique.

b. Participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins

Le plus souvent, le pharmacien clinicien participant à la visite de service des médecins assure cette mission de façon quotidienne dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique complète comprenant l'analyse des prescriptions en regard du dossier médical facilement accessible (correction et optimisation des ordonnances, transmission d'information sur le médicament, proposition d'alternatives thérapeutiques, identification des interactions médicamenteuses...). Dans ce mode d'organisation, le pharmacien clinicien joue un véritable rôle de « copilote » dans la mise en place et le suivi de la stratégie thérapeutique médicamenteuse car il peut aider le médecin (« le pilote ») au moment de la prise de décision thérapeutique.

Leape et al. [21] ont mis en évidence que la participation d'un pharmacien clinicien à la visite médicale dans une unité de soins intensifs permettait de réduire le taux d'EM de 66% en le faisant passer de 10,4 EM pour 1000 journées d'hospitalisation à 3,5 EM pour 1000 journées d'hospitalisation. Dans cette étude, le pharmacien était présent à mi-temps dans l'unité de soins. Selon une méthodologie semblable, Kucukarslan et al. [22] ont montré des résultats similaires dans une unité de médecine. La participation du pharmacien clinicien à la visite médicale a permis de réduire le taux d'EM de 78%. De même, Scarsi et al. [23] ont montré l'impact de la participation du pharmacien clinicien à la visite médicale en médecine par rapport à une intervention du pharmacien uniquement le premier jour d'hospitalisation ou sur demande. Cette participation permettait de réduire de 51% la fréquence des EM. Plusieurs études ont également montré que l'intégration d'un pharmacien clinicien au sein de l'équipe médicale permet de réduire la durée d'hospitalisation des malades (réduction de 1,3 jours en moyenne) [24, 25]. Dans une étude épidémiologique analysant l'association entre les services de pharmacie clinique et la mortalité dans 1.029 hôpitaux américains sur des données de 1992, Bond et al [19] ont montré que l'intégration du pharmacien à l'équipe de réanimation était associée à une réduction de la mortalité. L'analyse plus récente des données de 1998 confirme ce résultat et met en évidence l'association entre réduction de la mortalité et participation du pharmacien clinicien à la visite des médecins au moins 3 fois par semaine [26].

En France, plusieurs travaux ont également mis en évidence l'impact de la participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins. Guignon et al. [27] ont montré que l'impact clinique des opinions pharmaceutiques au CHU de Grenoble était significatif (augmentation de l'efficacité du traitement, de la sécurité du patient, de la qualité de vie) dans 65% des cas et très significatif (évitement d'un dysfonctionnement organique, d'une surveillance médicale intensive, d'une séquelle irréversible) dans 22% des cas. Le travail

réalisé par Chedru et Juste [20], précédemment cité, a également mis en évidence l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. Toutefois, elles étaient formulées par le pharmacien soit au cours de l'analyse d'ordonnance journalière à la pharmacie, soit dans le service de soins au cours de la visite.

c. Etablissement de l'historique médicamenteux

L'établissement de l'historique médicamenteux à l'admission du patient dans le service par un pharmacien est particulièrement important pour 2 raisons. Premièrement, l'iatrogénie médicamenteuse est responsable de l'hospitalisation dans près d'un cas sur dix. L'analyse de l'historique médicamenteux intégrée dans la démarche diagnostique permet alors de rechercher activement une cause iatrogène d'hospitalisation. Deuxièmement, le pharmacien est le professionnel de santé qui possède la meilleure connaissance des médicaments et peut suppléer le médecin et les infirmières dans cette activité. Nester et Hale [28] ont montré que l'historique médicamenteux assuré par un pharmacien clinicien était plus complet et plus précis que lorsqu'il était réalisé par une infirmière. Bond et al. [19, 26] ont ainsi pu mettre en évidence que la réalisation d'un historique médicamenteux par un pharmacien à l'admission était associée à une réduction de la mortalité probablement en raison de la mise en évidence précoce des EM et donc leur prise en charge plus rapide. La revue de la littérature par Tam et al. [29] montre l'importance des erreurs de prescription à l'admission des patients, appréciées par les différences entre le traitement prescrit à l'hôpital et le traitement reçu par le patient avant hospitalisation. En fonction des études, ils ont estimé le nombre de patients présentant une erreur de prescription à l'admission entre 10% et 67%.

d. Conseil au patient et éducation thérapeutique

L'activité du pharmacien clinicien ne se limite pas aux interactions avec le personnel médical et soignant. Ainsi, les activités en lien direct avec le malade sont primordiales, dans le but de limiter l'iatrogénie en assurant une bonne observance et une bonne compréhension du traitement. Plusieurs travaux ont mis en évidence l'impact des conseils pharmaceutiques au patient et plus particulièrement de l'éducation thérapeutique.

Une étude réalisée en Irlande du Nord [30] a montré l'efficacité d'un conseil pharmaceutique au patient en sortie d'hospitalisation associé à un courrier de sortie du pharmacien signé par l'interne en médecine adressé au médecin traitant et au pharmacien d'officine. En comparaison à un groupe contrôle, les patients ayant bénéficié de ce service avaient une meilleure connaissance de leur traitement 10 à 14 jours après la sortie. Schnipper et al [31] ont analysé l'impact du conseil pharmaceutique à la sortie d'hospitalisation sur l'iatrogénie

médicamenteuse. Ils ont ainsi montré que, à 30 jours de la sortie, cette intervention permettait une réduction des erreurs médicamenteuse de 11% à 1% et une réduction des visites aux urgences et des réadmissions de 8% à 1%. Un travail français réalisé par Léger et al [32] a mis en évidence qu'une séance d'éducation pharmaceutique à l'utilisation des anticoagulants de type anti-vitamine K (AVK) avant la sortie de l'hôpital permettait de réduire le risque de faire une hémorragie sous AVK d'un facteur 4 par rapport aux patients n'ayant pas été éduqués (17% contre 33%).

2. Réduction des coûts

Dans le contexte actuel de maîtrise des coûts de santé, il est primordial d'évaluer l'impact économique de l'amélioration de la qualité des soins. La pharmacie clinique permet une réduction de l'iatrogénie médicamenteuse mais à quel prix ? Le surcoût induit par la création de postes de pharmaciens cliniciens peut-il être « amorti » par des bénéfices en matière de recours aux soins, de réduction de durée d'hospitalisation ou de coût social ? Encore une fois, les Nord-américains ont été les premiers à apporter des réponses à cette question. Il est probable que les modalités de financement et la forte judiciarisation du système Nord-Américain ont facilité la réalisation de ces études. En effet, les établissements de soins et les cliniciens, assumant les conséquences judiciaires et donc économiques colossales liées à la recrudescence des procès pour événement iatrogène, ont largement favorisé le développement de la pharmacie clinique sur des critères d'abord économiques. En France, le mode de financement et le nombre limité de procès liés à l'iatrogénie médicamenteuse ne contribue pas au développement de la pharmacie clinique. Néanmoins, la prise de conscience générale actuelle de l'importance de l'iatrogénie médicamenteuse ainsi que les nouvelles modalités de financement des établissements de santé (Tarification à l'activité et mise en place des pôles d'activité) devraient favoriser un développement important de l'activité de pharmacie clinique. Dans ce cadre, la contractualisation de postes de pharmaciens cliniciens au sein des pôles médicaux est déjà une réalité dans certains établissements hospitaliers.

Bond et al. ont réalisé 3 études majeures [19, 33, 34] concernant les services pharmaceutiques dans les hôpitaux américains et leur impact économique. Dans la première étude, ils ont démontré l'association statistiquement significative entre 4 activités de pharmacie clinique (recherche clinique, information sur le médicament, historique médicamenteux à l'admission et participation à l'équipe de réanimation) et une réduction de la mortalité. Le coût de chacun de ces services variait de 28,92\$ (recherche clinique) à 196,58\$ (information sur le médicament) par décès évité en dollars de 1992. La seconde étude a montré une association entre les activités de pharmacie clinique (formation des personnels de santé, information sur

le médicament, management des protocoles thérapeutiques et historique médicamenteux à l'admission) et la réduction des coûts de médicaments par séjour hospitalier. Chaque dollar investi dans le salaire d'un pharmacien était ainsi associé à une réduction des coûts de médicament de 23,80\$ (historique médicamenteux à l'admission) à 83,23\$ (management des protocoles thérapeutiques). Enfin, la troisième étude a mis en évidence l'association entre 6 activités de pharmacie clinique (évaluation de l'utilisation des médicaments, information sur le médicament, gestion des effets indésirables médicamenteux, management des protocoles thérapeutiques, participation aux visites médicales et historique médicamenteux à l'admission) et la réduction des coûts d'hospitalisation. Chaque dollar investi dans le salaire d'un pharmacien était associé à une réduction des coûts d'hospitalisation de 31,92\$ (évaluation de l'utilisation des médicaments) à 2988,57\$ (gestion des effets indésirables médicamenteux).

D'autres études ont plus particulièrement mis en évidence l'impact économique des interventions pharmaceutiques. Ainsi, McMullin et al. [35] ont estimé que les interventions pharmaceutiques permettaient une réduction de 41% des coûts médicamenteux correspondant à une réduction de 30,35\$ par intervention pharmaceutique. Une étude réalisée en Australie [36] a estimé l'économie réalisée par intervention pharmaceutique à 188\$ australiens (112€). Dans un travail récemment réalisé en France [37], il a été mis en évidence que les interventions d'un pharmacien clinicien intégré dans un service de chirurgie viscérale permettaient d'économiser 1,19€ à 2,31€ par euro investi.

3. Acceptabilité des propositions faites par les pharmaciens cliniciens

L'acceptabilité des activités de pharmacie clinique par les médecins est un critère particulièrement important car il met en évidence, d'une part la pertinence clinique des interventions pharmaceutiques et, d'autre part l'évolution de la relation médecin-pharmacien.

Une revue de la littérature de 1990 [38] montraient un taux moyen d'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins de 85,5% et identifiaient déjà plusieurs facteurs associés à un taux élevé d'acceptation tels que la durée, le type de communication, la sollicitation active ou non, le type de médecin et le type de pharmacien.

En Angleterre, Barber et al. [39] ont mis en évidence un taux global d'acceptation des interventions pharmaceutiques de 96% lorsque les pharmaciens participaient aux visites de service des médecins. Ils ont également identifié plusieurs facteurs associés à un taux d'acceptation élevé. Ainsi, le type de service, l'ancienneté du pharmacien et le temps passé par le pharmacien dans le service étaient associés à des taux d'acceptation élevés.

Dans le contexte français, il a été montré que l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs est meilleure dans le cas d'une présence pharmaceutique suivie et quotidienne que dans le cas d'une présence pharmaceutique hebdomadaire [40]. De même, Bedouch et al [41] ont mis en évidence un taux d'acceptation de 81% des interventions pharmaceutiques dans le cadre d'une présence pharmaceutique à temps plein. Cette étude mettait également en évidence l'importance des modalités de communication avec le médecin puisque le taux d'acceptation était plus élevé en cas de transmission verbale des interventions pharmaceutiques par rapport à la simple transmission informatique. Les mêmes auteurs [42] ont montré la forte acceptabilité des interventions pharmaceutiques en cas de transmission au cours de la visite de service des médecins. Dans des unités de soins où les pharmaciens participaient à la visite des médecins, l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins était de 99% lorsqu'elles étaient formulées par le pharmacien clinicien au cours de la visite contre 85% en cas de transmission en dehors de la visite.

5. Conclusion

Les activités de pharmacie clinique ont fait la preuve de leur efficacité en matière de réduction de l'iatrogénie et de réduction des coûts de traitement. Il est important de standardiser ces activités pour la pratique courante afin de les valoriser auprès des autres praticiens mais également des responsables administratifs et des décideurs publics. Une des principales activités de pharmacie clinique concerne la formulation d'interventions pharmaceutiques. C'est pourquoi, la SFPC a développé un outil de codification des interventions de pharmacie clinique : Act-IP (<http://sfpc.adiph.asso.fr/admin>) [43-45]. L'impact clinique du pharmacien clinicien a totalement convaincu les médecins américains puisque l'Institute of Medicine [7, 46] reconnaît officiellement dans ses rapports de 1999 et 2006 que les pharmaciens sont une ressource essentielle dans la sécurisation de l'utilisation des médicaments, que la participation des pharmaciens au cours des visites de service des médecins augmente la sécurité des traitements et que la collaboration pharmacien-médecin-patient est primordiale. Bien que le développement de la pharmacie clinique permette la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse, cette étape n'est pas suffisante et ne sera totalement efficace qu'au prix d'un développement en parallèle d'autres mesures de sécurisation du circuit du médicament au niveau de la dispensation des médicaments (automatisation de la délivrance) et de la préparation des doses (délivrance nominative de conditionnements unitaires et préparation des doses et des injectables en particulier) [47, 48].

Références

1. Assurance Maladie. Lettre d'information aux médecins, août 2006. **18**: p. 1-2.
2. Assurance Maladie. *Prévention des risques médicamenteux : l'Assurance Maladie s'engage pour prévenir la iatrogénie*. 2006, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie: Paris. p. 1-20.
3. Schmitt E, Antier D, Bernheim C, Dufay E, Husson M, Tissot E. *Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse*. 2006, Société Française de Pharmacie Clinique (http://www.adiph.org/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf). p. 64.
4. Calop J, Bontemps H, Grain F. *Préparation à l'accréditation du circuit du médicament. Assurance qualité et prévention de l'iatropathologie médicamenteuse et des mésaventures médicamenteuses*. 1999, Paris: Collection Les Essentiels APHIF. 110.
5. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. *Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods*. Qual Saf Health Care, 2004. **13**(4): p. 306-14.
6. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, Hallisey R, Ives J, Laird N, Laffel G, et al. *Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group*. JAMA, 1995. **274**(1): p. 35-43.
7. Institute of Medicine. *To Err is Human: Building a safer Health System*. 1999, National Academy Press (<http://nap.edu/openbook/0309068371/html/>): Washington, DC.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-5.
9. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA, 1997. **277**(4): p. 301-6.
10. Evans RS, Classen DC, Stevens LE, Pestotnik SL, Gardner RM, Reed M, et al. *Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events*, in *Proceedings from the 17th Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care*, Saphron (Ed.) C, Editor. 1994, McGraw-Hill: New York. p. 161-165.
11. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape LL. *The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group*. JAMA, 1997. **277**(4): p. 307-11.
12. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, Raybon SJ, Bates DW. *Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(12): p. 1126-32.
13. Michel P, Quenon J, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta A, Domecq S. *Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale (Enquête ENEIS)*. DRESS Etudes et Résultats, 2005. **398**: p. 1-16.
14. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. *Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **56**(12): p. 935-41.
15. Apretna E, Haramburu F, Taboulet F, Begaud B. *Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux*. Presse Med, 2005. **34**(4): p. 271-6.
16. Trinh Duc A, Trombert Paviot B, Queneau P, Carpentier F, Bannwarth B, J B. *Coût hospitalier des effets indésirables médicamenteux. Projection nationale à partir d'une enquête dans neuf Services d'Accueil et d'Urgences*. Journal d'Economie Médicale, 2006. **24**(1): p. 19-27.

17. Bernheim C, Schmitt E, Dufay E. *Iatrogénie médicamenteuse nosocomiale et gestion des risques d'erreur médicamenteuse : à propos de l'analyse des notifications du réseau REEM*. *Oncologie*, 2005. **7**: p. 104-119.
18. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group*. *JAMA*, 1995. **274**(1): p. 29-34.
19. Bond CA, Raehl CL, Franke T. *Clinical pharmacy services and hospital mortality rates*. *Pharmacotherapy*, 1999. **19**(5): p. 556-64.
20. Chedru V, Juste M. *Evaluation médicale de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques*. *J Pharm Clin*, 1997. **16**(4): p. 254-8.
21. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. *Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit*. *JAMA*, 1999. **282**(3): p. 267-70.
22. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. *Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units*. *Arch Intern Med*, 2003. **163**(17): p. 2014-8.
23. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. *Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors*. *Am J Health Syst Pharm*, 2002. **59**(21): p. 2089-92.
24. Boyko WL, Jr., Yurkowski PJ, Ivey MF, Armitstead JA, Roberts BL. *Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital*. *Am J Health Syst Pharm*, 1997. **54**(14): p. 1591-5.
25. Haig GM, Kiser LA. *Effect of pharmacist participation on a medical team on costs, charges, and length of stay*. *Am J Hosp Pharm*, 1991. **48**(7): p. 1457-62.
26. Bond CA, Raehl CL. *Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates*. *Pharmacotherapy*, 2007. **27**(4): p. 481-93.
27. Guignon AM, Grain F, Allenet B, Brudieu E, Barjhoux C, Bosson JL, Calop J. *Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée*. *J Pharm Clin*, 2001. **20**(2): p. 118-23.
28. Nester TM, Hale LS. *Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety*. *Am J Health Syst Pharm*, 2002. **59**(22): p. 2221-5.
29. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. *Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review*. *CMAJ*, 2005. **173**(5): p. 510-5.
30. Bolas H, Brookes K, Scott M, McElnay J. *Evaluation of a hospital-based community liaison pharmacy service in Northern Ireland*. *Pharm World Sci*, 2004. **26**(2): p. 114-20.
31. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, Kachalia A, Horng M, Roy CL, McKean SC, Bates DW. *Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(5): p. 565-71.
32. Leger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, Bosson JL. *Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse*. *J Mal Vasc*, 2004. **29**(3): p. 152-8.
33. Bond CA, Raehl CL, Franke T. *Clinical pharmacy services, pharmacist staffing, and drug costs in United States hospitals*. *Pharmacotherapy*, 1999. **19**(12): p. 1354-62.
34. Bond CA, Raehl CL, Franke T. *Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals*. *Pharmacotherapy*, 2000. **20**(6): p. 609-21.
35. McMullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Huey WY, Lonergan TP, Schaiff RA, Tonn ME, Bailey TC. *A prospective, randomized trial to assess the cost impact of pharmacist-initiated interventions*. *Arch Intern Med*, 1999. **159**(19): p. 2306-9.

36. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, Carey DL. *A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals*. Br J Clin Pharmacol, 2004. **57**(4): p. 513-21.
37. Kausch C, Tan Sean P, Boelle P, Paye F, Beaussier M, Parc R, Prugnaud J, Tilleul P. *Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive*. J Pharm Clin, 2005. **24**(2): p. 90-97.
38. Klopfer JD, Einarson TR. *Acceptance of pharmacists' suggestions by prescribers: a literature review*. Hosp Pharm, 1990. **25**(9): p. 830-2, 834-6.
39. Barber ND, Batty R, Ridout DA. *Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54**(4): p. 397-405.
40. Grain F, Brudieu E, Guimier C, Calop J. *Analyse des erreurs de prescription et de l'activité de pharmacie clinique dans une unité de soins informatisée*. J Pharm Clin, 1999. **18**(1): p. 56-57.
41. Bedouch P, Allenet B, Labarere J, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, Tessier A, Trivin C, Rousseau A, Calop J. *Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins*. Therapie, 2005. **60**(5): p. 515-22.
42. Tessier A, Bedouch P, Allenet B, Brudieu E, Bourget S, Hustache C, Simonetti J, Cousin L, Farines M, Calop J. *Activité de pharmacie clinique dans les unités de soins : Évaluation de l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs*. in 12ème congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique. 2006. Bordeaux, France.
43. Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, Allenet B. *Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique*. J Pharm Clin, 2004. **23**(3): p. 141-7.
44. Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, Juste M, Conort O. *Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions*. Pharm World Sci, 2006. **28**(4): p. 181-8. Epub 2006 Oct 26.
45. Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose F, Escofier L, Conort O, Allenet B. *Site Internet de la Société Française de Pharmacie Clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques: finalité, mode d'emploi et perspectives*. J Pharm Clin, 2007. **26**(1): p. 40-4.
46. Institute of Medicine. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. 2006, National Academy Press (<http://www.nap.edu/catalog/11623.html>): Washington, DC.
47. Schmitt E. *Le risque médicamenteux nosocomial : circuit hospitalier du médicament et qualité des soins*, ed. Collection "Évaluation et Statistique" Masson. 1999, Paris. 288 pages.
48. Anonyme. *Eviter l'évitable : tirer parti des erreurs pour mieux soigner*. La Revue Prescrire, 2005. **25**(267 suppl.).

Deuxième partie :

Développement d'un outil de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques

Les activités de pharmacie clinique sont nombreuses et diversifiées. Parmi celles-ci, l'analyse pharmaceutique des prescriptions est l'activité quotidienne principale du pharmacien en service clinique. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes pharmacothérapeutiques sous la forme « d'interventions pharmaceutiques » définies comme « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » [73].

Bien que réglementaire dans les hôpitaux français [74], cette activité s'est développée de façon très hétérogène. La démarche de certification des établissements de santé et le récent Contrat de bon usage des médicaments [75] ont insufflé une dynamique d'amélioration de la qualité de la prescription médicamenteuse. L'analyse pharmaceutique se développe progressivement, le plus souvent en accompagnant la mise en place de l'informatisation de la prescription.

Les interventions pharmaceutiques constituent des recommandations de bonnes pratiques de prescription à part entière. Avant d'étudier leurs modalités de diffusion aux prescripteurs, il est nécessaire de formaliser les problèmes pharmacothérapeutiques détectés et les interventions pharmaceutiques générées par les pharmaciens.

Dans ce but, nous avons d'abord construit et validé un outil de documentation des interventions pharmaceutiques. Afin de favoriser la documentation par l'ensemble des pharmaciens francophones et permettre l'analyse de ces interventions, nous avons ensuite développé une interface Internet.

I. Développement d'un outil de documentation des interventions pharmaceutiques

La codification et la documentation des problèmes pharmacothérapeutiques et des interventions qu'elles engendrent sont indispensables à l'analyse des interventions pharmaceutiques. La codification des problèmes pharmacothérapeutiques proposée par Strand et al., dès 1990, a permis de définir la première typologie des interventions [76]. Celle-ci a évolué depuis et beaucoup de pays l'ont modifiée en fonction de leurs spécificités : Barber (1997, Royaume Uni) [77], Mutnick (1997, USA) [78], Weidle (1999, USA) [79], Mallet (1998, Canada) [80] et Galindo (2003, Espagne) [81]. En raison de l'absence d'outil validé statistiquement et applicable à la pratique française, un groupe de travail de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a développé un outil pour le recueil et la codification des interventions pharmaceutiques. Dans un premier temps, un panel de 12

pharmaciens hospitaliers français, six issus du groupe SFPC et six pharmaciens indépendants, a évalué la validité interne de notre outil [82].

L'article que nous présentons rapporte la description et la validation externe de cet outil par des pharmaciens hospitaliers francophones.

L'outil de codification des interventions pharmaceutiques a été élaboré à partir des données de la littérature et de l'expérience acquise sur le terrain par les membres du groupe SFPC, selon les recommandations de van Mil et al. [83]. Notre outil comporte une « fiche d'intervention pharmaceutique » et deux tableaux d'aide à la codification. La fiche comporte des cases à cocher permettant de saisir les données du patient, l'identification du problème lié à la thérapeutique médicamenteuse (10 items proposés), le type d'intervention pharmaceutique (7 items), l'identification du médicament à l'origine de l'intervention pharmaceutique, le devenir de l'intervention et une case « détail de l'intervention ».

Soixante cas cliniques issus de la pratique quotidienne française ont été soumis à un panel de 12 pharmaciens cliniciens francophones dont la moitié issus d'hôpitaux étrangers (2 Canadiens, 2 Suisses, 2 Belges). Les pharmaciens devaient codifier les interventions pharmaceutiques en utilisant la fiche d'intervention pharmaceutique.

L'analyse de concordance entre les pharmaciens montre :

- pour la codification de l'« identification du problème lié à la thérapeutique médicamenteuse », que l'accord était « bon » entre les 12 experts ($\kappa = 0,76$; $p < 0,01$).
- pour le « type d'intervention », que l'accord était « excellent » entre les 12 experts ($\kappa = 0,89$; $p < 0,01$).

Ces résultats permettent de valider la fiche de codification des interventions pharmaceutiques. Il s'agit du premier travail ayant validé un tel outil par une méthode statistique appropriée et testé de façon prospective par une équipe constituée de pharmaciens cliniciens de terrain, garantissant ainsi la pertinence des items sélectionnés.

Concernant la satisfaction des experts, 4/12 jugeaient que la description des problèmes liés à la thérapeutique et des interventions était « très claire », 7/12 « claire » et aucun « pas claire du tout ». 9/12 trouvaient l'outil « très facile » à utiliser, 2/12 « facile » et aucun « pas du tout facile ». Au final, 6/12 se disaient « très satisfait », 5/12 « satisfait » et un « pas satisfait ». Dix experts étaient prêts à utiliser cet outil dans leur pratique quotidienne.

Cette étude a permis de valider l'utilisation en pratique quotidienne de la fiche de codification des interventions pharmaceutiques proposée par notre groupe. La mise à disposition de cet

outil aux pharmaciens hospitaliers permettra ainsi le développement et la valorisation de la documentation des interventions pharmaceutiques en routine lors de l'analyse d'ordonnance. Cet outil a également pour objectif de permettre le développement de travaux de recherche dans le champ de la pharmacie clinique.

Publication n° 5

Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions

Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R,
Charpiat B, Juste M, Conort O.

Pharmacy World and Science. 2006; 28(4): 181-188.

Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions

Benoît Allenet · Pierrick Bedouch · François-Xavier Rose · Laurence Escofier ·
Renaud Roubille · Bruno Charpiat · Michel Juste · Ornella Conort

Received: 3 December 2005 / Accepted: 19 April 2006 / Published online: 26 October 2006
© Springer Science+Business Media B.V. 2006

Abstract

Objective To validate an instrument for documentation of clinical pharmacy interventions in French speaking hospitals in France and outside of France.

Method A panel of 12 French speaking clinical pharmacists (six from France; six from French speaking countries) was asked to analyse a set of 60 pharmacist's interventions on drug prescription. They used a form including (1) the identification of the drug related problems (DRPs) (10 items), (2) the pharmacist's intervention (7 items). We assessed the level of agreement between the 12 pharmacists on the test DRPs and on the interventions.

Main outcome measures Kappa coefficient of concordance was used to assess the level of agreement between experts for DRPs and interventions. We also assessed the userfriendliness of the instrument using Likert scales.

Results The level of concordance observed in the validation was 0.76 for DRPs and 0.89 for the type of intervention. Eleven experts out of 12 were "very satisfied" or "satisfied" and one "not satisfied" with the tool. Ten out of the 12 experts were ready to use it in daily practise.

Conclusion The present instrument proposed by the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) is the first coding system for pharmacist's interventions with a French interface. The validation process using a standard statistical methodology helps support the external validity of our tool. The level of concordance between users can be considered as satisfactory, allowing the use of the tool in daily clinical pharmacy practise. To enhance the diffusion of the instrument and of the general process of routine documentation of interventions, a spreadsheet is provided on the French Society of Clinical Pharmacy website.

The authors represent the working group "Standardisation and demonstrating the value of clinical pharmacy activities" of the French Society for Clinical Pharmacy".

B. Allenet (✉) · P. Bedouch
ThEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS5525 UJF Grenoble
and Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble,
BP217, 38043 Grenoble, France
e-mail: BAllenet@chu-grenoble.fr

F.-X. Rose
Centre Hospitalo-Universitaire Hôtel-Dieu, Rennes,
France

L. Escofier
Centre Hospitalier du Nord Mayenne, Mayenne,
France

Renaud Roubille
Centre Hospitalier Lucien Hessel, Vienne, France

Keywords Clinical pharmacist · Clinical
pharmacy · Documentation · France · Intervention

B. Charpiat
Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon,
France

M. Juste
Centre Hospitalier Auban-Moët, Epernay, France

O. Conort
Hôpital Cochin, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris,
Paris, France

B. Allenet
Pharmacie Moidieu, CHU de Grenoble, BP217, 38043,
Grenoble cedex 09, France

Introduction

Clinical pharmacists deal with a broad range of *centrally delivered* or *patient-specific* services [1]. The nature, frequency, and quality of these services may vary between countries, between institutions in the same country, and between individual pharmacists in the same institution [2].

We needed to describe and assess the clinical, organizational, and economic impact of clinical pharmacy activities [3] to develop these services in our institutions.

In 2003, a special interest group (SIG) “Standardising and demonstrating the value of clinical pharmacy activities” was formed by eight clinical pharmacists belonging to the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) working in six different hospitals. The first objective was to develop and validate an instrument for daily routine documentation of the pharmacist’s interventions on drug prescriptions. An intervention may be defined as “a change in drug therapy initiated by the pharmacist” [4]. Our instrument was built according to the classification proposed by Strand et al. in 1990 [5], which was later adapted to many other settings [6, 7].

We designed a pharmacist’s intervention form to be used in daily routine, including (1) the identification of drug related problems (DRPs), (2) the pharmacist’s intervention, (3) the type of drug involved (using ATC classification (Anatomical Therapeutic Chemical)), (4) the acceptance of the intervention by the prescriber.

Ten main categories were determined for DRPs and seven for interventions (Appendix 4). A detailed description of sub-domains for DRPs and interventions is given in Appendix 1 and 2. An intervention was judged accepted if an actual change in the patient’s management or therapy was observed within 48 h.

A panel of 12 French hospital pharmacists, six from the SIG and six independent ones assessed the internal validity of our instrument. The results have been previously described [8].

The present study aimed at assessing the external validity of the instrument, in French speaking hospitals.

Method

A panel of 12 French speaking Pharmacists involved in daily clinical pharmacy practise was selected; they did not belong to the SIG and had not been involved in the previous validation. Six came from foreign French speaking hospitals: two from Canada, two from Swit-

zerland, two from Belgium; and six worked in French hospitals (Appendix 3). The median years of experience of these experts was 6 years (min: 3; max: 26). The median percentage of time spent on clinical pharmacy activities during their daily practise was 25% (min: 2%; max: 100%).

Sixty cases of intervention were randomly selected from daily practise in the six hospitals participating in the SIG. Each case was composed of a brief description of the medical context and all relevant elements concerning the potential or identified DRP and the intervention suggested by the pharmacist. The panel pharmacists had to analyse these elements and had to fill out the intervention form best suited to the DRP and to the following intervention.

We assessed the level of agreement between the 12 experts on the test DRPs and on the interventions. The agreement between experts was estimated by using the kappa coefficient of concordance. The kappa coefficient, defined as the actual inter-rater agreement beyond chance divided by the potential inter-rater agreement beyond chance, corrects for chance agreement between raters [9]. Expressed mathematically, $\kappa = (O - C) / (1 - C)$, in which O is the observed agreement and C is the chance agreement. A value of 1 corresponds to the highest level of agreement between raters. The agreement degree is considered “excellent” for a kappa between 1.00 and 0.81; “good” for a kappa between 0.80 and 0.61; “fair” for a kappa between 0.60 and 0.41; and “poor” for a kappa below 0.40. *P* values give the level of significance between observed agreement and the chance agreement. The accepted level of significance was determined to be $P < 0.05$.

The experts were also asked to fill out a satisfaction form concerning the userfriendliness of the instrument. Four-point Likert scales were used to investigate the following domains: (1) Was the description of DRPs and interventions clear? (2) Was the instrument easy to use? (3) Was the expert generally satisfied? (4) Was the expert ready to use the instrument in daily practise?

Results

Table 1 shows the level of agreement between experts.

- (1) Concerning the coding of “drug related problem,” the kappa coefficient for the six foreign experts was excellent ($\kappa = 0.82$; $P < 0.01$) and good for the six French experts ($\kappa = 0.73$; $P < 0.01$).
- (2) Concerning the “type of intervention,” kappa was excellent both for the foreign experts ($\kappa = 0.91$;

Table 1 Level of agreement between the 12 experts (60 cases)

	Kappa coefficient (agreement)		
	French speaking foreign experts (<i>n</i> = 6)	French experts (<i>n</i> = 6)	French speaking + French experts (<i>n</i> = 12)
<i>Drug related problems</i>			
Non conformity to guidelines or contra-indication	0.80 (good)	0.67 (good)	0.72 (good)
Untreated indication	0.89 (excellent)	0.65 (good)	0.75 (good)
Subtherapeutic dosage	0.80 (good)	0.82 (excellent)	0.82 (excellent)
Supratherapeutic dosage	0.78 (good)	0.71 (good)	0.71 (good)
Drug without indication	0.90 (excellent)	0.76 (good)	0.80 (good)
Drug interaction	0.83 (excellent)	0.90 (excellent)	0.87 (excellent)
Adverse drug reaction	0.72 (good)	0.59 (fair)	0.64 (good)
Improper administration	0.77 (good)	0.68 (good)	0.71 (good)
Failure to receive drug	/**	/	/
Drug monitoring	0.92 (excellent)	0.83 (excellent)	0.88 (excellent)
Global agreement	0.82 (excellent)*	0.73 (good)*	0.76 (good)*
<i>Pharmacist' interventions</i>			
Addition of a new drug	0.95 (excellent)	0.81 (excellent)	0.88 (excellent)
Drug discontinuation	0.94 (excellent)	0.93 (excellent)	0.93 (excellent)
Drug switch	0.88 (excellent)	0.84 (excellent)	0.86 (excellent)
Change of administration route	0.83 (excellent)	0.72 (good)	0.78 (good)
Drug monitoring	1 (total)	0.96 (excellent)	0.98 (excellent)
Administration mode optimisation	0.86 (excellent)	0.90 (excellent)	0.85 (excellent)
Dose adjustment	0.92 (excellent)	0.86 (excellent)	0.88 (excellent)
Global agreement	0.91 (excellent)*	0.87 (excellent)*	0.89 (excellent)*

* $P < 0.01$;

** Non assessable (no such DRP in the database)

$P < 0.01$) and for the French experts ($\kappa = 0.87$; $P < 0.01$).

Concerning the satisfaction questionnaire filled out by the 12 experts, 4/12 judged that the description of DRPs and interventions was “very clear,” 7/12 “clear,” and one “not clear enough;” 9/12 judged the instrument was “very easy” to use, 2/12 “easy,” and one “not very easy;” 6/12 were “very satisfied,” 5/12 “satisfied,” and one “not satisfied.” Finally, 10/12 experts were ready to use the instrument in daily practise. Two experts stated they did not want to use the instrument in daily practise: one objected it was too detailed for his needs; the other said he did not need to describe his clinical activity on a regular basis but was ready to use the instrument for research purposes.

Discussion

The present instrument proposed by the SFPC was not primarily research oriented. We focused on the problem and on the intervention and not on cause or consequence, in agreement with Schaeffer [10]. Most reference studies assessing the cause of DRPs and consequences of interventions are based on a retrospective study made by an independent expert panel and not by the staff pharmacist involved, who might not have the time and the relevant information to do so.

For each DRP, each item of the instrument was validated in an iterative way: three successive versions were amended before the latest version tested in this study [8]. The items were chosen for hospital clinical practise. Therefore, we did not keep any patient-related or physician-related problems such as in the Pi-doc [10] or PCNE system [11]. There was no direct intervention option with the patient. Indeed, patient information and counselling are distinct activities in our institutions. In accordance with van Mil et al. [12], we included the problem “untreated indication.” It is a frequent situation which can have a major impact on the patient’s outcome. In our setting, the pharmacist in the ward can access the relevant information on the drug regimen, the diagnoses and laboratory values, to propose a strategy to the prescriber. Clinical pharmacists work both on actual and potential problems, targeting any DRP requiring a relevant intervention. In that respect, an adverse drug reaction is reported only if a strategy can be proposed to reduce or stop its consequences. Concerning the classification of interactions, most of the instruments group drug–drug, drug–food, and drug interactions with the patient’s condition under a sole item. We chose to discriminate between these three issues. Drug–drug interactions were described when clinically significant and coded into four levels, in accordance with the French classification [13].

Several experts from our panel asked for a specific code for transcription problems or computer-generated problems. We considered this issue as a cause of DRP and not a DRP itself. A wrong order generated by the software (for instance 10 times the usual daily dose) can harm the patient (and hence was coded 1.5 supratherapeutic dosing)).

Concerning the external validity of the instrument tested in this study, we observed a good level of agreement between raters (0.76 for DRPs; 0.89 for the type of intervention). The level of concordance observed in the foreign pharmacists' group seemed higher. This can be explained by a limitation of the method we used. An expert's assessment can be biased concerning the intervention itself instead of the functionality of the instrument, as was the case for two foreign experts out of six who were asked for a second expertise focusing on the instrument itself. This second chance might have impacted the results in a positive way. However, whatever the origin of the expert, the level of agreement remained higher than 0.6.

Concerning the userfriendliness of the instrument in daily routine, most of the experts were satisfied with the instrument and ready to use it in their daily practise.

Finally, the hierarchical structure of the instrument enables the inclusion of new problems on the subgroup levels, if necessary. In that case, external validity should be reassessed.

Conclusion

The present instrument proposed by the SFPC is the first system to code the pharmacist's interventions with a French interface. The validation process using a standard statistical methodology gave results supporting the external validity of our tool.

To enhance the acceptability of the instrument and of the general process of routine documentation of interventions, a spreadsheet is now available on the SFPC website [14]. Pharmacists will be able to use it for data collection and automated queries will be available for basic data-search.

Acknowledgments Pharmacists having participated in the validation process: H Bontemps (Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône), C Leroux (Centre Hospitalier de Pithiviers), J Lobréaux and E Branger (Centre Hospitalier de Ploermel), E Pont (Centre Hospitalier de Bourgoin-Jallieu), F Serratrice (Centre Hospitalier d'Aix les Bains), P Tilleul (Hôpital St Antoine, Paris), J Beney (Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion, Suisse), J-F Bussières (Centre Hospitalier Universitaire mère-enfant Sainte-Justine, Montréal, Canada), L Mallet (Hôpital Royal Victoria et Université de Montréal, Canada), S Quennery (Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique), A Spinewine (Hôpital Universitaire de Mont-Godinne (UCL), Louvain, Belgique), P Voirol (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse). C Soquet, hospital pharmacy student, for her assistance with data processing. Pierre-Emmanuel Colle, Head of the Language Department, Grenoble Medical School and Grenoble School of Pharmacy, France, for copy-editing the article.

Appendix 1: Description of drug related problems

⇒ *Identification* of DRP is based on the analysis of a drug prescription taking into account the available clinical and paraclinical data on the patient.

⇒ *Only one problem intervention per form*: If the patient's drug regimen analysis reveals several

problems, fill out as many intervention forms as there are problems.

⇒ *Question(s)*—Is this patient developing or is he susceptible to develop a symptom linked to a specific drug or is there a drug related problem requiring an intervention to avoid the unnecessary mobilization of resources?

DRP	Description
1.1 Non conformity to guidelines or contra-indication	<i>Non conformity of the drug choice compared to the Formulary</i> : An equivalent is available on the formulary <i>Non conformity of the drug choice compared to guidelines</i> : Another drug has a better benefit/risk ratio or a better cost/efficacy ratio according to current guidelines <i>There is a physio-pathologic contra-indication for the present drug</i> : for example: the patient is asthmatic and was prescribed beta-blockers
1.2 Untreated indication	<i>Valid indication without drug prescription</i> <i>A new symptom is not being treated</i> <i>A drug is missing after patient transfer</i> <i>The patient was not given any pre-medication or prophylactic treatment</i> <i>A synergic or corrective drug should be added to the ongoing treatment</i>
1.3 Subtherapeutic dosage	<i>Dose too low in this specific case (daily dose)</i> <i>Length of the treatment too short</i> . (for example: antibiotic prescription for 5 days instead of 10 days)
1.4 Supratherapeutic dosage	<i>Supratherapeutic dose</i> : <i>Dose too high in this specific case</i> <i>There is a risk for accumulation of the drug</i> <i>Duplicate prescription</i> : a same active substance is prescribed several times (for example: oral acetaminophen and the oral association of dextropropoxyphen/acetaminophen)
1.5 Drug without indication	<i>No justified indication for the drug</i> <i>The drug is prescribed for too long</i> (for example: antibiotics prescribed for 15 days) <i>Therapeutic redundancy</i> : prescription of two different molecules from the same therapeutic class
1.6 Drug interaction	<i>A drug interferes with another drug and can lead to a non adapted pharmacological impact (over or under expressed)</i> <i>Level according to the French "Red Book" Vidal®</i> <i>Interaction reported but not documented in the Vidal®</i> (specify bibliographic references)
1.7 Adverse drug reaction	<i>The patient presents an adverse drug reaction with an adequate dosage</i> (clinical, biological, or kinetic effect)
1.8 Improper administration	<i>The drug is adequate but the mode of administration is not adapted</i> <i>An other route may be more effective or less costly for the same effectiveness</i> <i>The mode of administration is not adequate</i> (reconstitution, dilution, length of administration) <i>Inappropriate drug form</i> <i>Incomplete formulation</i> (dosage missing, etc.) <i>Inappropriate timing of administration</i>
1.9 Failure to receive drug	<i>Physicochemical incompatibility between several injectable drugs</i> : there is a risk of precipitation between drugs during infusion <i>Patient's non-compliance</i>
1.10 Drug monitoring	<i>The patient is not suitably or sufficiently followed-up</i> : lab tests, kinetics, symptoms (glycemia, EKG, blood pressure, blood concentration of specific drugs, etc.)

Appendix 2: Description of the pharmacist's interventions

Only one choice per chart

	Intervention	Description
2.1	Addition of a new drug	<i>Addition of a drug to the ongoing treatment</i>
2.2	Drug discontinuation	<i>Discontinuation of a drug without any substitution</i>
2.3	Drug switch	<i>Switch from the currently administered drug to another drug</i> Substitution for a generic drug or a therapeutic equivalent (according to the local formulary) Switch following a validated protocol Switch for another drug better adapted to the case
2.4	Change of administration route	<i>Parenteral/oral switch</i> Alternative drug with equivalent effectiveness and possible oral administration Alternative oral form of a parenteral drug with the same bioequivalence <i>Choice of a route of administration better adapted to the case</i>
2.5	Drug monitoring	<i>Drug monitoring</i> : INR, kalemia, kinetics, symptoms, etc <i>Discontinuation/Request for a new lab test</i> <i>Discontinuation/request for a new dosage of a specific drug</i>
2.6	Administration mode optimisation	<i>Timing of administration</i> Distribution of doses according to food intake, to drug–food, drug–drug interactions (without modification of the dose) Information on the drug regimen (for example: take on an empty stomach, take during meals, take in the standing position, etc.) <i>Data on administration procedure</i> (for example: mode of reconstitution, of dilution, length of infusion, etc.)
2.7	Dose adjustment	<i>Dose adjustment for a drug with a narrow therapeutic index</i> , according to its blood level, to renal and hepatic data, or other lab test <i>Dose adjustment according to the patient's weight, age, clinical status</i> <i>Prolongation of treatment</i>

Appendix 3: Experts' characteristics

Expert	Country	Type of structure	No. of bed	No. of pharmacists /100 beds	Pharmacy time % dedicated to clinical pharmacy	Personal time dedicated to clinical pharmacy	No. of years of experience
J Lobréaux/E Branger	France	General	400	0.5	15%	15%	10
P Tilleul	France	General	840	0.5	10%	15%	5
F Serratrice	France	General	590	0.33	15%	20%	5
C Leroux	France	General	280	0.35	25%	25%	6
H Bontemps	France	General	420	0.7	5%	20%	10
E Pont	France	General	392	1	15%	33%	5
P Voirol	Switzerland	General	1,078	1.1	27%	30%	5
J Beney	Switzerland	General	2,000	0.3	25%	30%	14
J-F Bussi�eres	Canada	Pediatrics/ gyneco-obstetrics	500	6.4	44%	2%	19
L Mallet	Canada	General	439	8.4	75%	100%	26
S Quennery	Belgium	General	964	1.5	16%	100%	3
A Spinewine	Belgium	General	420	1	10%	80%	5

H Bontemps (Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône), C Leroux (Centre Hospitalier de Pithiviers), J Lobréaux and E Branger (Centre Hospitalier de Ploermel), E Pont (Centre Hospitalier de Bourgoin-Jallieu), F Serratrice (Centre Hospitalier d'Aix les Bains), P Tilleul (Hôpital St Antoine, Paris), J Beney (Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion, Suisse), J-F Bussi eres (Centre Hospitalier Universitaire mère-enfant Sainte-Justine, Montréal, Canada), L Mallet (Hôpital Royal Victoria et Université de Montréal, Canada), S Quennery (Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique), A Spinewine (Hôpital Universitaire de Mont-Godinne (UCL), Louvain, Belgique), P Voirol (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse)

Appendix 4: The Pharmacist intervention form

PHARMACIST INTERVENTION FORM
DATE: / / **INTERVENTION N°:** **CENTER N°:**
PATIENT:

Last name:

First name:

Age: years / Weight: Kg

Sex: ☐ M ☐ F**Hospital ward:**☐ Psychiatry☐ Acute care☐ Long term care☐ Rehabilitation ward**DRUG NAME (INN):****1- DRUG RELATED PROBLEM (1 choice):**1 ☐ Non conformity to guidelines or contra-indication2 ☐ Untreated indication3 ☐ Subtherapeutic dosage4 ☐ Supratherapeutic dosage5 ☐ Drug without indication6 ☐ Drug interaction ☐ To be taken into account ☐ Use with caution ☐ Combination to be avoided ☐ Combination contra-indicated ☐ Documented but not in VIDAL®7 ☐ Adverse drug reaction8 ☐ Improper administration9 ☐ Failure to receive drug10 ☐ Drug monitoring**2- INTERVENTION (1 choice):**1 ☐ Addition of a new drug2 ☐ Drug discontinuation3 ☐ Drug switch4 ☐ Change of administration route5 ☐ Drug monitoring6 ☐ Administration modalities optimisation7 ☐ Dose adjustment**3- DRUG CLASSIFICATION (ATC):**☐ A Alimentary tract & metabolism☐ B Blood & blood forming organs☐ C Cardiovascular system☐ D Dermatological☐ G Genito urinary system & sex hormones☐ H Systemic hormonal preparations☐ J Anti-infective for systemic use☐ L Anti-neoplastic & immunomodulating agents☐ M Musculo-skeletal system☐ N Nervous system☐ P Antiparasitic products☐ R Respiratory system☐ S Sensory organs☐ V Various**4- INTERVENTION FOLLOW-UP:**☐ Accepted☐ Non accepted☐ Non assessable**DETAILS**—If necessary, give details on any aspects of the detected DRP and describe the intervention, precisely**Context****Problem****Intervention**

References

- Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20:609–21.
- Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Beuman JL. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996–2000. *Pharmacotherapy* 2003;23:113–32.
- Child C, Cantrill J, Cooke J. The effectiveness of hospital pharmacy in the UK: methodology for finding the evidence. *Pharm World Sci* 2004;26:44–51.
- Bright JM, Tenni PC. The clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services. *Aust J Hosp Pharm* 2000;30:10–5.
- Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* 1990;24:1093–97.
- Mutnick AH, Sterba KJ, Peroutka JA, Sloan NE, Beltz EA, Sorenson MK. Cost savings and avoidance from clinical interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54:392–6.
- Weidle P, Bradley L, Gallina J, Mullins CD, Thorn D, Seigel LP. Pharmaceutical care intervention documentation program and related cost savings at a university hospital. *Hosp Pharm* 1999;34:43–52.
- Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, Allenet B. Validation of an instrument for the codification of clinical pharmacy interventions. *J Pharm Clin* 2004;23:141–7.
- Kramer HC, Bloch DA. Kappa coefficients in epidemiology: an appraisal of a reappraisal. *J Clin epidemiol* 1988;41:959–68.
- Schaeffer M. Discussing basic principles for coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc®. *Pharm World Sci* 2002;24:120–7.

11. Pharmaceutical Care Network Europe. DRP-classification V5.0. <http://www.pcne.org/dokumenter/PCNE%20classification%20V5.00.pdf> (24 feb. 2006).
12. Van Mil JWF, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer M. Drug-related problem classification system. *Ann Pharmacother* 2004;38: 859–67.
13. French Agency for health products' medical safety. The-saurus of drug–drug interactions. <http://www.agmed.san-te.gouv.fr/htm/10/iam/triam.pdf> (24 feb. 2006).
14. French Society of Clinical Pharmacy. Website. <http://www.adiph.org/sfpc/actepharmaceutique.html> (24 feb. 2006).

II. Epidémiologie nationale des interventions pharmaceutiques : développement d'un site Internet

Cet article décrit l'interface Internet Act-IP accessible sur le site de la SFPC destinée à garantir un accès et une utilisation large et conviviale de l'outil de codification des interventions pharmaceutiques par tout pharmacien.

L'intérêt d'un tel outil est double : permettre à tout pharmacien de valoriser l'activité de pharmacie clinique de routine et promouvoir la recherche sur l'épidémiologie des interventions pharmaceutiques par la constitution d'un observatoire des pratiques de pharmacie clinique. En effet, la mise en commun des interventions pharmaceutiques sur le site Internet nous permettra de réaliser une analyse de la typologie des interventions pharmaceutiques de routine dans les hôpitaux français.

Publication n° 6

**Site Internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse
des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives**

Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, Juste M, Rose F-X,
Escofier L, Conort O, Allenet B.

Journal de Pharmacie Clinique 2007; 26(1): 217-21.

Site internet de la Société française de pharmacie clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques : finalité, mode d'emploi et perspectives

The French Society of Clinical Pharmacy website for the documentation and analysis of pharmacist's interventions: purpose, instructions and perspectives

P. BEDOUCH¹*, B. CHARPIAT², R. ROUBILLE³, M. JUSTE⁴, F.-X. ROSE⁵, L. ESCOFIER⁶, O. CONORT⁷, B. ALLENET¹
Groupe de travail « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la Société française de pharmacie clinique

¹ Département pharmacie, Centre hospitalier-universitaire de Grenoble & Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble
<PBedouch@chu-grenoble.fr>

² Service pharmacie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon

³ Service pharmacie, Centre hospitalier Lucien Hussel, Vienne

⁴ Service pharmacie, Centre hospitalier Auban-Moët, Epernay

⁵ Service pharmacie-CRIM, Hôtel-Dieu, Centre hospitalier-universitaire de Rennes

⁶ Service pharmacie, Centre hospitalier de Mayenne

⁷ Service pharmacie, Hôpital Cochin, Assistance publique des Hôpitaux de Paris

Ce travail a été présenté sous forme de poster lors du 35th Congress of the European Society of Clinical Pharmacy, Vienne, Autriche, octobre 2006.

Résumé. *Introduction :* le groupe de travail « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique », constitué sous l'égide de la Société française de pharmacie clinique (SFPC) en 2003, a dans un premier temps construit un outil manuel de codification des interventions pharmaceutiques. Ensuite, un masque de saisie Access[®] a été développé pour les membres du groupe. Afin de garantir un accès et une utilisation large et conviviale de cet outil par tout pharmacien, nous avons introduit une interface internet accessible sur le site de la SFPC intitulée Act-IP. L'objectif de cet article est de présenter la finalité de ce site et d'en décrire les modalités de fonctionnement. *Méthodes :* les principales caractéristiques du cahier des charges du logiciel à développer étaient les suivantes : utilisation simple et facile, codification d'une intervention pharmaceutique rapide, création d'une base de données par établissement, construction facile de rapports d'activité par établissement selon des requêtes prédéfinies par le groupe de travail. *Résultats :* le système d'analyse informatisé est en accès libre à tout pharmacien sur le site de la SFPC, à l'adresse suivante : <http://sfpc.adiph.asso.fr/admin>. Le site internet est une version informatisée de l'outil manuel de codification des interventions pharmaceutiques. Plusieurs écrans permettent au pharmacien de saisir les informations dans la base de données. Les interventions peuvent être analysées pour chaque hôpital et permettent aux pharmaciens de générer des rapports d'activité. Les données saisies peuvent être téléchargées vers un ordinateur personnel afin de réaliser des analyses spécifiques. *Conclusion :* la documentation des interventions pharmaceutiques va se développer et des logiciels informatiques seront nécessaires pour permettre une saisie et une analyse rapides des données. Ce site internet est en accès libre à tout pharmacien hospitalier francophone dans le but de promouvoir la documentation et la recherche dans le domaine de la pharmacie clinique. À terme, ce système permettra la constitution d'un observatoire des pratiques de pharmacie clinique et, ainsi, le développement d'études épidémiologiques sur le thème des interventions pharmaceutiques.

Mots clés : intervention pharmaceutique, internet, codification, médicament, hôpital

Abstract. Background and objective: the special interest group (SIG) "Standardisation and valorisation of clinical pharmacy activities" was initiated by the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) in 2003. First, we developed a manual codification scale of pharmacist's interventions. Second, an Access[®] spreadsheet was developed for the SIG members. In order to extend the documentation of these interventions by every French speaking pharmacist, we opened a website which is described here. Methods: mandatory software characteristics initially identified were the following: simple and easy to use tool, documentation can be completed quickly, database available for each hospital, automated queries predefined by the SFPC SIG, in order to generate an activity report on pharmacist's intervention.

* Correspondance et tirés à part : P. Bedouch

Results: the computerized documentation system is in free-access on the SFPC website for any pharmacist at the following address: <http://sfpc.adiph.asso.fr/admin>. The website is a direct-entry version of the manual pharmacist's intervention form. Several screens allow the pharmacist to enter information into the database. The interventions can be analysed for each hospital and allow pharmacists to generate activity report at any time. Data can also be downloaded from the database into a personal computer in order to carry out specific analyses. Conclusion: documenting pharmacist's interventions in patient care will continue to grow in importance and specific tools are needed. This website is free for every French speaking hospital pharmacist in order to promote documentation and research in the area of clinical pharmacy activities. In the long term, this system will allow to develop epidemiology of pharmacist's interventions by constituting an observatory of clinical pharmacy practice.

Key words: pharmacist's intervention, World Wide Web, documentation, drug use, hospital

La validation pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses est réglementaire dans les établissements hospitaliers en France depuis la publication de l'arrêté relatif aux modalités de prescription, dispensation et administration des médicaments en établissements de santé du 9 août 1991, remplacé par l'arrêté du 31 mars 1999. L'analyse pharmaceutique des prescriptions peut générer des interventions pharmaceutiques. Une intervention pharmaceutique se définit comme « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » [1]. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse. L'impact de ce type de service pharmaceutique peut être décrit selon 2 valences : épidémiologique et économique. Du point de vue épidémiologique, Vernardet *et al.* ont montré que l'analyse pharmaceutique des prescriptions hospitalières réalisée pendant 5 ans à l'Hôpital de la Croix-Rousse de Lyon a nécessité une intervention pharmaceutique pour 10,5 % des prescriptions [2]. De plus, la présence du pharmacien clinicien dans l'unité de soins et sa participation aux visites médicales a montré son efficacité dans la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse en unités de soins intensifs (réduction de 66 % des événements indésirables médicamenteux évitables) [3] et en médecine (réduction de 78 % des événements indésirables médicamenteux évitables) [4]. Il a également été montré que, en France, l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs est plus importante en cas de transmission orale par un pharmacien participant aux visites médicales qu'en cas de transmission informatisée [5]. Concernant la valence économique, la méta-analyse réalisée par Schummock *et al.*, regroupant 59 publications de 1996 à 2000, montre que le ratio coût-bénéfice de l'intervention pharmaceutique (rapport entre investissement et retour sur investissement) se situe entre 1/1,7 \$ et 1/17 \$ (médiane à 1/4,7 \$) [6]. Dans un travail récemment réalisé en France, il a été mis en évidence que les interventions d'un pharmacien clinicien intégré dans un service de chirurgie viscérale permettaient d'économiser 1,19 à 2,31 € par euro investi [7].

Depuis 2003, la Société française de pharmacie clinique (SFPC) s'est engagée dans une réflexion sur la standardisation et la valorisation des activités de pharmacie clinique par la constitution d'un groupe de travail. Le premier chantier de ce groupe de travail est celui de l'intervention pharmaceutique. L'objectif est de documenter cette activité, afin dans un second temps d'en valoriser l'impact.

Afin d'atteindre ces objectifs, un outil de recueil et de codification des interventions pharmaceutiques pour la pratique quotidienne en langue française a été élaboré et validé récemment [8, 9]. Cet outil a été initialement diffusé sous forme papier avec la possibilité de saisir les interventions sur un fichier Access® (Microsoft Corporation, États-Unis). Pour garantir un accès et une utilisation large et conviviale de cet outil par tout pharmacien, une interface internet accessible sur le site de la SFPC depuis novembre 2006 intitulée Act-IP a été développée. L'objectif de cet article est de présenter l'intérêt de ce site et d'en décrire les modalités de fonctionnement.

Construction du site internet

Le cahier des charges de la construction d'un site internet a été élaboré suite aux réflexions du groupe SFPC. Le site devait reprendre les fonctionnalités du masque de saisie Access® déjà utilisé. Des requêtes préformatées ont été définies afin de permettre l'analyse des interventions à tout pharmacien se connectant sur le site. Après validation par le conseil d'administration de la SFPC, plusieurs prestataires de service internet ont été consultés avant sélection du candidat qui devait proposer un outil répondant aux caractéristiques suivantes :

- utilisation conviviale,
- gestion des codes d'accès par un pharmacien référent par établissement,
- codification d'une intervention pharmaceutique rapide par tout pharmacien de l'équipe,
- création d'une base de données par établissement,
- génération facile de rapports d'activités par établissement selon des requêtes prédéfinies par le groupe de travail.

Afin de permettre la constitution d'une base nationale des interventions pharmaceutiques, l'administration de la base globale devait être réalisable par un pharmacien du groupe SFPC.

Intérêts du site internet

Valorisation de l'activité de pharmacie clinique au sein des établissements hospitaliers

Dans le contexte de l'accréditation des hôpitaux et de la mise en place des contrats de bon usage sur le médicament et les dispositifs médicaux, il est indispensable de

valoriser les activités pharmaceutiques, et plus particulièrement celles en lien avec la sécurisation du circuit du médicament. Ainsi, par l'utilisation d'un outil simple et accessible, les pharmaciens hospitaliers pourront tracer leur activité de pharmacie clinique et communiquer les résultats au sein de leur institution auprès des cliniciens et des administratifs (rapport d'activité, compte-rendu d'accréditation, présentation en Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles) en vue de valoriser cette activité et de négocier d'éventuels moyens pharmaceutiques.

Développement de la recherche sur les pratiques professionnelles en pharmacie clinique

L'analyse des interventions pharmaceutiques au sein d'un établissement permettra d'identifier les situations et les médicaments les plus fréquemment associés à des erreurs médicamenteuses évitables et, ainsi, faire évoluer et homogénéiser les pratiques d'analyse pharmaceutique de chaque équipe pharmaceutique. Cette démarche sera également appliquée au niveau national, voire international par l'intégration des autres pays francophones ayant participé à la validation de l'outil [9]. En effet, la mise en

commun des interventions pharmaceutiques saisies par les différents établissements permettra la constitution d'un véritable observatoire des pratiques de pharmacie clinique. Cet observatoire permettra de proposer une épidémiologie nationale des interventions pharmaceutiques et servira de base de travail pour engager une réflexion sur la pertinence et l'impact des interventions pharmaceutiques à l'image des bases de données américaines de pharmacie hospitalière [10].

Engagement mutuel entre SFPC et utilisateurs

Il est proposé à chaque utilisateur d'accéder librement à cet outil d'analyse dans le cadre d'un engagement mutuel avec la SFPC. Ainsi, chaque pharmacien utilisant le site de la SFPC s'engage à lui permettre de regrouper de manière anonyme l'ensemble des données saisies dans le but de constituer un observatoire des pratiques de pharmacie clinique précédemment mentionné. Le groupe de la SFPC communiquera régulièrement les résultats de cette épidémiologie nationale sur le site internet, dans le respect total de l'anonymat des établissements et des pharmaciens.

Société Française de Pharmacie Clinique
SFPC

Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique

Analyse des interventions pharmaceutiques

Présentation Fiche d'intervention Enregistrer établissement Observatoire Nous contacter

Login: Mot de passe: Valider [Lien Mot de Passe Oublié](#)

■ Historique :

- La SFPC a constitué un groupe de travail en 2003 incluant 8 pharmaciens ayant acquis une expertise en pharmacie clinique et exerçant dans 6 établissements publics de santé (Cochin AP-HP, Croix-Rousse HCL, CH Epemay, CHU Grenoble, CHU Rennes, CH Vienne) dans le but d'évaluer et de standardiser les activités de pharmacie clinique en France.
- Standardisation des interventions pharmaceutiques :**
 - La validation pharmaceutique des prescriptions se caractérise par la formulation d'interventions pharmaceutiques définies comme : « toute proposition de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » [1]. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse.
 - La classification et la documentation des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse et aux interventions qu'elles engendrent sont indispensables au développement de la pratique de la pharmacie clinique et des recherches dans ce domaine.
 - Développement de la fiche d'intervention pharmaceutique

1. Bright J.M. and Tenni P.C., *The clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services*. Aust J Hosp Pharm, 2000, 30(1): p. 10-15.

■ Pourquoi un site internet d'analyse des interventions pharmaceutiques ?

- Permettre à tout pharmacien de codifier et analyser ses interventions pharmaceutiques selon l'outil de codification validé par le groupe [2].
- Il s'agit d'un outil utilisable par tous avec des requêtes modulables et exploitables par chacun.
- La mise en commun des données permettra la mise en place d'un observatoire des pratiques de pharmacie clinique.

2. Conort O., Bedouch P., Juste M., Augereau L., Charpiat B., Roubille R., Allenet B. *Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique*. J Pharm Clin, 2004, 23(2): p. 141-7.

■ Conception du site internet :

- Groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie cliniques » de la SFPC (Benoit Allenet, Laurence Augereau, Pierrick Bedouch, Bruno Charpiat, Ornella Conort, Michel Juste, Francois-Xavier Rose, Renaud Roubille) »
- Gestion du projet : Pierrick Bedouch

Figure 1. Page d'accueil du site internet.

Description du site internet

La page d'accueil du site internet est accessible à l'adresse suivante : <http://sfpc.adiph.asso.fr/admin> (figure 1). L'accès à la codification et l'analyse des interventions pharmaceutiques se fait par saisie d'un identifiant et d'un mot de passe individuel.

Enregistrement de l'établissement

Afin de pouvoir saisir et analyser les interventions pharmaceutiques sur le site internet, il est nécessaire d'enregistrer l'établissement et d'identifier un pharmacien administrateur pour le compte de l'établissement dans la rubrique « Enregistrer établissement ».

Le rôle du pharmacien administrateur est de gérer les habilitations des autres pharmaciens de l'établissement (collaborateurs, internes, étudiants) afin de leur permettre d'accéder au compte de l'établissement et de participer à la saisie et à l'analyse des interventions pharmaceutiques (pharmaciens utilisateurs).

Par consultation de la rubrique « Modifier son compte », le pharmacien administrateur peut gérer les habilitations, à savoir ajouter autant de pharmaciens utilisateurs que nécessaire. Ces derniers auront la possibilité de modifier leurs caractéristiques directement et pourront accéder librement aux fonctionnalités concernant la saisie et l'analyse des interventions pharmaceutiques de l'établissement. De même, cette rubrique permet, au pharmacien administrateur du compte uniquement, de modifier les données de l'établissement et en particulier les modalités de pratique de l'activité de pharmacie clinique (intégration dans les services, nombre de lits).

Saisie des interventions pharmaceutiques

La rubrique « Gérer ses interventions » permet la saisie et l'analyse des interventions pharmaceutiques. La saisie d'intervention pharmaceutique nécessite de renseigner les champs suivants (figure 2) :

- Pharmacien : le nom à saisir est celui du pharmacien ayant réalisé l'intervention
- Date de l'intervention
- Sexe et âge du patient
- Service : les services cliniques doivent être créés lors de la première utilisation
- Médicaments : les médicaments qui ne figurent pas dans la liste prédéfinie peuvent être rajoutés manuellement (ex : nouveau médicament)
- Problème médicamenteux : sélection d'un des 10 items du menu déroulant, selon la classification de la SFPC
- Intervention pharmaceutique : sélection d'un des 7 items du menu déroulant, selon la classification de la SFPC
- Acceptation par le prescripteur
- Détails relatifs au contexte, au problème et à l'intervention à saisir sous forme de texte libre

Les interventions saisies peuvent être modifiées par tout pharmacien habilité sur le compte de l'établissement. Une fonction de recherche est disponible afin d'identifier une ou plusieurs interventions correspondant aux critères sélectionnés (rubrique « Rechercher une intervention »).

Gestion de la base de données

Les interventions pharmaceutiques saisies sur le site peuvent être exportées au format Excel™, à tout moment, sur un ordinateur, afin de permettre une analyse personnal-

sée des données sur d'autres logiciels par exemple (logiciels statistiques...).

Analyse des interventions pharmaceutiques

L'analyse des interventions du compte est accessible par le lien « Analyser interventions ». Cette étape est facilitée par la proposition de requêtes prédéfinies par le groupe de travail de la SFPC. Les résultats obtenus peuvent être exportés sur un ordinateur afin d'en permettre l'intégration dans un document de synthèse, par exemple un rapport d'activité. L'exportation se fait selon plusieurs modalités. Le pharmacien peut réaliser un export au format Excel™ de la requête sélectionnée, ou un export massif au format Excel™ ou HTML de plusieurs requêtes.

Perspectives

L'intérêt d'un tel outil est double : permettre à tout pharmacien de valoriser l'activité de pharmacie clinique de routine et promouvoir la recherche sur l'épidémiologie des interventions pharmaceutiques par la constitution d'un observatoire des pratiques de pharmacie clinique.

En pratique quotidienne, cet outil permet de colliger les interventions pharmaceutiques de manière standardisée, en se référant à la classification proposée par la SFPC, et doit ainsi aider à la structuration de cette activité au sein des établissements de santé. L'utilisation de la version papier de cette classification est fastidieuse, car plus longue à remplir, et ne permet pas l'analyse des interventions pharmaceutiques. L'analyse automatisée proposée par cet outil permettra à chaque établissement de promouvoir l'activité de

Figure 2. Page de saisie des interventions pharmaceutiques.

pharmacie clinique en mettant à disposition des pharmaciens des données standardisées et validées de leur activité dans le but, par exemple, de contractualiser la mise en place de services de pharmacie clinique avec les services de soins, la direction ou les tutelles. De plus, cet outil devra être évolutif. Ainsi, à l'avenir l'intervention pharmaceutique saisie sur le site internet pourra être directement imprimée et transmise au médecin ou jointe au dossier médical. Avec le développement de l'informatisation de la prescription, l'utilisation de cet outil est fortement facilitée car les ordinateurs utilisés pour l'analyse des ordonnances informatisées ne nécessitent qu'un simple accès à internet. D'ailleurs, de plus en plus de logiciels d'analyse d'ordonnances permettent de saisir des interventions pharmaceutiques et de les transmettre directement sur la prescription médicale. Plusieurs logiciels disponibles sur le marché français proposent déjà une standardisation des interventions pharmaceutiques selon la classification de la SFPC (Disporac®, Cristalnet®...). L'interface de ces logiciels, pour le moment à l'état de projet, avec le site internet de la SFPC facilitera la constitution de l'observatoire des pratiques de pharmacie clinique. En effet, la mise en commun des interventions pharmaceutiques sur le site internet et son analyse par la SFPC permettront de satisfaire plusieurs objectifs. Premièrement, la SFPC pourra proposer une analyse descriptive des interventions pharmaceutiques réalisées en routine dans les hôpitaux français. L'analyse de la typologie de ces interventions et de leur pertinence clinique permettra le développement de recommandations de bonne pratique d'intervention pharmaceutique par la SFPC, dans le but de standardiser les pratiques d'analyse d'ordonnance. Dans le cadre de la mise en place d'un système similaire au sein de 7 établissements hospitaliers américains, Simonian [11] précise qu'une des principales évolutions consécutive à la mise en place d'un tel outil a été la standardisation des pratiques d'intervention pharmaceutique. En effet, le pharmacien clinicien coordinateur, après avoir analysé les interventions pharmaceutiques saisies, a recentré la pratique sur les interventions pharmaceutiques présentant un haut niveau de pertinence clinique en développant des recommandations adressées à l'ensemble des pharmaciens cliniciens des différents établissements. Deuxièmement, le contenu de l'observatoire d'interventions pharmaceutiques servira de base à la formation des pharmaciens cliniciens en s'appuyant sur les cas les plus pertinents et les plus couramment rencontrés. Troisièmement, l'analyse épidémiologique des interventions pharmaceutiques permettra d'identifier les facteurs associés à la qualité des interventions pharmaceutiques parmi différentes caractéristiques comme par exemple l'ancienneté des pharmaciens (internes/seniors), le lieu d'exercice de l'analyse d'ordonnance (pharmacie centrale/antenne pharmaceutique/unité de soins), les modalités d'interventions (participation à la visite médicale/intégration dans l'unité de soins...), l'exhaustivité de l'analyse des ordonnances ou la sélection de certaines prescriptions. Enfin, cet observatoire sera la base de départ pour l'initiation d'études de mesure d'impact visant à mettre en évidence l'intérêt de l'analyse pharmaceutique des ordonnances dans le contexte hospitalier français. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier Marie-Caroline Husson, Patrick Vergne et Jacques Trévidic pour leur contribution à la mise en place de cet outil sur le site internet de la Société française de pharmacie clinique.

Contribution financière : Le développement du site internet a été financé par la Société française de pharmacie clinique.

Références

1. Bright JM, Tenni PC. The clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services. *Aust J Hosp Pharm* 2000 ; 30 : 10-5.
2. Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Validation pharmaceutique des prescriptions hospitalières : intervention et analyse sur cinq ans. *Presse Med* 2005 ; 34 : 990-6.
3. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999 ; 282 : 267-70.
4. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2014-8.
5. Bedouch P, Allenet B, Labarère J, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, et al. Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. *Thérapie* 2005 ; 60 : 515-22.
6. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services : 1996-2000. *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 113-32.
7. Kausch C, Tan Sean P, Boelle PY, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin* 2005 ; 24 : 90-7.
8. Conort O, Bedouch P, Juste M, Augereau L, Charpiat B, Roubille R, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin* 2004 ; 23 : 141-7.
9. Allenet B, Bedouch P, Rose F, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci* 2006 ; 28 : 181-8.
10. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2006 ; 22 : 134-47.
11. Simonian AI. Documenting pharmacist interventions on an intranet. *Am J Health Syst Pharm* 2003 ; 60 : 151-5.

Troisième partie :

**Modélisation de la diffusion des interventions
pharmaceutiques**

Les interventions pharmaceutiques formulées lors de l'analyse des prescriptions constituent une opportunité pour le pharmacien de diffuser des recommandations de bonnes pratiques de prescription aux médecins. Dans cette partie, nous étudions le processus de diffusion des interventions pharmaceutiques à l'aide de l'outil d'analyse précédemment présenté afin de proposer un modèle de pratique pour les pharmaciens.

Le premier article rapporte l'analyse des problèmes pharmacothérapeutiques rencontrés dans un contexte de sécurisation de la prescription médicamenteuse au travers de la prescription informatisée. Le second article décrit l'analyse des interventions pharmaceutiques dans plusieurs hôpitaux. Enfin, le troisième article propose un modèle de diffusion des interventions pharmaceutiques combinant l'intégration de pharmaciens au sein des unités de soins à l'utilisation de rappels informatiques au moment de la prescription.

I. Analyse des problèmes pharmacothérapeutiques détectés lors de l'analyse de prescription

Les problèmes pharmacothérapeutiques représentent, à l'hôpital, une des principales causes d'iatrogénie qui sont le plus souvent évitables et constituent des erreurs médicamenteuses. L'informatisation de la prescription avec saisie médicale est une des approches qui a démontré son efficacité dans la réduction de ces erreurs [32-34]. Toutefois, peu d'études ont évalué ces erreurs dans le cadre d'une informatisation de la prescription en pratique quotidienne [84].

Le travail présenté a pour objectif d'estimer l'incidence et de décrire les problèmes pharmacothérapeutiques dans le cas d'une prescription informatisée en appliquant l'outil de codification développé par le groupe de la SFPC.

Une étude prospective de 18 mois a été menée au CHU de Grenoble dans six services de médecine disposant d'un interne en pharmacie à temps plein et progressivement équipés d'une prescription informatisée. Sur les 29 016 ordonnances analysées, 2 669 problèmes pharmacothérapeutiques ont été identifiés, représentant 92 problèmes pharmacothérapeutiques pour 1000 ordonnances.

Nos résultats mettent en évidence le fait que les problèmes pharmacothérapeutiques sont fréquents à l'hôpital même en cas de prescription informatisée. Bien que la prescription informatisée ait fait la preuve de son efficacité dans la réduction des erreurs médicamenteuses [32-34], plusieurs travaux récents [85, 86] suggèrent que la prescription informatisée pourrait

générer de nouveaux type d'erreur. Dans le contexte actuel du *Contrat de Bon usage des médicaments*, qui encourage l'informatisation de la prescription dans les hôpitaux français, ces résultats sont importants. Il apparaît que la prescription informatisée facilite la détection des problèmes pharmacothérapeutiques par le pharmacien mais ne les supprime pas. Ainsi, l'intégration des pharmaciens dans les services apparaît comme un moyen pertinent pour réduire les problèmes pharmacothérapeutiques même en cas de prescription informatisée.

Les principaux problèmes pharmacothérapeutiques, identifiés dans notre étude, étaient une « Non-conformité aux recommandations / contre-indication » (29,5%), une administration inappropriée (19,6%), une interaction médicamenteuse (16,7%), et un surdosage (12,8%). Parmi les 429 médicaments différents identifiés, les plus fréquemment impliqués étaient les médicaments de cardiologie (22,2%), les anti-infectieux (13,3%), les antalgiques et anti-inflammatoires (11,3%), les médicaments de gastroentérologie (11,2%), les psychotropes (9,6%) et les anti-thrombotiques (6,3%). Certains types de problèmes pharmacothérapeutiques sont reliés à des classes médicamenteuses spécifiques (ex : monitoring à suivre et anti-thrombotique). Un faible nombre de médicaments et quelques erreurs constituent la majorité des problèmes pharmacothérapeutiques.

Publication n° 7

Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system

Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson J-L, Calop J.

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (en révision).

Title: Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system.

Short Title: Drug-related problems with a CPOE

Authors: Pierrick Bedouch PharmD^{1,2}, Benoît Allenet PharmD, PhD^{1,2}, Aurélie Grass PharmD¹, José Labarère MD, PhD², Etienne Brudieu PharmD¹, Jean-Luc Bosson MD, PhD², Jean Calop PharmD, PhD¹

1- Département pharmacie, Centre Hospitalier-Universitaire de Grenoble, Grenoble, France

2- Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

* Address for correspondence / reprint requests:

Dr Bedouch Pierrick

Département Pharmacie

Pavillon Vercors CHU Grenoble – BP 217

38 043 Grenoble cedex 9

France

Tel: 33 4 76 76 54 97

Fax: 33 4 76 76 51 09

e-mail: PBedouch@chu-grenoble.fr

Word count (text): 2033

Tables: 3

Word count (abstract): 195

ABSTRACT

Objective: Identification and estimation, by clinical pharmacists participating in routine medical rounds, of drug-related problems (DRPs), arising despite the use of a computerized physician order entry (CPOE) system.

Methods: An 18-month prospective study of DRPs through a CPOE was conducted by seven clinical pharmacists participating in ward activity. DRPs were identified by 2 independent pharmacists using a structured order review (French Society of Clinical Pharmacy instrument).

Results: 29,016 medication orders relating to 8,152 patients were analysed. 2,669 DRPs, involving 1,564 patients (56% female; mean age 72.6 years), were identified representing 33 DRPs per 100 admissions. The most commonly identified DRPs were non-conformity to guidelines or contra-indication (29.5%), improper administration (19.6%), drug interaction (16.7%), and overdosage (12.8%). There were 429 different drugs associated with these DRPs. Cardiovascular drugs were the most frequently implicated (22.2%), followed by antibiotics/anti-infectives (13.3%), and analgesics/antiinflammatory drugs (11.3%). Different types of DRPs were closely associated with specific classes of drugs.

Conclusions: DRPs are common even after implementation of CPOE. In this context, routine participation of clinical pharmacists in clinical medical rounds is necessary to enhance patient safety. The knowledge of the most frequent DRPs could significantly raise the efficiency of their intervention.

Key words: drug-related problems, pharmacoepidemiology, computerized physician order entry, clinical pharmacist

BACKGROUND AND OBJECTIVE

Patient safety has become an area of major concern in industrialized countries. The United States of America (US) Institute of Medicine's report entitled "*To Err Is Human: Building a Safer Health System*" highlighted the magnitude of drug-related problem (DRPs) (1). DRPs lead to significant morbidity and mortality and contribute to rising health-care expenditure (2, 3). There is increasing evidence that, in hospitalized patients, most DRPs are considered preventable, corresponding to errors medication errors (4).

Several approaches have been shown to decrease medication errors (5). Based on the work of Leape and colleagues (6), the US Institute of Medicine's report recommends pharmacist participation in patient rounds as an immediately applicable approach to reducing medication errors (1). Moreover, computerized physician order entry (CPOE) has been shown to decrease medication errors by 55% to 80% (7-9). Despite this evidence, few investigations have evaluated the appropriateness of CPOE (10). Moreover, a recent study evaluating the replacement of a manual order-entry system by a CPOE system showed that CPOE could generate new types of errors necessitating pharmacist interventions (11).

The aims of this study were to estimate the incidence of, DRPs in medical wards equipped with a CPOE system.

MATERIALS AND METHODS

Design and setting

A prospective study of DRPs was conducted in the 2,000-bed Grenoble University Hospital from November 1, 2001, through April 30, 2003. During this period, 6 departments representing 14 medical wards had a full-time clinical pharmacist among their staff and were equipped with a CPOE system. These units included 2 internal medicine wards, 1 nephrology ward, 1 rheumatology ward, 3 respiratory wards, 1 cardiology ward, and 6 geriatric wards.

CPOE system

Since July 2001, Grenoble University Hospital has developed and progressively implemented its own CPOE system (Cristalnet©, CRIH des Alpes, France) for all clinical services, with attendance of a clinical pharmacist as part of the medical team. The CPOE system is part of an integrated clinical information system, which provides access to patient demographic information, laboratory results, drugs prescribed, and medication administration record (MAR). Clinical decision-support systems include drug-drug interaction alerts, drug-dosage recommendations, and a drug information resource (Theriaque, Système d'information sur les produits de santé, France (12)). The software is available on the hospital intranet. Physicians use the CPOE system to enter all medication orders directly. All clinical staffs were trained to use the CPOE before it was introduced in the wards. New physicians, nurses, and pharmacists were trained when they arrived in these wards. All patients with a computerized drug prescription were included in the study.

Identification and analysis of DRPs

The DRPs were defined according to the following definition of the Pharmaceutical Care Network in Europe: “an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes” (13). DRPs were identified by the seven clinical pharmacy residents integrated within the medical teams of the 14 participating clinical wards, for six-month rotations. Identification of DRPs was performed Monday through Friday during working hours by reviewing all medication orders recorded in the CPOE system. Clinical pharmacy residents had access to the CPOE software by using the workstations in the physician's office to review medication orders, laboratory and diagnostic test results, and demographic information. A description of each identified DRP was entered by the pharmacist resident into the dispensing module, which interfaced with the CPOE. A message concerning each detected DRPs was sent to the patient's file and this was drawn to the attention of the physician when he next opened his prescription. Clinical pharmacy residents

were trained for this task before they started their rotation (14). They also had a tutor they could consult when necessary, and participated in monthly training sessions with senior pharmacists.

Data was extracted from the computerized database and transferred to a spreadsheet using Excel 97™ (Microsoft Corporation, USA). This data included patient demographic characteristics, name and class of drug involved, ward, prescriber status, and description of DRPs. In order to facilitate the interpretation of the collected data, DRPs were categorized independently by 2 clinical pharmacists, a senior pharmacist (PB) and a pharmacy resident (AG), using the ten category nominal scale developed by the French Society of Clinical Pharmacy (15).

The number of DRPs per 100 admissions, per 1,000 medication orders and medications most frequently associated with DRPs were calculated to estimate the incidence of DRPs.

Statistical analysis

Interrater judgment was compared for level of agreement using the kappa statistic (16). Descriptive statistics were described as means and frequency. A statistical analysis was performed using the Stata 6.0 software (Stata Corporation, College Station, TX).

RESULTS

Characteristics of study sample

29,016 medication orders, involving 8,152 patients, were collected during the 18-month study period. Of these, 2,669 DRPs involving 1,564 patients were identified. This approximates to 33 DRPs per 100 admissions or 92.0 DRPs per 1,000 medication orders. Nine hundred and forty three patients (60.3%) had one DRP, 340 (21.7%) two DRPs, 174 (11.1%) three DRPs, and 107 (6.8%) more than three DRPs. The characteristics of the study sample are summarized in Table 1. The mean age of study participants was 72.6 years, and 55.7% were female patients. Almost two thirds of DRPs were identified on a resident physician's prescription.

Drug-Related Problems

The coding of DRPs showed high inter-rater reliability. For DRP classification, the reviewers agreed 79% of the time on initial review ($\kappa=0.76$). The most commonly identified types of DRPs were non-conformity to guidelines or contra-indication (29.5%) followed by improper administration (19.6%), drug interaction (16.7%), and overdosage (12.8%).

429 different drugs were associated with these DRPs. Cardiovascular drugs were the most frequently implicated agents (22.2%), followed by antibiotic/anti-infective (13.3%), analgesic/antiinflammatory drugs (11.3%), gastrointestinal drugs (11.2%), psychotropic drugs (9.6%), and antithrombotic agents (6.3%). Table 2 shows that specific DRPs were closely linked to specific drug-classes: cardiovascular and pulmonary agents were more commonly associated with non-conformity to guidelines or contra-indication; psychotropic drugs and agents used in endocrinology with improper administration; gastroenterology, endocrinology and neurology agents with drug interaction; anti-infective agents with overdosage; antithrombotic and neurology agents with inadequate drug-monitoring; gastroenterology agents with drug use without indication; vitamins and electrolytes and pulmonary agents with

subtherapeutic dosage; vitamins & electrolytes with untreated indication. The 10 most commonly implicated drugs were: acetaminophen (87 cases), ofloxacin (79 cases), amiodarone (75 cases), calcium+/-cholecalciferol (74 cases), digoxin (63 cases), trinitrin (61 cases), omeprazole (56 cases), enoxaparin (53 cases), amoxicillin+/-clavulanate (52 cases), and potassium chloride (49 cases) (Table 2).

DISCUSSION

CPOE has been shown to decrease medication errors by 55% to 80% because order entry is structured and detection of DRPs is made easier (7-9). However, there is little published data on DRPs following implementation of CPOE. Our results provide evidence that DRPs are common in hospitals even with an established CPOE system, and are related to specific drug classes. Indeed, cardiovascular agents, anti-infective agents, and analgesics accounted for 47% of the DRPs. This frequency is consistent with a recent meta-analysis on preventable adverse drug events (ADE) (17) and may be related to the underlying high rate of use of these drugs in hospitalized patients. Similarly, the five most frequent drug groups involved in DRPs reported by Blix et al. (18) were antithrombotic agents, non-steroidal anti-inflammatory agents, opioids, and angiotensin converting enzyme inhibitors. Some DRPs were closely related to specific drug classes. But some were unsystematic, such as drug-drug interactions, or subtherapeutic dosages.

There are several possible explanations for the significant number of DRPs observed with the CPOE system. First, the data collection method was more detailed and closer to the patient than DRP identification through pharmacist-monitoring from a remote location (19, 20). The prospective approach to identifying bedside DRPs used in our study and the specialized training of our resident clinical pharmacists regarding medical therapeutics are likely to have

contributed to the identification of more DRPs. Secondly, CPOE allowed the clinical pharmacists to more easily review orders, medication history, demographic information, laboratory and diagnostic study results, to improve detection of DRPs. Thirdly, CPOE systems may generate errors not identified by other methods (21, 22). Although they showed that CPOE decreased medication errors classified as incomplete, incorrect, or illegible orders, Igboechi et al. (23) also demonstrated that CPOE increased detection of some DRPs such as doubling dosages. In addition, the numerous alerts, suggestions, and warnings that can be generated by these systems may lead to a decline in attention of the prescriber to the computer-generated suggestions. Moreover, Fair et al. (11) recently showed that the replacement of a manual order-entry system by a CPOE generated new types of errors necessitating pharmacist-intervention. Similar problems were observed in our study. Even though medication errors in the form of transcription errors, errors related to illegible orders, and some dosing errors, were unusual (7), we observed an number of mistiming of medication, duplicate prescription, or some dosing errors (ie: 30 tablets instead of 30mg). The most common type of DRPs in our study was the selection of the wrong drug (non conformity to guidelines and contra-indication). In contrast, various studies investigating DRPs with handwritten orders (6, 17, 18, 24-28) have reported use of the wrong dose (subtherapeutic dosage and overdosage) as the most common cause of DRPs. Our results show that wrong dosage was only the third most common type of problem identified. Indeed, during the prescription process our CPOE system automatically suggests the recommended dosage and thereby reduced dosage error. Selection of a wrong drug was mainly caused by the prescription of non-formulary drugs with low potential for patient harm. If the prescriber selected the right drug with a trade name unavailable at hospital, it was considered a DRP because the pharmacy could not deliver the drug and a nurse could not administer the drug to the patient. After identifying this problem, pharmacists worked with the software scientists to propose a new version allowing the prescriber to choose the International Non-proprietary Name (INN) of the drug instead of the trade name.

We were surprised by the large number of drug interactions identified because the CPOE included a drug-interaction alert available for the prescriber. However it appears that prescribers frequently ignored the computer alerts corroborating Igboechi et al's findings (23).

By tying together patient-specific factors, medication history, and medical problems with an expertise on drugs, the clinical pharmacist can help identify medication errors, missed or introduced by CPOE. Indeed, the next question when facing these quantitative data is the qualitative impact of pharmacists' interventions. In two recent papers, we assessed the expectations of prescribers towards pharmacy services and their judgement on utility of a set of routine interventions. In front clinical examples, prescribers consider pharmacists' interventions as useful in 73% cases (29). This is corroborated by the acceptance rate of pharmacists' interventions observed in France (75%) (30). Working on the epidemiology of DRPs will help tailor pharmacists interventions to physicians' expectations and patients' needs.

Some limitations must be considered when interpreting our findings. First, the data was not collected during evenings and week-ends, making possible an underdetection of DRPs. However, medication orders were reviewed as soon as possible in the morning. Secondly, the study was limited to patients admitted into medical wards where the CPOE was available. The results cannot be extended to other services such as intensive care or surgical units. Further research is needed to describe the characteristics of DRPs identified through a CPOE system by clinical pharmacists who routinely participate in intensive care and surgical ward teams.

CONCLUSION

DRPs are common, even with a CPOE. Routine participation of clinical pharmacists in clinical ward medical rounds is effective for means to identifying DRPs. Computer applications allow clinical pharmacists to easily review orders and identify DRPs. Our study shows that a small number of drugs and a few types of errors make up the majority of DRPs. Focussing on these should help in reducing DRPs. The large number of DRPs identified through routine review by clinical pharmacists strongly supports their pharmacists in this activity to enhance patient safety.

ACKNOWLEDGEMENTS

Dr. Pierre-Emmanuel Colle, Head of the Language Department, Grenoble Medical School and Grenoble School of Pharmacy, France, for copy-editing the article. We thank the clinical staff of pharmacy residents at Grenoble University Hospital for collecting the data. We also acknowledge the support of Ludovic Chavanel, computer scientist (CRIH des Alpes), for assistance with data collection.

REFERENCES

1. Institute of Medicine, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds (1999) To Err is Human: Building a safer Health System. National Academy Press, Washington, DC.
2. Johnson JA, Bootman JL (1995) Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Archives of Internal Medicine*, **155**, 1949-1956.
3. Johnson JA, Bootman JL (1997) Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **54**, 554-558.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. (1995) Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*, **274**, 29-34.
5. McCarter TG, Centafont R, Daly FN, Kokoricha T, Leander Po JZ (2003) Reducing medication errors: a regional approach for hospitals. *Drug Safety*, **26**, 937-950.
6. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW (1999) Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*, **282**, 267-270.
7. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, Burdick E, Hickey M, Kleeefield S, Shea B, Vander Vliet M, Seger DL (1998) Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *Journal of the American Medical Informatics Association*, **280**, 1311-1316.
8. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Boyle D, Leape L (1999) The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *Journal of the American Medical Informatics Association*, **6**, 313-321.
9. Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK, Bates DW (2001) Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *The Joint Commission Journal on Quality Improvement*, **27**, 509-521.
10. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ (2003) Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **60**, 1447-1458.
11. Fair MA, Pane F (2004) Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **61**, 1286-1288.
12. Theriaque (2004) Banque de données sur le médicament. Systèmes d'information sur les produits de santé. Available at: <http://www.theriaque.org> (Accessed 2005 June 16).
13. van Mil Consultancy (2003) DRP-classification V5.00. Pharmaceutical Care Network Europe. Available at: <http://www.pcne.org> (Accessed 2005 January 13).

14. Allenet B, Bedouch P, Brudieu E, Chen C, Chevrot D, Tessier A, Trivin C, Rousseau A, Colle E, Calop J (2004) Physicians' Acceptance of Pharmacy Residents' Recommendations on Drug Therapy. *Pharmacy Education*, **4**, 63-67.
15. Allenet B, Bedouch P, Rose F, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, Juste M, Conort O (2006) Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharmacy World and Science*, **28**, 181-188.
16. Siegel S, Castellan J (1988) Nonparametric statistics for the behavioral sciences. Mac Graw Hill, New York.
17. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R (2003) Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **60**, 1750-1759.
18. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, Vraalsen TF, Walseth EK (2004) The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **60**, 651-658. Epub 2004 Oct 2002.
19. Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H (1997) Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Archives of Internal Medicine*, **157**, 1569-1576.
20. Lesar TS, Briceland L, Stein DS (1997) Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*, **277**, 312-317.
21. Ballentine AJ, Kinnaird D, Wilson JP (2003) Prescription errors occur despite computerized prescriber order entry. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **60**, 708-709.
22. Senholzi C, Gottlieb J (2003) Pharmacist interventions after implementation of computerized prescriber order entry. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **60**, 1880-1882.
23. Igboechi C, Ng C, Yang C, Buckner A (2003) Impact of computerized prescriber order entry on medication errors at an acute tertiary care hospital. *Hospital Pharmacy*, **38**, 227-231.
24. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA (2003) Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Archives of Internal Medicine*, **163**, 2014-2018.
25. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA (2002) Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **59**, 2089-2092.
26. Alderman CP (1997) A prospective analysis of clinical pharmacy interventions on an acute psychiatric inpatient unit. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **22**, 27-31.

27. Alderman CP, Farmer C (2001) A brief analysis of clinical pharmacy interventions undertaken in an Australian teaching hospital. *Journal of Quality in Clinical Practice*, **21**, 99-103.
28. Barber ND, Batty R, Ridout DA (1997) Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **54**, 397-405.
29. Bourget S, Allenet B, Bedouch P, Bosson LJ, Calop J (2007) [Physicians' expectations towards pharmacy services on ward]. *Journal de Pharmacie de Belgique*, **62**, 130-134.
30. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F, Escofier L, Juste M, Roubille R, Allenet B (2008) Assessment of clinical pharmacist interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Annals of Pharmacotherapy*, in press.

Table 1: Characteristics of DRPs (N=2,669)

Characteristics	n	(%)
Patient characteristics (N=1,564 patients)		
Age		
< 50 years (N=172)	279	(10.5)
50 to 64 years (N=221)	371	(13.9)
≥ 65 years (N=1,171)	2019	(75.6)
Gender		
Female (N=871)	1518	(56.9)
Male (N=693)	1151	(43.1)
Prescriber status (N=140 prescribers)		
Physician (N=58)	895	(33.5)
Resident (N=82)	1774	(66.5)
Drug-related problems		
Non conformity to guidelines/contra-indication	788	(29.5)
Improper administration	523	(19.6)
Drug interaction	446	(16.7)
Overdosage	343	(12.8)
Drug monitoring	175	(6.6)
Drug use without indication	165	(6.2)
Subtherapeutic dosage	123	(4.6)
Adverse drug reaction	63	(2.4)
Untreated indication	38	(1.4)
Failure to receive drug	5	(0.2)

Table 2: Frequency of DRPs with various drug class (N=2,669)

	Drug-related problem									
	n (lign %)									
	Non conformity with guidelines/ contra-indications	Improper administration	Drug interaction	Overdosage	Drug monitoring	Drug without indication	Subtherapeutic dosage	Adverse drug reaction	Untreated indication	Failure to receive drug
Cardiovascular	234 (39.5)	109 (18.4)	90 (15.2)	48 (8.1)	57 (9.6)	6 (1.0)	10 (1.7)	30 (5.1)	8 (1.4)	- 592 (22.2)
Antibiotic/ Anti-infectious	63 (17.7)	58 (16.3)	71 (19.9)	94 (26.4)	13 (3.7)	30 (8.4)	18 (5.1)	2 (0.6)	3 (0.8)	4 (1.1) 356 (13.3)
Analgesic/ Antiinflammatory	88 (29.2)	72 (23.9)	43 (14.3)	46 (15.3)	6 (2.0)	15 (5.0)	17 (5.6)	8 (2.7)	6 (2.0)	- 301 (11.3)
Gastroenterology	68 (22.8)	74 (24.8)	66 (22.1)	29 (9.7)	3 (1.0)	49 (16.4)	8 (2.7)	1 (0.3)	-	- 298 (11.2)
Psychotropic	77 (30.1)	74 (28.9)	29 (11.3)	30 (11.7)	7 (2.7)	21 (8.2)	12 (4.7)	6 (2.3)	-	- 256 (9.6)
Antithrombotic	27 (16.2)	10 (6.0)	34 (20.4)	23 (13.8)	40 (24.0)	13 (7.8)	14 (8.4)	5 (3.0)	1 (0.6)	- 167 (6.3)
Vitamins/ Electrolytes	55 (36.4)	10 (6.6)	19 (12.6)	23 (15.2)	9 (6.0)	4 (2.6)	18 (11.9)	1 (0.7)	12 (7.9)	- 151 (5.7)
Pulmonary	70 (59.8)	14 (12.0)	2 (1.7)	5 (4.3)	1 (0.9)	5 (4.3)	14 (12.0)	4 (3.4)	2 (1.7)	- 117 (4.4)
Endocrinology	32 (36.4)	24 (27.3)	22 (25.0)	2 (2.3)	4 (4.5)	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	-	- 88 (3.3)
Neurology	5 (7.1)	12 (17.1)	18 (25.7)	3 (4.3)	22 (31.4)	-	4 (5.7)	4 (5.7)	1 (1.4)	1 (1.4) 70 (2.6)
Miscellaneous	69 (25.3)	66 (24.2)	52 (19.0)	40 (14.7)	13 (4.8)	20 (7.3)	7 (2.6)	1 (0.4)	5 (1.8)	- 273 (10.2)
Total, n (%)	788 (29.5)	523 (19.6)	446 (16.7)	343 (12.8)	175 (6.6)	165 (6.2)	123 (4.6)	63 (2.4)	38 (1.4)	5 (0.2) 2,669 (100.0)

Table 3: The most commonly used drugs involved in each DRP category

Drug-related problem	Most common used drugs involved
Non conformity with guidelines/contra-indications (n=788)	amiodarone (n=36, 4.6%), alprazolam (n=24, 3.0%), pravastatin (n=23, 2.9%), calcium carbonate (n=22, 2.8%), tramadol (n=22, 2.8%), trinitrin (n=18, 2.3%), ceftriaxone (n=17, 2.2%)
Improper administration (n=523)	trinitrin (n=40, 7.6%), methylprednisolone (n=26, 5.0%), omeprazole (n=24, 4.6%), acetaminophen (n=19, 3.6%), paroxetine (n=17, 3.3%), donepezil (n=17, 3.3%)
Drug interaction (n=446)	diosmectite (n=27, 6.1%), iron sulfate (n=24, 5.4%), amiodarone (n=22, 4.9%), ofloxacin (n=21, 4.7%), digoxin (n=18, 4.0%), acenocoumarol (n=14, 3.1%), l-thyroxin (n=13, 2.9%), ciprofloxacin (n=13, 2.9%)
Overdosage (n=343)	ofloxacin (n=41, 12.0%), allopurinol (n=18, 5.2%), amoxicillin (n=14, 4.1%), buflomedil (n=14, 4.1%)
Drug monitoring (n=175)	digoxin (n=29, 16.6%), heparin (n=18, 10.3%), enoxaparin (n=11, 6.3%), amiodarone (n=9, 5.1%)
Drug use without indication (n=165)	omeprazole (n=18, 10.9%), acetaminophen (n=9, 5.5%), enoxaparin (n=7, 4.2%)
Subtherapeutic dosage (n=123)	potassium chloride (n=8, 6.5%), calcium carbonate (n=7, 5.7%), salbutamol (n=7, 5.7%), amoxicillin-clavulanate (n=5, 4.1%), morphine (n=5, 4.1%), rivastigmine (n=5, 4.1%)
Adverse drug reaction (n=63)	furosemide (n=15, 23.8%), enoxaparin (n=4, 6.3%)
Untreated indication (n=38)	potassium chloride (n=9, 23.7%), calcium carbonate (n=6, 15.8%), morphine (n=3, 7.9%)
Failure to receive drug (n=5)	amphotericin B (n=3, 60%)

La connaissance des problèmes pharmacothérapeutiques rencontrés lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions est un prérequis à la définition des stratégies d'intervention les plus adaptées pour améliorer les pratiques de prescription. Ainsi, la description des interventions pharmaceutiques associées à ces problèmes pharmacothérapeutiques permet de standardiser le processus de gestion par les pharmaciens cliniciens, à savoir la diffusion de l'information pertinente au prescripteur.

II. Analyse des interventions pharmaceutiques

Après avoir identifié et codifié les problèmes pharmacothérapeutiques, ce travail propose de documenter les interventions pharmaceutiques réalisées en pratique quotidienne dans les hôpitaux français dans le but d'identifier les tendances d'intervention, les médicaments et les situations les plus fréquemment associées aux erreurs de prescription.

Peu d'étude sont disponibles sur les interventions pharmaceutiques dans les hôpitaux français [87-90]. Elles évaluent un seul hôpital, une seule unité de soins, ou un seul pharmacien clinicien. Ces résultats sont donc difficilement extrapolables à l'ensemble des hôpitaux français. Il est nécessaire de réaliser une étude multicentrique incluant plusieurs établissements représentant différentes organisations, unités de soins et pharmaciens.

Le groupe de travail de la SFPC « Standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » a réalisé une étude prospective de 1 800 interventions pharmaceutiques réalisées dans six hôpitaux français. Ces interventions étaient issues de l'analyse de 38 626 ordonnances par 28 pharmaciens cliniciens soit un taux de 4,66 interventions pharmaceutiques pour 100 ordonnances.

Presque la moitié des interventions (759 [42.2%]) étaient liées à un choix de médicament. Ces interventions incluaient les changements, les arrêts et les ajouts de médicament. Les adaptations posologiques étaient proposées par le pharmacien dans 23,8% des cas. Une optimisation de l'administration était proposée dans 21,9% des cas incluant les choix de voie d'administration et les optimisations des modalités d'administration. Un suivi thérapeutique était nécessaire dans 12,2% des cas.

La plupart des interventions pharmaceutiques étaient associées à des problèmes pharmacothérapeutiques spécifiques (ex : le pharmacien recommande fréquemment un

changement de médicament en cas de non-conformité aux recommandations/contre-indication). Bien que nous ayons identifié seulement 381 médicaments différents responsables d'un problème pharmacothérapeutique, nous constatons qu'une large proportion des interventions est liée à quelques classes médicamenteuses. La connaissance de ces médicaments à risque devrait permettre aux pharmaciens cliniciens de cibler leurs interventions de façon à optimiser la prévention des problèmes pharmacothérapeutiques. L'impact des interventions pharmaceutiques, évalué par la mesure de l'acceptation par les prescripteurs, s'avère important puisque 73% des interventions ont été acceptées.

Publication n° 8

Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study

Bedouch P, Charpiat B, Conort O, Rose F-X, Escofier L,
Juste M, Roubille R, Allenet B.

Annals of Pharmacotherapy. 2008 (*sous presse*).

Title: Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study

Authors:

Pierrick BEDOUCH, PharmD PhD student, Clinical Pharmacist, Pôle pharmacie, Centre Hospitalier-Universitaire de Grenoble & Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

Bruno CHARPIAT, PharmD, Clinical Pharmacist, Service Pharmacie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, France.

Ornella CONORT, PharmD PhD, Clinical Pharmacist, Service Pharmacie, Hôpital Cochin, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, France.

François-Xavier ROSE, PharmD, Clinical Pharmacist, Service Pharmacie-CRIM, Hôtel-Dieu, Centre Hospitalier-Universitaire de Rennes, France.

Laurence ESCOFIER, PharmD, Clinical Pharmacist, Service Pharmacie, Centre Hospitalier de Mayenne, France.

Michel JUSTE, PharmD, Clinical Pharmacist, Service Pharmacie, Centre Hospitalier Auban-Moët, Epernay, France.

Renaud ROUBILLE, PharmD, Clinical Pharmacist, Service Pharmacie, Centre Hospitalier Lucien Hessel, Vienne, France.

Benoît ALLENET, PharmD PhD, Clinical Pharmacist and Assistant Professor in Clinical Pharmacy, Pôle pharmacie, Centre Hospitalier-Universitaire de Grenoble & Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

The authors represent the working group "Standardizing and demonstrating the value of clinical pharmacy activities" of the French Society for Clinical Pharmacy.

*** Address for correspondence / reprint requests:**

Bedouch Pierrick

Pôle Pharmacie - Pavillon Vercors - CHU Grenoble – BP 217 – 38 043 Grenoble cedex 9 – France

Tel: 33 4 76 76 54 97 Fax: 33 4 76 76 51 09 e-mail: PBedouch@chu-grenoble.fr

Funding information: This study was supported by a grant from The French Society of Clinical Pharmacy, nonprofit and independent foundation for clinical pharmacy research and development.

Conflict of interest: none

The results of the study were presented as an oral communication during the spring conference of the European Society of Clinical Pharmacy, Stockholm, Sweden, May 25–28, 2005.

Word count (text): 2929 **Word count (abstract):** 300

References count: 28 **Tables:** 4

Key words: Drug-related problems, Pharmacoepidemiology, Drug-use evaluation, Clinical pharmacist, France.

ABSTRACT

Background: The Development of clinical pharmacy activities in most European countries is now underway; however data on these activities is still poorly reported. Multicenter studies are necessary to standardize and demonstrate the value of clinical pharmacy activities in these countries.

Objective: To document clinical pharmacists' daily routine interventions (PI) in order to identify trends of intervention, drugs and situations most frequently associated with drug-related problems (DRP), and to estimate physicians' acceptance of PI.

Methods: A prospective study of PIs was conducted in 6 French hospitals. The sample consisted of 300 randomized PIs per hospital recorded during the medication order validation process when a DRP was identified. We recorded the patient's demographic characteristics, drugs involved, wards, DRPs description, the pharmacists' recommendations and whether or not it was accepted by the physician.

Results: A total of 38,626 medication orders were analyzed by 28 clinical pharmacists, leading to 1,800 PIs (4.66 PIs per 100 medication orders). Of the 1,800 PIs, 25.9% targeted psychotropic drugs, 15.9% targeted antithrombotic drugs, 15.5% targeted digestive and metabolic drugs and 15.0% targeted cardiovascular drugs. The most commonly identified DRPs were non-conformity to guidelines or contra-indication (21.3%) followed by improper administration (20.6%), dose too high (19.2%), and drug interaction (12.6%). Nearly half of the pharmacists' recommendations (42.2%) were related to drug choice [drug switch (22.2%), drug discontinuation (16.3%), addition of a new drug (3.7%)] followed by dose adjustment (23.8%), optimization of administration (21.9%) [change of administration route (10.3%), administration modalities (11.6%)] and need for drug monitoring (12.2%). The rate of physicians' acceptance was 73.4% (15.3% refusals, 11.3% not assessable).

Conclusions: In French hospitals, pharmacists contribute to preventing DRP during medication order validation. This study suggests that a few types of drugs and errors

constitute a substantial proportion of PI. Knowledge of the most frequent DRPs could significantly increase the efficiency of clinical pharmacists' interventions.

RESUME

Contexte: Le développement des activités de pharmacie clinique en est au commencement dans la plupart des pays européens et peu de données sont rapportées sur ces activités. Des études multicentriques sont nécessaires pour standardiser et démontrer la valeur des activités de pharmacie clinique dans ces pays.

Objectif: Documenter les interventions pharmaceutiques (IP) en pratique quotidienne dans le but d'identifier les tendances d'interventions, les médicaments et les situations les plus fréquemment associées aux erreurs de prescription, et estimer l'acceptation des IP par les médecins.

Méthodes: Une étude prospective des IP a été réalisée dans 6 hôpitaux français. L'échantillon était constitué de 300 IP tirées au sort dans chaque hôpital et recueillies au cours de la validation des prescriptions médicamenteuses lorsqu'un Problème Pharmacothérapeutique (PP) était identifié. Nous avons enregistré les caractéristiques démographiques des patients, les médicaments impliqués, les unités de soins, la description des PP, les recommandations des pharmaciens et leur acceptation par le prescripteur.

Résultats: Un total de 38 626 prescriptions médicamenteuses a été analysé par 28 pharmaciens cliniciens aboutissant à la formulation de 1800 IP (4,66 IP pour 100 prescriptions). Sur les 1800 IP, 25,9% concernaient des médicaments du système nerveux central, 15,9% concernaient des médicaments antithrombotiques, 15,5% concernaient des médicaments de la sphère digestive et 15% concernaient des médicaments cardiologiques. Les PP les plus fréquemment identifiés concernaient une non conformité aux recommandations ou une contre-indication (21,3%) suivis par une administration inappropriée (20,6%), un surdosage (19,2%), et une interaction médicamenteuse (12,6%). Près de la moitié des recommandations des pharmaciens (42,2%) concernaient le choix du médicament [changement de médicament (22,2%), arrêt du médicament (16,3%), ajout d'un nouveau médicament (3,7%)] suivi par une adaptation posologique (23,8%), une optimisation de l'administration (21,9%) [changement de la voie d'administration (10,3%),

modalités d'administration (11,6%)] et la nécessité d'un suivi thérapeutique (12,2%). Le taux d'acceptation par les médecins a été de 73,4% (15,3% refusées, 11,3% non évaluables).

Conclusions: Dans les hôpitaux français, les pharmaciens contribuent à la prévention des PP au cours de la validation de prescription. Cette étude montre qu'une faible proportion de classes médicamenteuses et de types d'erreur constituent la majorité des IP. La connaissance des PP les plus fréquents devrait permettre d'augmenter significativement l'efficacité des interventions des pharmaciens cliniciens.

Patient safety has become an area of major concern in industrialized countries. Two reports published by the US Institute of Medicine have highlighted the magnitude of drug-related problems (DRPs) in the health-care system.^{1,2} DRPs have been given many definitions which can be summarized as “an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.”³ DRPs are increasingly involved in significant morbidity and mortality and contribute to rising health-care expenditure.⁴ There is increasing evidence that, in hospitalized patients, DRPs are the most common cause of adverse events; most of them are considered preventable and constitute medication errors.⁵ In France, a large study has investigated the incidence of severe adverse events in medical and surgical activity in public and private hospitals.⁶ This study showed that 22% of all severe adverse events concerned drugs and almost half of the drug adverse events (47%) was considered preventable. This study provided a starting point for understanding and preventing the incidence of adverse events in French hospitals and especially highlighted which drugs were involved.

Clinical pharmacists represent essential health care providers who can help build a safe medication environment and prevent medications errors.^{1,2} The development of clinical pharmacy activities in most European countries is just beginning and data on their activities is still poorly reported.⁷ In French hospitals, clinical pharmacy has undergone several changes since the French Government implemented the Contrat de bon usage des médicaments (Safe drug use Contract) Act in 2005. The first visible change, facilitated by the implementation of computerized prescriber order entry (CPOE), concerns the development of medication order validation. In France, this activity has been statutory since 1991. For each order, the pharmacist has to analyze the suitability of treatment by referring to medication orders and the patient’s medical record whenever available. However, patient medication orders are rarely transmitted to the pharmacy and because of the lack of pharmacists, the validation of all medication in the ward is rare. In most cases,

pharmacists participate in the implementation of CPOE on clinical wards, which allows them to spend more time with prescribers and other health care providers and develop clinical activities. In some settings, clinical pharmacists validate orders directly on the ward after consulting the patient's complete medical record and contacting patients and/or caregivers. Nevertheless, in most hospitals, the validation of medication order is centralized at the pharmacy with access to the medication order and part of the medical record (e.g., biologic data). When needed, the pharmacist makes an intervention, defined as "any action initiated by a pharmacist directly resulting in a change of the patient's management or therapy".⁸

There is a lack of studies concerning DRPs and pharmacists' interventions in France. Previous French studies have evaluated pharmacists' interventions.⁹⁻¹¹ However, these studies focused on one selected hospital or one ward or only one clinical pharmacist. As these results were difficult to extrapolate to all French hospitals, it was necessary to perform a multicenter study including several hospitals representing different organizations, wards and pharmacists.

The present study was designed to assess pharmacists' daily routine interventions in French hospitals in order to identify trends of interventions, drugs and situations most frequently associated with prescribing errors, and to estimate physician's acceptance of pharmacists' interventions.

METHODS

In 2003, a special interest group (SIG) "Standardizing and demonstrating the value of clinical pharmacy activities" was started by 8 clinical pharmacists who were members of the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) and worked in 6 different hospitals.

Design and setting

This prospective study was carried out from January to September 2004 in 6 French hospitals (4 university hospitals and 2 non-university hospitals) by 28 clinical pharmacists. The median years of experience of these pharmacists was 10 years (min: 1; max: 30) (Appendix 1). Each pharmacist had access to the complete drug order and laboratory results. The modalities of order validation were adapted to each setting: analysis in clinical wards associated with systematic participation in medical ward rounds was effective in 2 hospitals; analysis in clinical wards without participation in medical ward rounds was performed in 1 hospital; and analysis in central pharmacy associated with occasional participation in medical ward rounds was carried out in the 3 remaining hospitals. For the study, senior pharmacists and resident pharmacists were defined as clinical pharmacists. A resident pharmacist has completed the 5-year educational requirements and has chosen to specialize during a post-graduate hospital residency. The duration of the residency program is 4 years divided into 8 rotation periods of 6 months. A senior pharmacist is a graduate pharmacist having achieved his residency program. All patients admitted in a ward having a medication order during the study period were eligible to be included in the study.

Data collection

The type of DRP and intervention were classified according to the SFPC classification by using the report form developed and validated by the SFPC SIG for daily routine documentation of the pharmacists' interventions (Appendix 1).¹² This tool was built according to the classification initially proposed by Strand et al.¹³ and the guidelines of van Mil et al.³ Reliability for this categorization has previously been reported.¹² We assessed the level of agreement between 12 pharmacists by using the kappa coefficient of concordance. The level of concordance was "good" for DRP (kappa=0.76) and "excellent" for pharmacists' interventions (kappa=0.89). Clinical pharmacists recorded their

interventions during medication order validation processes when a DRP was identified. Intervention data was prospectively collected from drug orders, laboratory results, medical charts, and physicians' ward rounds when applicable. A report form was completed for each intervention that could potentially lead to a change in orders, notifying the date, patient identification, drug involved (classified according to Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of the World Health Organization), ward, DRP description, the specific recommendation and whether or not it was accepted by the physician. Data was recorded on a spreadsheet using Access 2003™ (Microsoft Corporation, USA).

Outcome assessment criteria

During the study period, 5,455 pharmacists' interventions were carried out. The mean number of pharmacists' interventions was 909 per hospital (min: 447; max: 1719). In order to build a representative sample of pharmacists' interventions, 300 pharmacists' interventions were randomly selected in each hospital. We described the characteristics of pharmacists' interventions and assessed their acceptance by physicians. Acceptance was assessed by the clinical pharmacist according to the modification of the prescription. The pharmacist's intervention was "accepted" when the physician took it into account for the treatment within 48 hours; it was considered "refused" when the prescription remained unchanged, including expressed refusal by the prescriber. "Not assessable" interventions concerned outgoing patients or those transferred to another ward within the 48-hour delay.

Analysis and quality assessment

Descriptive statistics were used for characterizing interventions. The rate of acceptance of pharmacists' interventions was estimated using proportion. To ensure the quality of data entry in the spreadsheet, each intervention was verified by another clinical pharmacist of the SFPC SIG by type of DRP.

RESULTS

Characteristics of DRPs

A total of 1,800 pharmacists' interventions was collected from the validation of 38,626 medication orders by 28 clinical pharmacists. The mean number of drugs per medication order was 8.4. The rate of pharmacists' intervention was 4.66 per 100 medication orders. Order validation was performed for 27 clinical wards representing the following specialties: geriatrics (n=7), pneumology (n=3), internal medicine (n=2), general surgery (n=2), cardiology (n=2), orthopedics (n=2), rheumatology (n=2), endocrinology (n=2), nephrology (n=1), dermatology (n=1), neurology (n=1), obstetrics (n=1) and gastroenterology (n=1). The characteristics of the study sample are summarized in Table 1. The most commonly identified types of DRPs were non-conformity to guidelines or contra-indication (21.3%) followed by improper administration (20.6%), dose too high (19.2%), and drug interaction (12.6%).

A total number of 2,037 medications was involved in these 1,800 interventions, because in some cases 2 medications were involved per intervention (drug interaction or drug duplication). Table 2 shows drug groups most frequently recorded. Psychotropic drugs (25.9%) with analgesics, drugs for blood and blood forming organs (15.9%) with antithrombotic agents, drugs for alimentary tract and metabolism (15.5%) with antiacid, cardiovascular drugs (15%) and anti-infective drugs (12.6%) with antibacterials were the substances most often reported to be involved in DRPs. Among the 381 different substances identified, the 5 most frequently involved were paracetamol (5%), enoxaparin (2.9%), omeprazole (2.8%), tramadol (2.5%) and ofloxacin (2.0%).

Characteristics of pharmacists' interventions

Of the 1,800 pharmacists' interventions, nearly half were related to drug choice (Table 3). In 428 situations (23.8%), the pharmacist suggested dose adjustment, optimization of

medication administration was proposed in 21.9% of cases and drug monitoring was suggested in 12.2% of cases. Physician acceptance rate was 73.4%.

Table 4 shows a homogeneous intervention pattern among the pharmacists. Most DRPs lead to one major type of intervention ie “Drug use without indication” resulting more than 90% of the time in a “Drug discontinuation” proposal or “Non conformity to guidelines/ contra-indication” resulting in more that 80% of the time in a “Drug switch” proposal. Pharmacists felt confident proposing dose adjustments or the addition of new drugs. Concerning “Drug interaction”, the results are less clear and the intervention mostly proposed is “Monitoring”. This must refer to the difficulty of assessing the clinical relevance of the situation and the potential impact of the interaction (leading in almost half of the cases to a monitoring proposal).

DISCUSSION

This study documents the identification of DRPs and pharmacists’ interventions during daily routine medication order validation in 6 French hospitals. Few European studies have evaluated pharmacists’ interventions in different hospitals.^{14,15} The present research is the first French study investigating the role of several clinical pharmacists in different hospitals.

Our results indicate that DRPs are common in French hospitals. Our rate of 4.66 DRP per 100 prescriptions was similar to the 5.3 medication errors per 100 prescriptions observed by Bates et al.¹⁶ but much higher than the 0.29 medication errors per 100 prescriptions reported by Lesar et al.¹⁷ The main difference between these two previous studies consists in the detection method of DRPs. Whereas Lesar et al.¹⁷ identified medication errors only by the pharmacists’ review of written orders after transmission to the central pharmacy, Bates et al.¹⁶ collected medication errors by prompted reporting, chart review and medication order review directly in the ward. In our study, all clinical pharmacists

accessed laboratory results; most of them participated systematically or occasionally in medical rounds and reviews of medication orders in clinical wards was predominant. These findings confirm the relevance of decentralizing pharmacists' medication order validation in the clinical ward: the identification of DRPs seems more effective.

Early studies of clinical pharmacists' interventions in the United States^{18,19}, Australia²⁰ and the United Kingdom²¹ have demonstrated the importance of clinical pharmacists to document and prevent DRPs. Consequently, there is an opportunity to compare our findings to those of other research with similar or related goals. Most studies analyzed the incidence of adverse drug events (ADEs) whereas our study highlights DRPs, including ADEs and inappropriate drug use (e.g., need for drug monitoring). Detection of a wrong dose was the most important cause of pharmacists' intervention when doses too high and subtherapeutic dosages were added (25.8% of cases) (Table 1). This is consistent with the findings of other studies where nonoptimal dosage constituted the most common cause of DRP.¹⁸⁻²³ The selection of the wrong drug (non conformity to guidelines/contra-indication) was also an important cause of pharmacists' intervention that can reveal the physician's lack of knowledge of the drugs. Clinical pharmacists often recommended optimization of administration including parenteral/oral switch. The switch of parenteral therapy to oral therapy was recommended when the patient was judged suitable and there was no risk of any loss of clinical efficacy. Switching from intravenous to oral therapy has many potential benefits, including reduction in drug cost and length of hospital stay.²⁴

Although many different drugs are involved, it appears that a large proportion of interventions is related to few drug classes. Indeed, psychotropic drugs, antithrombotic drugs, digestive and metabolic drugs and cardiovascular drugs accounted for 72% of the DRPs. This frequency is consistent with a meta-analysis²³ on preventable ADEs and may be related to an underlying rate of use of these drugs in hospitalized patients. Recently,

Viktil et al.¹⁴ identified drugs at special risk, which was defined as the number of DRPs in relation to how often the drug was used. They showed that antithrombotic agents, loop diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, penicillins, anti-inflammatory drugs, and opioid analgesics were the most common agents regarding the drug risk ratio, even in wards where knowledge of these drugs is assumed to be extensive. Moreover, Roughead et al. have emphasized that use of drugs within the same groups identified by Viktil et al.¹⁴ (antithrombotic agents, antihypertensives, antibiotics, anti-inflammatory drugs) is a frequent cause of hospital admission.²⁵ Accordingly, use of these drug should generate special awareness from clinical pharmacists.

Our results reveal that pharmacists' interventions are closely related to specific DRPs. Some associations are obvious like dose adjustment for dose too high or subtherapeutic dosage and drug discontinuation when a drug was used without indication. However, it is interesting to notice that some interventions were less predictable. For instance, a drug interaction did not systematically lead to a change or discontinuation of drug but most often to a reinforcement of drug monitoring. Similarly, an adverse drug reaction could be managed by drug monitoring rather than drug discontinuation. This means that the clinical pharmacist acts more as a clinical decision support than as a censor.

Acceptance of clinical pharmacists' intervention by prescribers was important because 73% of interventions were accepted and this rose to 83% after exclusion of non-assessable interventions (Table 4). This rate is comparable to the results of other French studies.^{9,10} However, this rate is lower than that provided by data from previous studies describing a rate higher than 90%.^{15,18,19,26} These differences may be explained by the fact that in our study, 60% of pharmacists' interventions were performed by resident pharmacists. Indeed, Barber et al.²¹ showed that the pharmacists' grade was significantly associated to prescriber's acceptance. Another explanation could be in the practice setting: some

pharmacists reviewed orders on the ward whereas others reviewed orders from the pharmacy.

Limitations to our study include the following points. First, we analyzed data from very different hospitals in terms of size and clinical pharmacy organization. However, most clinical pharmacists participated systematically or occasionally in medical rounds and their validation of medication orders in clinical wards was predominant. Second, interventions were mainly formulated by resident pharmacists. Such clinical pharmacy activities are only just beginning in France; it is therefore difficult to create full-time senior pharmacist positions. We hope this study will contribute to the reinforcement of clinical pharmacist staffing by creating senior positions. Third, there is no way of determining if the errors would have led to an ADE if left uncorrected. Thus, we used the pharmacists' intervention rate as an outcome measure because it gives a good feel for the pharmacy prescription-monitoring service. The use of prescriber-accepted interventions provides external validity to the outcome measure and good face validity in discussions with physicians although the classification of acceptance was done by the pharmacist himself.

This study is the starting point of a national epidemiology of pharmacists' interventions. In order to extend the documentation of these interventions to every French speaking pharmacist, a website was opened.²⁷ The computerized documentation system is freely accessible by any pharmacist on the SFPC website. The pooling of pharmacists' interventions on the website and the analysis by SFPC has several objectives. First, the SFPC will be able to propose a descriptive analysis of pharmacists' daily routine interventions in French hospitals. The analysis of typology and clinical relevance of pharmacists' interventions will enable the development of guidelines for pharmacists' interventions in order to standardize medication order validation. The benefit of a website for clinical pharmacist intervention documentation has previously been highlighted by

Simonian et al.²⁸ After implementation of an intranet website in 7 hospitals, they observed a standardization of pharmacists' interventions. The clinical coordinators met and agreed that staff should concentrate on documenting interventions with higher levels of clinical importance and on those that complement current quality-of-care initiatives. The coordinators decided to develop departmental guidelines to address these issues and help ensure more consistent intervention documentation practices at each hospital. Second, the national database will be used for constituting a thesaurus of pharmacists' interventions by type of DRP and drug class in order to help train clinical pharmacists by showing most relevant and currently used cases. Third, the epidemiological analysis of pharmacists' interventions will enable the identification of factors associated with the quality of pharmacists' interventions among different characteristics such as pharmacists' level of scholarship (resident/senior), setting of medication order reviewing (centralized/decentralized), intervention modalities (participation in medical ward round, integration in clinical ward...), exhaustiveness of medication order reviewing or selection of certain medication orders. Finally, such a tool should allow the initiation of clinical impact studies in order to provide evidence of the interest of medication drug validation in the French hospital context.

CONCLUSIONS

In French hospitals, pharmacists contribute to preventing DRPs during order validation. This study suggests that a few types of drugs and errors constitute a substantial proportion of pharmacists' interventions. These most frequent DRPs and drugs at high risk for ADEs need to be targeted during pharmacists' order validation in order to reduce suboptimal drug use. In addition, our study shows that most pharmacists' interventions were accepted by physicians. The North-American experience constitutes a cost-effective development model of clinical pharmacy activities for European hospitals. We hope this study will

promote the creation of clinical pharmacist positions in French hospitals. Our work provides openings for future discussions with physicians in order to develop drug use-prescription policies in hospitals.

Acknowledgements:

We thank the clinical pharmacists who participated in the data collection, Louise Mallet (Professor in clinical pharmacy and Clinical Pharmacist, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, and McGill University Health Center, Montréal) for providing advice on the manuscript, and Michele Ingman, BA Hons. INPG France, for copy-editing this text.

REFERENCES

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS et al. To Err is Human: Building a safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
2. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL et al. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series. Washington, DC: National Academy Press; 2006.
3. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother*. 2004;38:859-67. DOI 10.1345/aph.1D182.
4. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:554-8.
5. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.
6. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:369-77. DOI 10.1136/qshc.2005.016964.
7. LeBlanc JM, Dasta JF. Scope of international hospital pharmacy practice. *Ann Pharmacother*. 2005;39:183-91. DOI 10.1345/aph.1E317.
8. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:513-21. DOI 10.1046/j.365-2125.003.02029.x.
9. Guignon AM, Grain F, Allenet B et al. Assessment of the clinical impact of pharmacists' recommendations in a medical care unit. *J Pharm Clin* 2001;20:118-23. French.

10. Bedouch P, Allenet B, Labarere J et al. Diffusion of pharmacist interventions within the framework of clinical pharmacy activity in clinical ward. *Therapie*. 2005;60:515-22. French.
11. Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Pharmaceutical analysis and validation of hospital prescriptions, a 5-year study. *Presse Med*. 2005;34:990-6. French.
12. Allenet B, Bedouch P, Rose FX et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci* 2006;28:181-8. DOI 10.1007/s11096-006-9027-5.
13. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* 1990;24:1093-7.
14. Viktil KK, Blix HS, Reikvam A et al. Comparison of drug-related problems in different patient groups. *Ann Pharmacother* 2004;38:942-8. DOI 10.1345/aph.1D531.
15. Schmidt IK, Claesson CB, Westerholm B, Nilsson LG. Physician and staff assessments of drug interventions and outcomes in Swedish nursing homes. *Ann Pharmacother*. 1998;32:27-32.
16. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10:199-205.
17. Lesar TS, Lomaestro BM, Pohl H. Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Arch Intern Med* 1997;157:1569-76.
18. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282:267-70.
19. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003;163:2014-8. DOI 10.1001/archinte.163.17.2014.

20. Alderman CP, Farmer C. A brief analysis of clinical pharmacy interventions undertaken in an Australian teaching hospital. *J Qual Clin Pract* 2001;21:99-103.
21. Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:397-405.
22. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:651-8. DOI 10.1007/s00228-004-0830-4.
23. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1750-9.
24. Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother*. 1995;29:561-5.
25. Roughead EE. The nature and extent of drug-related hospitalisations in Australia. *J Qual Clin Pract*. 1999;19:19-22.
26. Spinewine A, Dhillon S, Mallet L, Tulkens PM, Wilmotte L, Swine C. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium--description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother*. 2006;40:720-8. DOI 10.1345/aph.1G515.
27. Bedouch P, Charpiat B, Roubille R et al. The French Society of Clinical Pharmacy website for the documentation and analysis of pharmacist's interventions: purpose, instructions and perspectives. *J Pharm Clin* 2007;26:40-4. French. DOI 10.1684/jpc.2007.0027
28. Simonian AI. Documenting pharmacist interventions on an intranet. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60:151-5.

Appendix 1: French Society of Clinical Pharmacy classification of drug-related problems and pharmacists' interventions

Drug-related problems	Pharmacist's interventions
1. Non conformity to guidelines/contra-indication	1. Addition of a new drug
2. Untreated indication	2. Drug discontinuation
3. Subtherapeutic dosage	3. Drug switch
4. Dose too high	4. Change of administration route
5. Drug use without indication	5. Drug monitoring
6. Drug interaction	6. Administration modalities optimization
7. Adverse drug reaction	7. Dose adjustment
8. Improper administration	
9. Failure to receive drug	
10. Drug monitoring	

Table 1: Characteristics of drug-related problems (N=1,800)

Characteristics	n	(%)
Patient's characteristics		
Age (years) ^a	68.2	(4-99)
Female	956	(53.1)
Male	844	(46.9)

Ward type		
Acute care	1594	(88.6)
Long term care	93	(5.2)
Rehabilitation ward	113	(6.3)

Drug-related problems		
Non conformity to guidelines/contra-indication	383	(21.3)
Improper administration	370	(20.6)
Dose too high	345	(19.2)
Drug interaction	226	(12.6)
Drug use without indication	180	(10 .0)
Subtherapeutic dosage	119	(6.6)
Untreated indication	66	(3.7)
Drug monitoring	65	(3.6)
Adverse drug reaction	35	(1.9)
Failure to receive drug	11	(0.6)

^a mean (range)

Table 2: Drug groups most frequently causing DRPs (N=2,037)

ATC drug groups	N	(%)	Most frequent drug (%)
N- Nervous system	527	(25,9)	
Opioids (N02A)	152	(7,5)	Tramadol (2.5), dextropropoxyphene + paracetamol (1.6), morphine (1.6)
Analgesics and antipyretics (N02B)	114	(5,6)	Paracetamol (5)
Antidepressants (N06A)	73	(3,6)	Paroxetine (1.0), fluoxetine (0.5)
Antipsychotics (N05A)	48	(2,4)	Haloperidol (0.6), risperidone (0.3)
Hypnotics and sedatives (N05C)	42	(2,1)	Zopiclone (1.1), zolpidem (0.7)
Anxiolytics (N05B)	39	(1,9)	Hydroxyzine (0.6), alprazolam (0.4)
Anti-parkinson drugs (N04)	22	(1,1)	Levodopa + decarboxylase inhibitor (0.7)
Antiepileptics (N03A)	17	(0,8)	Carbamazepine (0.2), valproic acid (0.2)
B- Blood and blood forming organs	323	(15,9)	
Heparin (B01AB)	108	(5,3)	Enoxaparin (2.9), nadroparin (1.5)
Vitamin K antagonists (B01AA)	46	(2,3)	Fluindione (1.6), acenocoumarol (0.4)
Iron preparations (B03A)	45	(2,2)	Ferrous fumarate (0.8)
Vitamins (B05XC)	39	(1,9)	Vitamins (1.9)
Platelet aggregation inhibitors (B01AC)	16	(0,8)	Acetylsalicylic acid (0.8)
A- Alimentary tract and metabolism	316	(15,5)	
Antiacids (A02A)	96	(4,7)	Omeprazole (2.8)
Calcium (A12A)	46	(2,3)	Calcium carbonate + colecalciferol (1.7)
Potassium (A12B)	38	(1,9)	Potassium chloride (1.9)
Propulsives (A03F)	28	(1,4)	Metoclopramide (1.1)
Drugs used in diabetes (A10)	22	(1,1)	Gliclazide (0.3)
Laxatives (A06A)	20	(1,0)	Macrogol (0.3)
C- Cardiovascular system	305	(15,0)	
Calcium channel blockers (C08)	47	(2,3)	Nicardipine (0.9)
ACE inhibitors (C09A + C09B)	39	(1,9)	Perindopril (0.4), enalapril (0.4)
Diuretics (C03)	34	(1,7)	Furosemide (0.8), spironolactone (0.5)
Cholesterol and triglyceride reducers (C10A)	32	(1,6)	Simvastatin (0.4), fenofibrate (0.4), pravastatin (0.3)
Beta blocking agents (C07)	26	(1,3)	Atenolol (0.4)
Amiodarone (C01BD01)	25	(1,2)	Amiodarone (1.2)
Angiotensin II antagonists (C09C + C09D)	25	(1,2)	Losartan (0.3), irbesartan (0.3)
Digitalis glycosides (C01AA)	21	(1,0)	Digoxin (0.9)
Peripheral vasodilators (C04A)	14	(0,7)	Buflomedil (0.3)
Alpha adrenoreceptor blocking agents (C02CA)	6	(0,3)	Prazosin (0.2)
J- General anti-infectives for systemic use	256	(12,6)	
Fluoroquinolones (J01MA)	65	(3,2)	Ofloxacin (2.0), ciprofloxacin (0.6)
Penicillins (J01C)	54	(2,7)	Amoxicillin + enzyme inhibitor (1.4), amoxicillin (0.6)
Aminoglycosides antibacterials (J01G)	39	(1,9)	Gentamicin (0.9), amikacin (0.8)
Cephalosporins (J01DA)	20	(1,0)	Ceftriaxone (0.3)
Antimycotics for systemic use (J02A)	16	(0,8)	Fluconazole (0.8)
Macrolides (J01F)	16	(0,8)	Erythromycin (0.4)
M- Musculo skeletal system	112	(5,5)	
Biphosphonates (M05BA)	45	(2,2)	Alendronic acid (1.3)
Anti-inflammatory products, non steroids (M01A)	43	(2,1)	Ketoprofen (0.9), celecoxib (0.6)
Antigout preparations (M04A)	19	(0,9)	Allopurinol (0.9)
R- Respiratory system	42	(2,1)	
Drugs for obstructive airway diseases (R03)	20	(1,0)	Terbutaline (0.2)
H- Systemic hormonal preparations	38	(1,9)	
Corticosteroids for systemic use (H02A)	23	(1,1)	Prednisone (0.4), methylprednisolone (0.3)
Thyroid hormones (H03AA)	15	(0,7)	Levothyroxine sodium (0.7)
S- Sensory organs	33	(1,6)	
Antiglaucoma preparations and miotics (S01E)	13	(0,6)	Timolol (0.3)
G- Genito-urinary system and sex hormones	30	(1,5)	
Alpha-adrenoreceptors antagonists (G04CA)	17	(0,8)	Alfuzosin (0.6)
V- Various	19	(0,9)	Polystyrene sulfonate (0.4)
D- Dermatologicals	18	(0,9)	
Antifungals for topical use (D01A)	9	(0,4)	Ciclopirox (0.3)
L- Antineoplastics and immunomodulator agents	15	(0,7)	Estramustine, (0.1), azathioprine (0.1)
P- Antiparasitic products, insecticides and repellants	3	(0,1)	

Table 3: Characteristics of pharmacist's interventions and physician acceptance (N=1,800)

Intervention type	N (%)	Acceptance rate (%)		
		Accepted	Refused	NA ^a
Drug choice	759 (42.2)	76.8	16.3	6.9
Addition of new drug	66 (3.7)	69.1	23.5	7.4
Drug discontinuation	293 (16.3)	76.1	16.0	7.9
Drug switch	400 (22.2)	78.7	15.3	6.0
Dose adjustment	428 (23.8)	68.9	19.7	11.4
Optimization of administration	394 (21.9)	69.3	15.7	15.0
Change of administration route	185 (10.3)	66.5	17.3	16.2
Administration modalities optimization	209 (11.6)	71.8	14.3	13.9
Drug monitoring	219 (12.2)	78.2	1.9	19.9
		73.4	15.3	11.3

^a Not assessable: patients outgoing or transferred to another ward

Table 4: Pharmacists’ interventions by DRP (N=1,800)

Drug-related problem	Pharmacists' interventions							Total n (%)
	Drug choice		Optimization of administration		Dose adjustment	Drug monitoring		
							n (line %)	
Addition of new drug	Drug discontinuation	Drug switch	Change of administration route	Administration modalities optimization				
Non conformity to guidelines/contra-indication	-	34 (8.9)	309 (80.7)	-	2 (0.5)	13 (3.4)	25 (6.5)	383 (21.3)
Improper administration	-	-	33 (8.9)	184 (49.7)	147 (39.7)	6 (1.6)	-	370 (20.6)
Dose too high	-	54 (15.7)	1 (0.3)	-	2 (0.6)	287 (83.2)	1 (0.3)	345 (19.2)
Drug interaction	-	32 (14.2)	37 (16.4)	-	47 (20.8)	4 (1.8)	106 (46.9)	226 (12.6)
Drug use without indication	-	165 (91.7)	13 (7.2)	-	-	2 (1.1)	-	180 (10.0)
Subtherapeutic dosage	-	-	4 (3.4)	-	-	113 (94.9)	2 (1.7)	119 (6.6)
Untreated indication	63 (95.5)	-	2 (3.0)	1 (1.5)	-	-	-	66 (3.7)
Drug monitoring	-	-	-	-	-	-	65 (100.0)	65 (3.6)
Adverse drug reaction	3 (8.6)	8 (22.9)	1 (2.9)	-	-	3 (8.6)	20 (57.1)	35 (1.9)
Failure to receive drug	-	-	-	-	11 (100.0)	-	-	11 (0.6)
Total, n (%)	66 (3.7)	293 (16.3)	400 (22.2)	185 (10.3)	209 (11.6)	428 (23.8)	219 (12.2)	1,800 (100.0)

III. Modèle de diffusion des interventions pharmaceutiques

Les travaux précédents ont mis en évidence l'importance des problèmes pharmacothérapeutiques dans les hôpitaux français et les réponses proposées aux médecins par les pharmaciens cliniciens. Toutefois, les modalités de diffusion des interventions pharmaceutiques sont variables d'un établissement à l'autre. Ces différences sont le plus souvent liées aux moyens disponibles : prescription informatisée, présence d'internes en pharmacie, implication des pharmaciens seniors dans les activités de pharmacie clinique...

Depuis le milieu des 1990 au CHU de Grenoble, le déploiement de l'informatisation du circuit du médicament a été couplé au développement de la présence pharmaceutique en unités de soins. Avec les récentes évolutions technologiques, les pharmaciens cliniciens ont intégré les nouveaux outils dans leur pratique et dans la diffusion des interventions pharmaceutiques. Ainsi, les logiciels de prescription médicamenteuse facilitent l'analyse pharmaceutique des ordonnances et permettent une transmission informatique des interventions pharmaceutiques. Afin d'être efficace, la diffusion de l'information entre pharmaciens et médecins doit être multisupport. Nous présentons le résultat d'une évaluation de l'impact d'une méthode de diffusion de recommandations de bonnes pratiques de prescription associant un rappel informatique au moment de la prescription (*reminder*), généré par le pharmacien à chaque problème pharmacothérapeutique détecté, à l'intervention d'un professionnel spécialement formé à la bonne utilisation des médicaments, le pharmacien clinicien intégré dans l'unité de soins.

Les résultats de cette étude montrent que les interventions pharmaceutiques sont transmises par voie informatique dans 57% des cas et que 32% des interventions transmises par voie orale sont formulées au cours de la visite des médecins. L'analyse multivariée fait apparaître que l'acceptation des interventions pharmaceutiques est significativement augmentée lorsqu'elles sont adressées à des internes en médecine, transmises par voie orale et concernant des interventions de type monitoring à suivre.

Il s'agit de la première étude évaluant la transmission des interventions pharmaceutiques dans un contexte de prescription informatisée associée à la présence de pharmaciens cliniciens au sein des unités de soins. Cette étude suggère que la mise en place de logiciels de prescription et de validation d'ordonnances n'est pas suffisante pour assurer une communication efficace

entre les pharmaciens et les médecins. La supériorité de la transmission orale des interventions pharmaceutiques, particulièrement au cours de la visite des médecins, démontre que la présence des pharmaciens dans les unités de soins est nécessaire pour développer une collaboration efficace avec les médecins.

Publication n° 9

**Computerized physician order entry system combined with
pharmacist participation in physician round: Factors associated with
acceptation of pharmacists' interventions**

Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, Labarère J, Bosson JL, Calop J, Allenet B.

American Journal of Health-System Pharmacy (soumis).

Title: Computerized physician order entry system combined with pharmacist participation in physician round: Factors associated with acceptance of pharmacists' interventions

Authors: Pierrick BEDOUCH^{1, 2}, Alexandre TESSIER¹, Magalie BAUDRANT^{1, 2}, José LABARERE², Jean-Luc BOSSON², Jean CALOP¹, Benoît ALLENET^{1, 2}

1. Pôle pharmacie, Centre Hospitalier-Universitaire de Grenoble, France

2. Laboratoire ThEMAS TIMC UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

* Address for correspondence / reprint requests:

Bedouch Pierrick

Pôle Pharmacie - Pavillon Vercors - CHU Grenoble – BP 217

38 043 Grenoble cedex 9 - France

Tel: 33 4 76 76 54 97 Fax: 33 4 76 76 51 09 e-mail: PBedouch@chu-grenoble.fr

Word count (text): 2579

Tables: 3

Figures: 1

Word count (abstract): 291

ABSTRACT

Purpose: Computerized physician order entry (CPOE) and the integration of a pharmacist in clinical ward have been shown to prevent medication errors. Objective was to identify characteristics of pharmacists' interventions (PI) associated with acceptance by physician in a model using CPOE combined with onward pharmacist integration.

Methods: A prospective study was conducted in 7 wards of a teaching hospital: cardiology (27 beds), infectious disease (27 beds), internal medicine (22 beds), nephrology (21 beds), pneumology (18 beds), rheumatology (27 beds) and geriatrics (40 beds). During pharmacist validation of medication order and participation to physician round, 6 resident pharmacists transmitted interventions to physician using the computer system and/or orally.

Results: A total of 448 PI transmitted were concerning non-conformity to guidelines or contra-indication (22%) followed by dose too high (19%), drug interaction (15%), and improper administration (15%). PI consisted in change of drug choice (41%), dose adjustment (23%), drug monitoring (19%), and optimization of administration (17%). PI were transmitted by computer in 57% of cases and 43% orally. Thirty-two percent (62/191) of oral PI were formulated during physician ward round. In multivariate analysis, acceptance was significantly associated with physician's status (higher for resident vs. senior: adjusted OR=7.23; CI95 [2.37-22.10], $p<0.01$), intervention media (higher for oral transmission vs. computer: adjusted OR=12.5; CI95 [4.16-37.57], $p<0.01$), and type of recommendation (higher for drug monitoring recommendations vs. drug choice recommendations: adjusted OR=10.32; CI95 [3.20-33.29], $p<0.01$).

Conclusion: Participation of clinical pharmacist in ward activity and implementation of CPOE are increasing in hospitals. In this context, our study shows that CPOE is not sufficient to insure an effective communication between pharmacist and physician. The superiority of oral transmission, especially during physician ward rounds, demonstrates that presence of pharmacists in clinical wards seems necessary to develop collaborative work with physicians.

Key words: *communication, drug-related problems, computerized physician order entry, clinical pharmacist, hospital*

INTRODUCTION

Patient safety has become an area of major concern in industrialized countries. Two reports of the US Institute of Medicine highlighted the magnitude of drug-related problems (DRPs) in the health-care system.^{1,2} DRPs have been given many definitions which can be summarized as “an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes.”³ DRPs are increasingly involved in significant morbidity and mortality and contribute to rising health-care expenditure.^{4,5} There is increasing evidence that, in hospitalized patients, DRPs are the most common cause of adverse events; most of them are considered preventable and constitute medication errors.⁶

Several approaches have demonstrated the potential to decrease medication errors. Computerized physician order entry (CPOE), an application in which physicians write orders online, has been shown to decrease medication errors by 55% to 80%.^{7,8,9} However, the effect of CPOE on clinical outcomes remains questionable.¹⁰⁻¹² Some studies suggest that CPOE might contribute to medication errors.¹³⁻²⁰ Clinical pharmacists represent essential health care providers who can help build a safe medication environment and prevent medications errors.^{1,2,21} By routinely reviewing medication orders, pharmacists can reduce medication errors.²² This activity leads the pharmacist to formulate interventions which may be defined as “any action initiated by a pharmacist directly resulting in a change of the patient’s management or therapy”.²³ Moreover, participating in medical rounds can be significantly effective.²⁴⁻²⁶

The Grenoble University Hospital made the choice to combine these several approaches; a new CPOE system was implemented in association with the development of clinical pharmacy activities in clinical wards. Computer applications allow pharmacists to easily review orders and to transmit pharmacists’ interventions to physicians by using a specific application. However, there is a lack of data concerning physician acceptance of pharmacists’ interventions in a context of CPOE combined with pharmacist round participation. Therefore, we performed a study to identify characteristics of pharmacists’ interventions associated with acceptance by physician in a model using CPOE combined with onward pharmacist integration, to guide future improvements.

MATERIALS AND METHODS

Description of CPOE and clinical pharmacists' activities

The hospital's information systems department developed the CPOE program in 1993 in collaboration with physicians, nursing and pharmacy. A first CPOE system (SAUPHIX©, Syndicat interhospitalier de Bretagne, France) was implemented in few clinical wards (geriatrics, pneumology, nephrology and rheumatology) between 1994 and 2001 with attendance of a clinical pharmacist integrated in the medical staff. Since July 2001, Grenoble University Hospital decided to develop and implement progressively his own CPOE system (Cristalnet©, CRIH des Alpes, France). The CPOE system is part of an integrated clinical information system, which provides access to patient demographic information, laboratory results, and medication administration record (MAR). Clinical decision support modalities include drug interaction alerts, drug dosage and a drug information resource. The software is available on the intranet of the hospital. Physicians use the CPOE system to enter all medication orders. Physicians use workstations in physician's office or laptop computers using a WiFi technology. Clinical staff was trained before the CPOE was introduced. New physicians, nurses and pharmacists are trained when they arrived on these wards. Clinical pharmacists were pharmacy residents integrated in the medical staff, under supervision of a senior pharmacist. A resident pharmacist has completed the 5-year educational requirements and has chosen to specialize during a post-graduate hospital residency. The duration of the residency program is 4 years divided into 8 rotation periods of 6 months. As previously described, pharmacy residents can spend at least one rotation on a clinical service.²⁷ In Grenoble University Hospital, clinical pharmacists assist physicians with drug therapy; by taking medication histories directly from patients at admission, participating in physician ward rounds, validate medication orders, and performing patient information or education before discharge. For each order, the pharmacist analyzes the suitability of treatment by referring to the medication orders and the patient's medical record whenever available. Medication orders are reviewed Monday through Friday during working hours. Pharmacist access to the CPOE software by using the workstations in physician office to

review medication orders, laboratory/diagnostic test results, and demographic information. The computerized dispensing module allows to register the level of medication order validation (validation without reserve, validation with reserve, medication order refused) and to address pharmacist's intervention by computer way. The physician access to the computerized pharmacist's intervention when consulting the medication order (computer transmission). Moreover, the pharmacist can discuss directly with the physician about his intervention (oral transmission) if judged necessary either in the physician's office or during the physician ward rounds. Each intervention is documented in order to ensure traceability.

Design and setting

A prospective study was performed in the 2200-bed Grenoble University Hospital during a 10-weeks period from June to August 2004. During this period, 7 medicine wards using a CPOE system had a full-time clinical pharmacist in their staff. These units included cardiology (27 beds), infectious disease (27 beds), internal medicine (22 beds), nephrology (21 beds), pneumology (18 beds), rheumatology (27 beds) and geriatrics (40 beds).

Data collection

The type of DRP and intervention were classified according to the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC) tool.²⁸ This tool was previously validated in routine practice²⁹. Intervention data was prospectively collected from drug orders, laboratory results, medical charts, and physicians' ward rounds when applicable. A report form was completed for each intervention that could potentially lead to a change in orders, notifying the date, patient characteristics (gender, age, motive for hospitalization), drug involved (classified according to Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of the World Health Organization), ward, physician's status, DRP description, the specific recommendation, the mode of transmission of the pharmacist's intervention (computer versus oral; during physician ward round or not), whether or not it was accepted by the physician,

and time to acceptance. Data were recorded anonymously into a spreadsheet using Access 2003™ (Microsoft Corporation, USA).

Outcome assessment criteria

The principal outcome assessment criterion was acceptance of pharmacists' interventions by physicians. Acceptance was assessed by the clinical pharmacist according to the modification of the prescription. The pharmacist's intervention was "accepted" when the physician took it into account for the treatment within 48 hours; it was considered "refused" when the prescription remained unchanged, including expressed refusal by the prescriber. "Not assessable" interventions concerned outgoing patients or those transferred to another ward within the 48-hour delay. The study was designed to enroll a sample of 450 pharmacists' interventions, considered large enough to estimate the actual acceptance of pharmacists' interventions with a 95% confidence interval of $\pm 5\%$ at most for an acceptance estimated to 50% under hypothesis of a not assessable acceptance percentage between 15 and 20%.

Quality assessment

In order to validate the codification of DRP and pharmacists' interventions by resident clinical pharmacists, 10 percents of the pharmacists' interventions collected were randomly selected and categorized independently by two senior clinical pharmacists (P. B. and B. A.). Reliability for this categorization between seniors and resident pharmacists was "excellent" for DRP (kappa=0.82) and pharmacists' interventions (kappa=0.91).

Statistical analysis

Descriptive statistics were used for characterizing interventions. The rate of acceptance of pharmacists' intervention by physicians was estimated along with 95% confidence interval (CI95). A Chi-square or Fisher's exact test, where needed because of small expected cell values, was used to compare proportions. The strength of association between characteristics and physician

acceptance was assessed using an odds ratio. Independent predictors were assessed using multiple logistic regression. Model was developed with both forward and backward selection procedures of characteristics associated with physician acceptance, with cutoffs of $P < .20$ for inclusion and $P > .30$ for exclusion. Variables with more than two categories were introduced using dummy variables. Because of colinearity between the type of pharmacist's intervention and the nature of DRP, this last variable was not introduced into the final model. For the same reason, transmission during physician ward round was not introduced into the final model because of colinearity with oral transmission. Model adequacy was estimated by Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The reference category was the most frequent category. Probability values less than 0.05 ($p < 0.05$) were accepted as statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata software (Stata Corporation, College Station, TX).

RESULTS

The study concerned 272 patients, 59.2% female, with a mean age of 73.3 years. During the 10-week period, 448 pharmacists' interventions were performed by 6 clinical pharmacists from the analysis of 2,862 medication orders representing a rate of intervention of 15.7%. Drug prescription was mainly written by resident physicians (75.0%). The characteristics of pharmacists' interventions are summarized in Table 1. The most commonly identified types of DRPs were non-conformity to guidelines or contra-indication (21.9%) followed by dose too high (19.0%), drug interaction (15.4%), and improper administration (15.0%). Recommendations from clinical pharmacists are mainly related to drug choice (40.8%). These recommendations included drug switch, drug discontinuation and addition of a new drug. In 23.2% of cases, the pharmacist proposed dose adjustment. A need for drug monitoring was necessary in 19.2% of cases. Optimization of administration was proposed in 16.7% of cases including change of administration route and administration modalities. Pharmacist interventions were mostly addressed to resident

physicians (91.1%). Interventions were mainly transmitted by using the specific computer application (computer transmission) (57.4%) and 32.5% (62/191) of oral interventions were formulated during physician ward rounds.

Physician acceptance of pharmacists' interventions

On the 448 pharmacist interventions, 355 (79.2%) were accepted by physicians, 55 were refused (12.3%) and 38 (8.5%) were not assessable (Figure 1). After exclusion of the not assessable interventions, physician acceptance was 86.6% (CI95 [82.9-89.7]). Time to acceptance was less than 1 hour in 50% of cases (179/355). It differed significantly according to the mode of transmission: acceptance in less than 1 hour in 74.6% of cases (138/185) by oral transmission versus 24.1% of cases (41/170) by computer transmission ($\chi^2 = 88.21$; $p < 0.01$).

In univariate analysis, acceptance of pharmacists' interventions was significantly associated with the type of ward, the status of physician (resident), the type of recommendation (drug monitoring), the oral transmission and transmission during physician ward round (Table 2). In multivariate analysis adjusted to the ward, there was a significant increase in the odds of physician acceptance among pharmacists' interventions that were addressed to resident physicians, transmitted orally and those concerning a drug monitoring (Table 3).

DISCUSSION

Pharmacist integration to clinical ward and CPOE implementation are both modalities recently developed in hospitals to help optimize prescription. This study provides an estimate of pharmacists' interventions acceptance by physicians, on wards where both these modalities of intervention are associated. The prospective design ensures an exhaustive collection of data. Acceptance of pharmacists' interventions by physicians was important because 87% were accepted

after exclusion of not assessable ones. This rate can be compared with results from previous studies.^{24,25,30-33}

As proposed by McDonough and Doucette, the quality of physician-pharmacist interaction depends on three types of factors: participant characteristics, context characteristics and exchange characteristics.³⁴ The first set characterizes the participants' personal and professional backgrounds. The second set characterizes the context of the practitioners' practices, including environment and systems. The third set characterizes the nature and extent of exchanges occurring among pharmacists and physicians. Our results show that several factors can potentially enhance intervention acceptance by physician: 1. oral transmission of the intervention; 2. status of the physician, and 3. type of intervention.

Oral Transmission is a predictive factor of pharmacist intervention acceptance compared to computerized transmission. In our setting, the proximity of the pharmacist with the physician helped enhance the frequency and duration of interactions. Physician and pharmacist could discuss prescriptions while they were being elaborated, especially during ward rounds. This is in accordance with studies which demonstrate that pharmacist round participation reduces medication errors.²⁴⁻²⁶ When pharmacist is not integrated to the ward, he is generally not perceived as readily available drug information specialists because of such factors as location or telephone delay.³⁵ It is well-accepted that in order to be efficient, communication has to be face-to-face³⁶ and bi-directional³⁷. Moreover, we should take into account the fact that pharmacist prefers the oral transmission in case of situation requiring a quick modification of the prescription. Indeed, oral transmission allows an immediate acceptance: 75% accepted in less than 1 hour versus 24% for computerized transmission. Whereas computer might be checked latter by the physician, usually when consulting the prescription at the moment of next round.

The acceptance of pharmacists' interventions was significantly different, according to the status of the physician targeted. It was usually higher for resident physicians. The literature data shows that the willingness to accept the risk involved when developing collaboration is mainly determined by the age and the background of the participants. Younger physicians seem more involved in teamwork, therefore more receptive to interaction with pharmacists than older physicians.³⁸ Moreover, interventions directed towards resident or senior physicians should be different. Human errors is most likely when inexperienced and overworked staff, in a stressful environment, struggle with unfamiliar problems, competing tasks, and incompatible goals, which precisely characterizes resident physicians in hospitals.³⁹

The type of intervention is the last factor associated with physician acceptance. We noted that interventions targeting drug monitoring are easily accepted by physicians. As demonstrated by Zillich et al., the role specification is the most influential factor supporting collaboration between pharmacists and physicians.⁴⁰ As the practitioners interact, role and responsibilities will evolve to define the collaboration work relationships. Thus, physicians in our setting recognize the drug monitoring as a responsibility assumed by pharmacists. Nevertheless, drug monitoring is the only intervention not requiring a real modification of drug order but further details on drug order (ie: performing electrocardiogram) or a new laboratory analysis which could be easier to accept for the physician.

Interpretation of the results should be tempered by recognition of some limitations. This is an observational study and important unknown characteristics may have been not collected. Pharmacist interventions were formulated by resident pharmacists who have a limited experience and spent only 6-months in the same ward. Barber et al. showed that pharmacist grade was significantly associated to physician's acceptance.⁴¹ Likewise, in a study evaluating physician/pharmacist collaborative relationships, trustworthiness was a critical factor in collaborative relationships.⁴⁰ Pharmacists who have worked with physicians over a period of time have had more opportunities to

demonstrate their knowledge and clinical competence. As physicians become more familiar with pharmacists they may be more willing to initiate the interaction by seeking the pharmacists' advices regarding specific clinical considerations; we can suppose that acceptance by senior physicians should be higher. The period of data collection was short and did not take into account the learning effect over time (technical and communication skills, self-confidence). However, residents had already completed three months on the ward, and could be considered as operational for their task. The fact that selected wards were volunteers to integrate clinical pharmacist and implement CPOE was a potential factor contributing to the acceptance of pharmacist by physicians. Nevertheless, the included wards represent a wide panel of prescription practices and pharmacists' interventions representative of medicine services of a large hospital.

CONCLUSION

When pharmacist is integrated to ward and uses a CPOE, the acceptance of pharmacist interventions is related to the status of physician, the nature of intervention and the modalities of transmission. Participation of clinical pharmacist to ward activity and implementation of CPOE are increasing in hospitals. In this context, our study shows that CPOE is not sufficient to insure an effective communication between pharmacist and physician. The superiority of oral transmission demonstrates that presence of pharmacists on clinical wards seems necessary to develop collaborative work with physicians. In order to provide a successful model of physician-pharmacist, future researches are needed to investigate the exchange characteristics like factors associated with oral transmission of pharmacists' interventions.

REFERENCES

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS et al. To Err is Human: Building a safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
2. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL et al. Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series. Washington, DC: National Academy Press; 2006.
3. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE et al. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004;38:859-67.
4. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995;155:1949-56.
5. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:554-8.
6. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.
7. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998;280:1311-6.
8. Bates DW, Teich JM, Lee J et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999;6:313-21.
9. Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK et al. Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2001;27:509-21.
10. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1409-16.
11. Berger RG, Kichak JP. Computerized physician order entry: helpful or harmful? *J Am Med Inform Assoc* 2004;11:100-3.

12. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9:529-39.
13. Fair MA, Pane F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1286-8.
14. Ballentine AJ, Kinnaird D, Wilson JP. Prescription errors occur despite computerized prescriber order entry. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:708-9.
15. Igboechi C, Ng C, Yang C et al. Impact of computerized prescriber order entry on medication errors at an acute tertiary care hospital. *Hosp Pharm* 2003;38:227-31.
16. Senholzi C, Gottlieb J. Pharmacist interventions after implementation of computerized prescriber order entry. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1880-2.
17. Koppel R, Metlay JP, Cohen A et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005;293:1197-203.
18. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics*. 2005;116:1506-12.
19. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR et al. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med* 2005;165:1111-6.
20. Weant KA, Cook AM, Armitstead JA. Medication-error reporting and pharmacy resident experience during implementation of computerized prescriber order entry. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:526-30.
21. McCarter TG, Centafont R, Daly FN et al. Reducing medication errors: a regional approach for hospitals. *Drug Saf* 2003;26:937-50.
22. American Society of Health-System Pharmacists. Top-priority actions for preventing adverse drug events in hospitals. Recommendations of an expert panel. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:747-51.

23. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:513-21.
24. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282:267-70.
25. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M et al. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003;163:2014-8.
26. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:2089-92.
27. Allenet B, Bedouch P, Brudieu E et al. Physicians' Acceptance of Pharmacy Residents' Recommendations on Drug Therapy. *Pharm Educ* 2004;4:63-67.
28. Allenet B, Bedouch P, Rose FX et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci* 2006;28:181-8.
29. Bedouch P, Charpiat B, Conort O et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother* 2008;in press.
30. Mutnick AH, Sterba KJ, Peroutka JA et al. Cost savings and avoidance from clinical interventions. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54:392-6.
31. Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A et al. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. *BMJ* 1990;300:986-90.
32. Lee AJ, Boro MS, Knapp KK et al. Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a Veterans Affairs medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:2070-7.
33. White CM, Chow MS. Cost impact and clinical benefits of focused rounding in the cardiovascular intensive care unit. *Hosp Pharm* 1998;33:419-23.

34. McDonough RP, Doucette WR. Dynamics of Pharmaceutical Care: Developing Collaborative Working Relationships Between Pharmacists and Physicians. *J Am Pharm Assoc* 2001;41:682-692.
35. Ranelli P, Biss J. Physicians perceptions of communication with and responsibilities of pharmacists. *J Am Pharm Assoc* 2000;40:625-630.
36. McMahan E, Hoffman K, McGee G. Physician-nurse relationships in clinical settings : a review and critique of the literature 1966-1992. *Med Care Rev* 1994;51:83-112.
37. Mohr J, Nevin J. Communication strategies in marketing channels : a theoretical perspective. *J Marketing* 1990;54:36-51.
38. Haxby D, Weat C, Goodman B. Family practice physicians perception of the usefulness of drug therapy recommendations from clinical pharmacists. *Am J Hosp Pharm* 1988;45:824-7.
39. Vincent C, Taylor-Adams S, Stanhope N et al. Framework for analysing risk and safety in clinical medicine. *BMJ* 1998;316:1154-7.
40. Zillich AJ, McDonough RP, Carter BL et al. Influential characteristics of physician/pharmacist collaborative relationships. *Ann Pharmacother* 2004;38:764-70.
41. Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:397-405.

Table 1: Characteristics of pharmacists' interventions (N=448)

Characteristics	n	(%)
Patient characteristics		
Age (years)*	73.3	(14-98)
Gender (female) [†]	161	(59.2)
Ward type		
Infectious disease	113	(25.2)
Geriatrics	107	(23.9)
Nephrology	61	(13.6)
Cardiology	58	(13.0)
Internal medicine	47	(10.5)
Rheumatology	35	(7.8)
Pneumology	27	(6.0)
Physician status		
Resident physician	408	(91.1)
Senior physician	40	(8.9)
Drug-related problem		
Non conformity to guidelines/contra-indication	98	(21.9)
Dose too high	85	(19.0)
Drug interaction	69	(15.4)
Improper administration	67	(15.0)
Drug monitoring	40	(8.9)
Drug use without indication	30	(6.7)
Untreated indication	25	(5.6)
Subtherapeutic dosage	23	(5.1)
Adverse drug reaction	10	(2.2)
Failure to receive drug	1	(0.2)
Intervention type		
Drug choice	183	(40.8)
<i>Addition of new drug</i>	28	(6.3)
<i>Drug discontinuation</i>	56	(12.5)
<i>Drug switch</i>	99	(22.1)
Dose adjustment	104	(23.2)
Drug monitoring	86	(19.2)
Optimization of administration	75	(16.7)
<i>Change of administration route</i>	9	(2.0)
<i>Administration modalities optimization</i>	66	(14.7)
Mode of transmission		
Computer	257	(57.4)
Oral	191	(42.6)
Transmission during physician ward round	62	(13.8)
Physician acceptance		
Accepted	355	(79.2)
Refused	55	(12.3)
Not assessable	38	(8.5)
Time to acceptance [‡]		
< 1h	179	(50.4) [‡]
1h - 24h	139	(39.2) [‡]
> 24h	37	(10.4) [‡]

* mean (range)

[†] Total of 272 patients[‡] estimated on 355 accepted pharmacist intervention

Table 2: Frequency (%) and odds ratio (CI 95) of pharmacist intervention characteristics associated with physician acceptance (N=410)

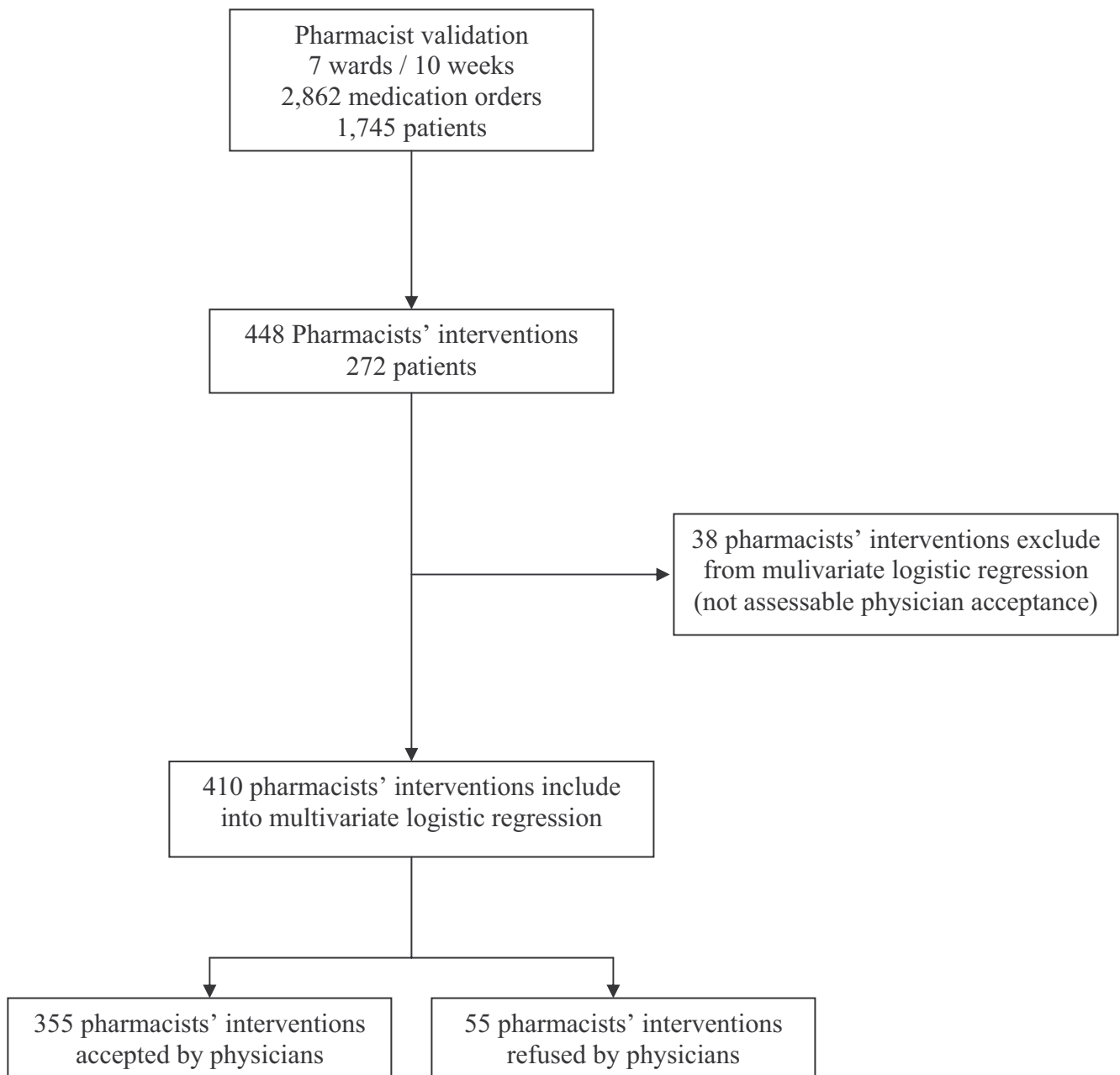
Characteristics	Accepted n (%)	Refused n (%)	Odds ratio	(CI 95)	p-value
Ward type					
Infectious disease	88 (95.7)	4 (4.3)	1.0	-	-
Geriatrics	74 (75.5)	24 (24.5)	0.14	(0.04-0.44)	< 0.01
Nephrology	53 (93.0)	4 (7.0)	0.60	(0.14-2.53)	0.48
Cardiology	43 (74.1)	15 (25.9)	0.13	(0.04-0.44)	< 0.01
Internal medicine	46 (97.9)	1 (2.1)	2.09	(0.22-19.48)	0.51
Rheumatology	29 (82.9)	6 (17.1)	0.22	(0.06-0.86)	0.02
Pneumology	22 (95.7)	1 (4.3)	1.00	(0.11-9.49)	1.00
Physician					
Resident physician	336 (89.4)	40 (10.6)	1.0	-	-
Senior physician	19 (55.9)	15 (44.1)	0.15	(0.07-0.33)	< 0.01
Drug-related problem					
Non conformity to guidelines/contra-indication	78 (85.7)	13 (14.3)	1.0	-	-
Dose too high	64 (79.0)	17 (21.0)	0.63	(0.28-1.40)	0.25
Drug interaction	53 (88.3)	7 (11.7)	1.26	(0.47-3.39)	0.64
Improper administration	49 (90.7)	5 (10.3)	1.63	(0.54-4.90)	0.38
Drug monitoring	37 (94.9)	2 (5.1)	3.08	(0.65-14.65)	0.14
Drug use without indication	23 (82.1)	5 (17.9)	0.77	(0.25-2.39)	0.65
Untreated indication	19 (79.2)	5 (20.8)	0.63	(0.20-2.01)	0.43
Subtherapeutic dosage	22 (95.7)	1 (4.3)	3.67	(0.44-30.34)	0.20
Adverse drug reaction	9 (100.0)	0	-	-	-
Failure to receive drug	1 (100.0)	0	-	-	-
Intervention type					
Drug choice	137 (84.1)	26 (15.9)	1.0	-	-
Dose adjustment	84 (82.4)	18 (17.6)	0.82	(0.42-1.59)	0.55
Drug monitoring	77 (93.9)	5 (6.1)	2.69	(0.98-7.37)	0.04
Optimization of administration	57 (90.5)	6 (9.5)	1.73	(0.67-4.44)	0.25
Mode of transmission					
Computer	170 (76.9)	51 (23.1)	1.0	-	-
Oral	185 (97.9)	4 (2.1)	13.88	(4.65-41.38)	< 0.01
Transmission during physician ward round	61 (98.4)	1 (1.6)	11.20	(1.48-84.57)	< 0.01
Total	355 (86.6)	55 (13.4)			

Table 3: Multivariate analysis of pharmacist intervention characteristics associated with physician acceptance (N=410)

Characteristics	Adjusted odds ratio*	(CI 95)	p-value
Physician			
Resident physician	1.0		
Senior physician	0.14	(0.05-0.42)	< 0.01
Intervention type			
Drug choice	1.0	-	-
Dose adjustment	1.78	(0.78-4.07)	0.17
Drug monitoring	10.32	(3.20-33.29)	< 0.01
Optimization of administration	2.71	(0.91-8.08)	0.08
Mode of transmission			
Computer	1.0	-	-
Oral	12.50	(4.16-37.57)	< 0.01

* OR adjusted on ward and variables of the table

Figure 1: Flow chart to describe study population



Discussion générale

L'iatrogénie médicamenteuse est un enjeu de santé publique dans la plupart des pays industrialisés. La diffusion de l'information constitue un point critique dans le processus de survenue des erreurs médicamenteuses [2].

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à la problématique de la diffusion de l'information sur le médicament auprès des prescripteurs, en nous inspirant des travaux réalisés dans le domaine de la diffusion des recommandations médicales. L'objectif de ce travail était d'analyser les recommandations de bonnes pratiques de prescription transmises par les pharmaciens cliniciens aux prescripteurs lors de l'analyse d'ordonnance, afin de proposer un modèle de diffusion efficace.

I. Ce qu'apporte ce travail

L'analyse de ce travail dans sa globalité permet d'identifier plusieurs données importantes et originales.

Les deux premiers articles de cette thèse^{1, 2} mettent en lumière l'importance des variabilités de pratique de prescription, tout particulièrement dans le cadre de prescriptions à haut niveau de standardisation [91, 92]. Ceci laisse entrevoir l'impact d'une optimisation des prescriptions par l'intervention du pharmacien clinicien au travers de la diffusion d'une information ciblée.

Le second point original de cette thèse réside dans la standardisation et l'analyse des interventions pharmaceutiques à l'échelle nationale^{3, 4}. La première étape de standardisation des interventions pharmaceutiques a pu être réalisée après constitution, sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), d'un groupe de travail intégrant plusieurs pharmaciens cliniciens français [93]. L'originalité de ce travail est double. Premièrement, il s'agit du premier outil francophone permettant la codification des interventions

¹ Bedouch *et al.* Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004.

² Bedouch *et al.* Analyse médico-économique des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables. *J Econ Med.* 2004.

³ Allenet *et al.* Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci.* 2006.

⁴ Bedouch *et al.* Site Internet de la Société Française de Pharmacie Clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques: finalité, mode d'emploi et perspectives. *J Pharm Clin.* 2007.

pharmaceutiques élaboré sous l'égide d'une société savante pharmaceutique. Deuxièmement, il s'agit du premier outil testé par une équipe constituée de pharmaciens cliniciens de terrain, ceci grâce à une méthode statistique appropriée. Ceci garantit la pertinence des items sélectionnés et la validité de l'outil. La satisfaction des experts ayant validé la classification était bonne et montre l'extrapolation possible de cet outil à d'autres pays de langue française. La mise à disposition de cet outil aux pharmaciens hospitaliers permet déjà le développement et la valorisation de la codification des interventions pharmaceutiques en routine lors de l'analyse d'ordonnance. La mise en place de l'interface Internet Act-IP de saisie et d'analyse des interventions pharmaceutiques à partir de la classification validée facilite d'autant plus cette analyse [94]. Cet outil va permettre le développement d'une épidémiologie nationale sur les interventions pharmaceutiques. Après un an de fonctionnement, 218 pharmaciens issus de 103 établissements de santé avaient déjà saisis 12 332 interventions pharmaceutiques [95].

Le travail⁵ s'intéressant à l'analyse des problèmes pharmacothérapeutiques au CHU de Grenoble apporte des renseignements précieux sur les caractéristiques de ces problèmes en milieu hospitalier en France [96]. Ainsi, cette étude montre que les problèmes pharmacothérapeutiques sont fréquents à l'hôpital et qu'un faible nombre de médicaments et quelques erreurs constituent la majorité de ces problèmes. La particularité de ce travail réside dans le fait de s'inscrire dans le cadre d'une prescription informatisée. Bien que la prescription informatisée ait fait la preuve de son efficacité dans la réduction des erreurs médicamenteuses, cette étude suggère que celle-ci pourrait générer de nouveaux types d'erreur. Ce travail montre que la prescription informatisée facilite la détection des problèmes pharmacothérapeutiques par le pharmacien mais ne les supprime pas. Ainsi, dans ce cadre, l'intégration des pharmaciens dans les services apparaît comme un des moyens possibles pour réduire les problèmes pharmacothérapeutiques.

L'étude sur les interventions pharmaceutiques⁶ est le premier travail multicentrique de pharmacie clinique réalisé en France [97]. Elle confirme la faisabilité de l'utilisation d'un outil de codification national des interventions pharmaceutiques en milieu hospitalier en France. Nous avons montré qu'une large proportion des interventions est liée à quelques classes médicamenteuses et que leur acceptation par les prescripteurs est importante (73%).

⁵ Bedouch *et al.* Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther* (en révision).

⁶ Bedouch *et al.* Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharm.* 2008 (sous presse).

Cette étude constitue le point de départ d'un travail épidémiologique national sur les interventions pharmaceutiques. L'analyse de la typologie et de la justification clinique des interventions pharmaceutiques permettra le développement de recommandations de pratiques d'intervention pharmaceutique.

La finalité de cette thèse⁷ est de proposer un modèle de diffusion des interventions pharmaceutiques. La méthode testée est une intervention multisupport associant présence pharmaceutique en unité de soins à un rappel au moment de la prescription informatique (*reminder*), généré par le pharmacien à chaque problème pharmacothérapeutique détecté [98]. Les résultats de cette étude suggèrent que la mise en place de logiciels de prescription et de validation d'ordonnance n'est pas suffisante pour assurer une communication efficace entre les pharmaciens et les médecins. La supériorité de la transmission orale des interventions pharmaceutiques, particulièrement au cours de la visite des médecins, met en évidence que la présence des pharmaciens dans les unités de soins est nécessaire pour développer une collaboration efficace avec les médecins.

II. Validité et limites

La validité de la démarche suivie au cours de ce travail doit être discutée afin d'en faire apparaître les points forts et les limites.

La séquence d'analyse choisie suit une méthode reconnue [99]. En effet, nous avons d'abord réalisé un état des lieux des pratiques de prescription (identification des besoins d'optimisation), avant de mesurer l'impact d'une intervention mutisupport (diffusion de recommandations par combinaison de deux modes de diffusion) au travers d'un outil validé (classification des interventions pharmaceutiques). De plus, ce travail est le premier évaluant la transmission des interventions pharmaceutiques dans un contexte de prescription informatisée associée à la présence de pharmaciens cliniciens au sein des unités de soins. Il répond ainsi à une limite régulièrement formulée dans la littérature à l'encontre des travaux de pharmacie clinique, à savoir l'insuffisance de données concernant leur impact [59].

⁷ Bedouch *et al.* Computerized physician order entry system combined with pharmacist participation in physician round: Factors associated with acceptance of pharmacists' interventions. *Am J Health Syst Pharm* (soumis).

La méthodologie de développement et de validation de la codification des interventions pharmaceutiques assure la robustesse de cet outil. Premièrement, cet outil a été élaboré à partir des données de la littérature et de l'expérience acquise sur le terrain par les membres du groupe SFPC selon les recommandations de van Mil et al. [83]. Deuxièmement, la validité interne de l'outil a été évaluée par un panel de 12 pharmaciens hospitaliers français, six issus du groupe SFPC et six pharmaciens indépendants [82]. La validité externe de l'outil ayant ensuite été évaluée par un panel de six pharmaciens français et six pharmaciens étrangers francophones [93]. Il s'agit du premier outil de ce type validé selon une méthode statistique appropriée (analyse de concordance). Enfin, l'utilisation en routine pour l'analyse des interventions pharmaceutiques a été validée dans le cadre d'une étude multicentrique [97]. Le choix de cette méthode a permis d'analyser les pratiques de nombreux pharmaciens exerçant dans des organisations différentes. Les résultats observés tiennent donc compte de l'hétérogénéité des pratiques d'interventions des pharmaciens.

Le modèle d'intervention retenu pour la diffusion des recommandations de bonnes pratiques de prescription est pertinent pour plusieurs raisons. Il combine deux modalités, de façon à proposer une diffusion multisupport, d'impact supérieur aux interventions simples [12]. Les deux modes d'interventions ont fait la preuve de leur efficacité lorsque développés individuellement. Les rappels informatiques au moment de la prise de décision sont parmi les interventions les plus efficaces [14, 15, 29-31]. La présence pharmaceutique en unité de soins et notamment la participation à la visite médicale a également fait la preuve de son efficacité en matière de diffusion d'information aux prescripteurs [100-102]. L'utilisation de rappels informatiques (*reminder*) générés par le pharmacien et visualisés par le médecin au moment de la prescription est un mode d'intervention qui se développe largement avec les logiciels d'informatisation du circuit du médicament. La présence d'un pharmacien clinicien au sein de l'unité de soins permet un échange direct en face-à-face avec le prescripteur au moment de la diffusion de l'information. Ce mode d'intervention est envisageable dans le cadre du développement d'une activité de pharmacie clinique en unité de soins. Dans notre étude, la diffusion des recommandations de bonnes pratiques de prescription était réalisée par des pharmaciens cliniciens totalement intégrés au sein de l'unité de soins et assurant un ensemble de services de pharmacie clinique parmi ceux décrits précédemment [103] : information sur les médicaments, gestion des effets indésirables, éducation des patients, formation des personnels de santé, historique médicamenteux à l'entrée du patient. Il faut donc concevoir la

diffusion des recommandations de bonnes pratiques de prescription par les pharmaciens comme une méthode globale assise sur une présence pharmaceutique en unité de soins, pour deux raisons principales. Premièrement, la pertinence de l'intervention pharmaceutique est étroitement liée aux données médicales et organisationnelles auxquelles le pharmacien peut accéder. Ainsi, la réalisation d'un historique médicamenteux à l'admission du malade est un des éléments qui permet au pharmacien de compléter la connaissance du traitement. Deuxièmement, l'élément majeur dans le succès de la diffusion de l'information par le pharmacien aux médecins et par extrapolation aux autres professionnels de santé de l'unité de soins est l'échange en face-à-face. Ainsi, l'analyse multivariée montre la supériorité de la transmission par voie orale par rapport à la transmission par rappel informatique. Au final, la diffusion des recommandations de bonnes pratiques de prescription par le pharmacien aux médecins bénéficie indéniablement des outils technologiques comme la prescription informatisée et les rappels informatiques. Toutefois, l'efficacité de ce processus est principalement liée à la proximité entre les professionnels de santé qui ne peut se concevoir que dans un modèle global de pharmacie clinique en unité de soins.

Inévitablement, notre travail présente plusieurs limites.

Le manque de généralisation de notre modèle de diffusion des recommandations de bonnes pratiques de prescription est probablement une des principales limites. Le caractère monocentrique de notre étude de diffusion des recommandations ne permet pas de généraliser nos résultats à d'autres hôpitaux. Nous avons cependant évalué les interventions de plusieurs pharmaciens. Il s'agissait de six internes en pharmacie clinique. Comme nous l'avons précisé précédemment, il est possible que l'évaluation de pharmaciens diplômés ayant plus d'expérience et une meilleure connaissance de l'organisation aurait un impact sur les résultats [77, 104, 105]. Notre étude a été menée uniquement en services de médecine. Du fait des spécificités dans l'organisation de la prescription médicamenteuse en services de réanimation et surtout de chirurgie, il est difficile d'assurer l'efficacité de notre modèle en cas de transposition directe dans ce type de service. De plus, le modèle de diffusion proposé est directement en lien avec le modèle global de pharmacie clinique développé au sein de notre hôpital depuis 10 ans. Cette limite pourrait être résolue par la réalisation d'une large étude multicentrique. Toutefois, il sera difficile de reproduire le modèle de diffusion à l'identique,

les centres n'ayant pas le même historique d'activité de pharmacie clinique et pas d'outil commun de transmission des rappels informatiques. Pour autant, il s'agit d'un objectif à moyen terme de notre groupe de travail SFPC.

La seconde limite concerne l'acceptation des interventions pharmaceutiques comme critère de jugement de l'efficacité de la diffusion des recommandations par le pharmacien. Ce critère ne permet pas de juger de l'impact clinique des interventions pharmaceutiques. Toutefois, plusieurs études ont montré l'impact sur l'iatrogénie médicamenteuse de la diffusion des interventions pharmaceutiques par un pharmacien clinicien intégré dans l'unité de soins et participant à la visite médicale [100-102]. Une étude réalisée au CHU de Grenoble définissant trois types d'impacts clinique (nul, significatif, ou très significatif) a démontré que le résultat des interventions pharmaceutiques était significatif ou très significatif dans 87% des cas [87]. Les futures recherches pourront intégrer un critère d'efficacité clinique similaire. La méthode de référence est celle du NCC MERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention) [106] et consiste en l'évaluation a posteriori par un comité d'experts multidisciplinaires indépendants (médecins, pharmaciens, pharmacologues...) de l'impact clinique potentiel des interventions pharmaceutiques. La mise en évidence d'un impact clinique direct est néanmoins difficile en raison de la large palette de recommandations diffusées par le pharmacien qui dans notre modèle s'intéresse à l'ensemble des médicaments prescrits. C'est certainement la raison pour laquelle les études ayant fait la preuve d'une efficacité clinique des interventions du pharmacien concerne essentiellement des thèmes spécifiques comme l'abaissement des chiffres tensionnels [107, 108] ou la normalisation du bilan lipidique [109, 110]. Dans ce contexte, la mesure de l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs est un bon reflet de l'efficacité des interventions pharmaceutiques et renforce la crédibilité de cette activité dans les discussions avec les médecins et les directeurs des hôpitaux.

Les recommandations de bonnes pratiques de prescription n'ont pas fait l'objet d'une formalisation au préalable avant leur diffusion aux prescripteurs. Outre la pertinence de leur thème et le dispositif adopté pour leur diffusion, l'adhésion des professionnels aux recommandations médicales est également conditionnée par la robustesse du consensus clinique et scientifique soutenant leur contenu [10]. La pertinence et la validité scientifique des recommandations doit être discutée. Les recommandations de bonnes pratiques de prescription étaient sélectionnées par les pharmaciens cliniciens à partir de leur expertise sur

le médicament et des ouvrages de références sur le bon usage des médicaments (dictionnaire VIDAL[®], base de données THERIAQUE[®], conférences de consensus, recommandations pour la pratique clinique...). La formalisation a priori des interventions pharmaceutiques est difficile car leur formulation dépend des caractéristiques cliniques du patient ainsi que de l'ensemble des médicaments prescrits exposant notamment au risque d'interactions médicamenteuses [111].

Le modèle de diffusion des recommandations n'a pas été évalué selon une méthodologie randomisée et contrôlée. Cette méthodologie n'était pas applicable dans notre étude en raison de l'historique du développement des activités de pharmacie clinique dans notre hôpital. Comme précisé précédemment, l'intégration de pharmaciens cliniciens au sein des unités de soins dans notre hôpital s'est progressivement mise en place en parallèle du déploiement de l'informatisation de la prescription dans des unités de soins volontaires. Du fait du nombre limité de services disposant d'une présence pharmaceutique, la randomisation de ces services n'a pas été retenue. Les futures recherches devront tendre vers la réalisation d'études contrôlées randomisées. La constitution des groupes devra intégrer un groupe contrôle sans diffusion de recommandation mais surtout permettre la comparaison de différents modèles de diffusion : intervention de différents professionnels de santé ou combinaison de l'intervention de plusieurs professionnels de santé dans le cadre d'une activité multiprofessionnelle.

Enfin, ce travail s'intéresse uniquement à la prescription par les médecins. La problématique de réduction de l'iatrogénie médicamenteuse concerne d'autres acteurs notamment le personnel infirmier [112]. Le pharmacien clinicien est en contact permanent avec les soignants et diffuse également des recommandations de bonne administration des médicaments. Ainsi, la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse par la diffusion de recommandations de bonnes pratiques doit s'intégrer dans une démarche pluriprofessionnelle associant tous les acteurs du circuit du médicament.

Plus généralement, le développement des activités de pharmacie clinique doit s'inscrire dans le cadre de la politique générale de l'établissement en matière de sécurisation du circuit du médicament qui doit être pluriprofessionnelle, négociée au préalable avec l'unité de soins et faire l'objet d'un contrat d'objectifs et de moyens précis.

III. Perspectives

III.1. Vers une amélioration de la pertinence clinique des interventions pharmaceutiques

Comme nous l'avons précédemment abordée, la question de la pertinence clinique et scientifique des interventions pharmaceutiques doit être posée car elle conditionne leur acceptation par les prescripteurs [10]. Dans le modèle de pharmacie clinique présenté, le pharmacien formule ses interventions lors de l'analyse des prescriptions, à partir de son expertise et des ouvrages de références sur le bon usage des médicaments. Cette activité est réalisée de façon décentralisée dans l'unité de soins. Le pharmacien dispose ainsi de la totalité des données cliniques et organisationnelles de façon à ajuster ses recommandations à chaque cas particulier. Toutefois, certaines situations nécessitent une recherche documentaire poussée ne pouvant être réalisée de manière extemporanée par le pharmacien en unité de soins. En effet pour renforcer la pertinence de ses interventions, le pharmacien clinicien doit s'appuyer sur une structure spécialisée d'information sur le médicament. A ce jour, dans les hôpitaux français, ces structures sont rares. Cette activité constitue pourtant un service de pharmacie clinique centralisé [103]. Le plus souvent, l'activité d'information sur le médicament est assurée de façon non formalisée par les pharmacies hospitalières. Notre expérience nous a incités à développer un centre d'information sur le médicament au sein de la pharmacie centrale de notre hôpital. Cette structure peut être contactée par les pharmaciens cliniciens afin d'étayer leurs interventions pharmaceutiques et leur permettre de se consacrer aux autres activités de pharmacie clinique en lien direct avec les malades et les professionnels de santé. Cette structure répond aux questions des professionnels de santé en apportant des réponses approfondies et archivées après consultation d'ouvrages spécialisés ou demande d'une expertise spécifique (laboratoire pharmaceutique, médecin spécialiste...). A l'image des autres activités de pharmacie clinique, l'information sur le médicament doit être pluriprofessionnelle. Dans le contexte hospitalier français, les centres de documentation sur le médicament devront associer pharmaciens, pharmacovigilants, toxicovigilants, pharmacologues et cliniciens. De plus, ils devront inclure l'information sur les dispositifs médicaux stériles faisant partie intégrante des compétences pharmaceutiques.

III.2. Vers une logique d'évaluation a priori des médicaments

La pertinence des interventions devra être renforcée dans le cadre de l'évaluation de l'utilisation des médicaments également décrite par Bond et al. [103]. En tant que membre de la Commission des médicaments et dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS), le pharmacien participe à l'élaboration des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles [113]. Le niveau de preuve scientifique des données utilisées pour rédiger les recommandations impacte directement sur le grade des recommandations donc sur l'adhésion des professionnels aux recommandations. Les interventions pharmaceutiques doivent donc s'appuyer sur ces recommandations pluriprofessionnelles. Le contexte réglementaire français renforce le développement de cette activité. Suite à la mise en place de la Tarification à l'Activité (T2A), les établissements de santé doivent respecter des règles de bonne prescription des médicaments onéreux et des dispositifs médicaux implantables. C'est pour cette raison qu'on a créé les Contrats de Bon Usage des Médicaments et Dispositifs Médicaux (CBUM) [75]. Ceux-ci visent à engager les établissements de santé dans une dynamique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, tout en garantissant la pertinence des prescriptions médicamenteuses et des dispositifs médicaux implantables. Dans ce cadre, on attend du pharmacien hospitalier la validation des bonnes pratiques de prescription. Reste que cette mission doit ouvrir vers l'activité clinique sous contrainte des responsabilités de gestion du pharmacien et ne pas se cantonner à un « suivi de gestion ». Ainsi, la pertinence des recommandations de prescription développées par le pharmacien impose une approche basée sur des données de plus en plus objectives intégrant largement les données de l'*Evidence Based Medicine* et adaptée au patient singulier.

III.3. Vers un modèle global de pharmacie clinique

Le modèle de diffusion que nous proposons s'intègre dans un modèle global de pharmacie clinique qui combine différents services. Plusieurs études ont évalué l'impact de ces services individuellement. Ainsi, Bond et al. ont réalisé une série d'études d'observation intégrant environ 30% des hôpitaux américains dans le but d'analyser l'impact de ces services de pharmacie clinique sur la mortalité hospitalière, l'iatrogénie médicamenteuse et les coûts [103, 114, 115, 116, 117, 118]. Ces études montrent que la mise en place de services centralisés et décentralisés de pharmacie clinique dans les hôpitaux étudiés s'accompagne d'une réduction de la mortalité hospitalière sans surcoût pour la société et s'accompagne même, dans un certain nombre de cas, d'économies substantielles.

Le tableau ci-dessous propose une synthèse des études les plus récentes sur les 3 principaux critères d'évaluation, à savoir la réduction de la mortalité, des effets indésirables et des coûts de prise en charge. Il apparaît que 4 services décentralisés sont associés à un impact positif sur les 3 critères : réalisation d'un historique médicamenteux systématique à l'admission, participation aux visites des médecins, management des protocoles thérapeutiques, et gestion des effets indésirables médicamenteux.

Impact des services de pharmacie clinique sur la mortalité, les effets indésirables médicamenteux et les coûts hospitaliers

Type de service de pharmacie clinique	Mortalité [118]	Effets indésirables médicamenteux [117]	Coûts hospitaliers [115] (réduction pour 1\$ investit en salaire pharmacien)
<i>Services centralisés</i>			
1. Evaluation de l'utilisation des médicaments	↓ (p=0,016)	NS	↓ (32\$)
2. Information sur le médicament	NS	↓ (p=0,005)	↓ (602\$)
3. Formation des personnels de santé	↓ (p=0,037)	↓ (p=0,018)	NS
4. Recherche clinique	NS	NS	↑ (-260\$)
5. Pharmacovigilance/ Centre Anti-Poison	NS	NS	NS
<i>Services décentralisé</i>			
6. Historique médicamenteux à l'admission	↓ (p=0,001)	↓ (p=0,008)	↓ (777\$)
7. Participation aux visites des médecins	↓ (p=0,021)	↓ (p=0,037)	↓ (252\$)
8. Management des protocoles thérapeutiques	↓ (p=0,017)	↓ (p=0,002)	↓ (1048\$)
9. Consultation pharmacocinétique	NS	NS	NS
10. Suivi thérapeutique	NS	NS	NS
11. Gestion des effets indésirables médicamenteux	↓ (p=0,012)	↓ (p=0,021)	↓ (2989\$)
12. Conseil au patient (éducation)	NS	NS	NS
13. Participation à l'équipe de nutrition parentérale	NS	↓ (p=0,040)	NS
14. Participation à l'équipe de réanimation	↓ (p=0,009)	↓ (p=0,008)	NS
NS : Non significatif			

Nous avons appliqué ces données à notre organisation de façon à constituer un modèle global de pharmacie clinique intégrant les services les plus impactant.

Les services centralisés comme l'information sur le médicament, l'évaluation du bon usage des médicaments ou la formation des professionnels de santé sont associés à différents services décentralisés en unités de soins. Ainsi, le couplage de l'informatisation du circuit du médicament aux activités de pharmacie clinique permet la délocalisation de l'exercice pharmaceutique vers les unités de soins [119]. Les pharmaciens cliniciens peuvent être assistés d'étudiants en pharmacie (5^{ème} année hospitalo-universitaire) et développer dans un premier temps plusieurs services : analyse pharmaceutique des ordonnances et suivi thérapeutique en unité de soins, participation aux visites médicales et staffs médicaux et infirmier, information aux professionnels de santé sur le médicament et gestion des effets indésirables en lien avec la pharmacovigilance. La présence en unité de soins permet dans un deuxième temps de développer des services centrés sur le patient comme l'éducation thérapeutique, au travers de programmes spécifiques [120-123]. L'observation pharmaceutique peut alors être systématisée à l'entrée des patients dans le but de disposer d'un historique médicamenteux complet et des informations nécessaires sur le patient, sa maladie et l'organisation de sa prise en charge [124]. L'analyse pharmaceutique des ordonnances devient plus pertinente, en disposant au préalable d'une base de données fiable et complète sur le patient, sa pathologie, ses médicaments, son contexte socio-économique, psychologique et organisationnel pour évoluer vers un modèle de pratique intégrée ou véritable « consultation pharmaceutique » [125] s'inspirant du modèle intégré Québécois de « soins pharmaceutiques » [126, 127].

III.4. Vers une évolution de la formation des pharmaciens

Toutefois, avant d'atteindre un modèle aussi abouti de pratique de pharmacie clinique, il convient d'anticiper les difficultés prévisibles à sa mise en œuvre. Comme l'ont montré Spinewine et Dhillon [128] au travers d'un questionnaire adressé à des pharmaciens hospitaliers belges, les principaux obstacles au développement de la pharmacie clinique à l'hôpital étaient le manque de temps et de moyens, les problèmes d'acceptation de la part du corps médical et la formation universitaire jugée insuffisante et/ou inappropriée.

Ce constat peut être appliqué au contexte français également. La question du manque de temps et de moyen est en partie liée à l'augmentation des activités prises en charges par les pharmaciens hospitaliers au cours des dernières décennies. De nouvelles activités peuvent être compensées par des recrutements sous réserve de leur financement qui sera lié à la mise en évidence d'un rapport bénéfice-coût favorable de l'activité du pharmacien clinicien. Toutefois, l'évolution de la démographie pharmaceutique pourra constituer un obstacle à ces recrutements. Bien que la situation ne soit pas aussi aiguë qu'en médecine, la question des effectifs de pharmaciens est déjà une réalité qui a amené une augmentation du *numerus clausus* dans les Facultés de Pharmacie depuis 2002. Outre le fait que suffisamment de pharmaciens soient disponibles pour occuper ces nouvelles fonctions, il est impératif que leur formation à cette nouvelle discipline soit en adéquation avec l'exercice clinique. Une telle démarche devra constituer un objectif prioritaire des organisations professionnelles à travers la formation pharmaceutique continue. Celle-ci devra s'appuyer sur une meilleure connaissance de l'exercice actuel. Ainsi, nous envisageons la constitution d'un Thesaurus des interventions pharmaceutiques à partir de l'analyse de la base de données du site Internet Act-IP de la SFPC. Ce travail devra s'accompagner d'une validation scientifique basée sur une analyse de la littérature rigoureuse suivant les préceptes de *Evidence Based Medicine* et servira de support à la formation des pharmaciens.

Bien que l'enseignement de la pharmacie clinique existe depuis plus de 20 ans dans les Facultés françaises, celui-ci devra nécessairement évoluer en même temps que l'exercice de la pharmacie clinique au sein des hôpitaux. L'intégration de la pharmacie au sein des Centres Hospitalo-Universitaires, à l'image des Facultés de Médecine et d'Odontologie est un élément important car elle permettra le recrutement d'enseignants ayant une activité hospitalière dans le domaine de la pharmacie clinique. L'internat en pharmacie constitue l'autre dispositif important dans le contexte français pour surmonter ces deux difficultés. En effet, les internes en pharmacie sont des praticiens en formation et peuvent à ce titre assumer le rôle de pharmacien à l'hôpital tout en complétant leur formation initiale sur des thèmes spécifiques, dont la pharmacie clinique. La particularité de l'internat en pharmacie par rapport à la plupart des autres pays ayant mis en place un modèle similaire réside dans la durée importante de cette formation (4 ans) et la durée de chaque stage (6 mois) permettant la prise en charge de véritables projets de fond [129]. Ainsi, le développement de l'activité de pharmacie clinique en France pourra s'appuyer sur les internes en pharmacie pour deux raisons. Premièrement, leur nombre va s'accroître dans les prochaines années suivant l'augmentation du *numerus clausus*. Deuxièmement, la formation à l'activité de pharmacie clinique nécessite une

formation théorique mais surtout pratique qui ne peut s'acquérir qu'au contact des malades et des cliniciens au sein des unités de soins hospitalières [105].

Comme nous l'avons discuté dans cette thèse, l'acceptation des pharmaciens cliniciens de la part du corps médical nécessite que le pharmacien soit compétent et assume la responsabilité de ses interventions. Les perspectives récentes de développement de la formation pharmaceutique continue doivent permettre de répondre plus efficacement à ce challenge.

III.5. Vers une démarche d'évaluation des pratiques pharmaceutiques

Enfin, la diffusion des interventions pharmaceutiques doit faire l'objet d'évaluations rigoureuses et bien menées. Pour ce faire, il est indispensable que l'activité du pharmacien clinicien soit évaluée par des spécialistes non pharmacien à l'image de l'étude de Leape et al. [100].

Conclusion

La maîtrise de la prescription médicamenteuse en milieu hospitalier est devenue une priorité au cours des dernières années dans la plupart des pays développés. De nombreux travaux de recherche ont évalués différents dispositifs d'amélioration de la prescription des médicaments. Parmi les dispositifs testés, la diffusion d'information sur le médicament et la présence pharmaceutique en unité de soins ont montré leur intérêt dans la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse et l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses.

Nous avons dans cette thèse :

1. décrit la variabilité des pratiques de prescription médicamenteuse dans le cadre d'une pratique protocolisée et l'impact économique associé,
2. développé et validé un outil francophone de codification des interventions pharmaceutiques comprenant un outil épidémiologique d'analyse et de valorisation des interventions pharmaceutiques sous la forme d'une interface Internet sous l'égide d'une société savante,
3. analysé la typologie et l'importance des problèmes pharmacothérapeutiques en milieu hospitalier dans un contexte de prescription informatisée. Ce travail confirme l'intérêt des méthodes de réduction de l'iatrogénie médicamenteuse associées aux évolutions technologiques qui présentent l'avantage de faciliter la détection des problèmes pharmacothérapeutiques,
4. analysé la typologie et l'impact de la transmission d'information sur le médicament au travers des interventions pharmaceutiques dans le contexte hospitalier français,
5. évalué l'efficacité d'un modèle de diffusion multisupport de recommandations de bonnes pratiques de prescription associant l'intervention d'un pharmacien intégré dans l'unité de soins à un rappel informatique de l'intervention au moment de la prescription,

Au vu de ces résultats et des données de la littérature, il apparaît que la diffusion d'information sur les médicaments par le pharmacien clinicien au médecin, au travers des interventions pharmaceutiques, est un moyen d'optimisation des prescriptions médicamenteuses d'autant plus efficace dans le cadre d'une présence pharmaceutique en unité de soins.

L'observatoire des pratiques mis en place dans ce travail de thèse va permettre d'affiner au plan national l'analyse déjà engagée. Standardisation des interventions pharmaceutiques et formation des pharmaciens cliniciens permettront alors de renforcer l'impact d'une telle diffusion de bonnes pratiques de prescription.

Bibliographie

1. Institute of Medicine. To Err is Human: Building a safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
2. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995;274(1):35-43.
3. Bedouch P, Allenet B, Calop J. L'iatrogénie médicamenteuse: quels enjeux pour la pharmacie clinique? In: Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C 3^{ème} édition. Paris: Elsevier Masson; 2008:9-18.
4. Institute of Medicine. Clinical Practice Guideline. Directions for a new program. MJ Field, K Lohr ed. Washington: National Academy Press; 1990.
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Les recommandations pour la pratique clinique. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: ANAES; 1999.
6. Durieux P, Gaillac B, Giraudeau B, Doumenc M, Ravaud P. Despite financial penalties, French physicians' knowledge of regulatory practice guidelines is poor. Arch Fam Med 2000;9(5):414-8.
7. Francois P, Blum-Boigard C, Colin C, et al. Développement de l'évaluation de la qualité des soins dans les établissements de santé universitaires: stratégies de mise en oeuvre d'une démarche qualité. J Economie Med 1996;14(4):195-203.
8. Francois P, Labarere J, Bontemps H, Weil G, Calop J. Implementation of a documentation management system for quality assurance in a university hospital. Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv 1997;10(4-5):156-60.
9. Durieux P, Ravaud P. From clinical guidelines to quality assurance: the experience of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Int J Qual Health Care 1997;9(3):215-9.
10. Durieux P, Roche N. Les recommandations pour la pratique clinique. Bases méthodologiques et utilisations. Ann Med Interne (Paris) 1995;146(6):438-46.
11. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Med Care 2001;39(8 Suppl 2):II2-45.
12. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technol Assess 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. Paris: ANAES; 2000.
14. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA 1998;280(15):1339-46.

15. Lu CY, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson SA. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: a critical review of the literature - 2001-2007. *BMC Health Serv Res* 2008;8(1):75.
16. Freemantle N, Harvey EL, Wolf F, Grimshaw JM, Grilli R, Bero LA. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000172.
17. Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999;282(9):867-74.
18. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000125.
19. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien MA. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000125.
20. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Gurwitz JH, et al. Effect of local medical opinion leaders on quality of care for acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279(17):1358-63.
21. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000259.
22. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, Thomson O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD000259.
23. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD000259.
24. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Audit and feedback versus alternative strategies: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000260.
25. Avorn J, Soumerai SB. Improving drug-therapy decisions through educational outreach. A randomized controlled trial of academically based "detailing". *N Engl J Med* 1983;308(24):1457-63.
26. Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA* 1990;263(4):549-56.

27. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000409.
28. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD000409.
29. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163(12):1409-16.
30. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005;293(10):1223-38.
31. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005;330(7494):765.
32. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998;280(15):1311-6.
33. Bates DW, Teich JM, Lee J, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999;6(4):313-21.
34. Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK, Bates DW. Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt Comm J Qual Improv* 2001;27(10):509-21.
35. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9(5):529-39.
36. Potts AL, Barr FE, Gregory DF, Wright L, Patel NR. Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):59-63.
37. Fair MA, Pane F. Pharmacist interventions in electronic drug orders entered by prescribers. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61(12):1286-8.
38. Igboechi C, Ng C, Yang C, Buckner A. Impact of computerized prescriber order entry on medication errors at an acute tertiary care hospital. *Hosp Pharm* 2003;38:227-31.
39. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005;293(10):1197-203.
40. Han YY, Carcillo JA, Venkataraman ST, et al. Unexpected increased mortality after implementation of a commercially sold computerized physician order entry system. *Pediatrics* 2005;116(6):1506-12.

41. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High rates of adverse drug events in a highly computerized hospital. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1111-6.
42. Bouchand F, Thomas A, Zerhouni L, Dauphin A, Conort O. Interventions pharmaceutiques avant et après informatisation de la prescription dans un service de médecine interne. *Presse Med* 2007;36(3 Pt 1):410-8.
43. Armoiry X, Lassiaz C, Jurus V, Charpiat B. Analyse pharmaceutique des prescriptions: Avant/après informatisation en chirurgie. *Techniques Hospitalières* 2006;61(696):29-36.
44. Nies J, Colombet I, Degoulet P, Durieux P. Determinants of success for computerized clinical decision support systems integrated in CPOE systems: a systematic review. *AMIA Annu Symp Proc* 2006:594-8.
45. Haute Autorité de Santé. Référentiel de certification par essai de type des logiciels d'aide à la prescription en médecine ambulatoire. Paris: HAS; 2007.
46. Rosebraugh CJ, Honig PK, Yasuda SU, Pezzullo JC, Woosley RL. Centers for education and research on therapeutics report: survey of medication errors education during undergraduate and graduate medical education in the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(1):4-10.
47. Queneau P, Trombert B, Carpentier F, Trinh-Duc A, Bannwarth B, Bouget J. Accidents médicamenteux: à propos d'une étude prospective de l'Apnet réalisée dans sept services d'accueil et d'urgence français: propositions pour des mesures préventives. *Ann Pharm Fr* 2005;63(2):131-42.
48. Francois P, Bertrand D, Labarere J, Fourny M, Calop J. Evaluation of a program to improve the prescription-writing quality in hospital. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv* 2001;14(6-7):268-74.
49. Caldwell NA, Hughes DK. How to decrease errors in dose. *J Pediatr* 2000;137(1):142.
50. Lambert BL, Lin SJ, Chang KY, Gandhi SK. Similarity as a risk factor in drug-name confusion errors: the look-alike (orthographic) and sound-alike (phonetic) model. *Med Care* 1999;37(12):1214-25.
51. Reason J. Human error: models and management. *BMJ* 2000;320(7237):768-70.
52. Amalberti R, Auroy Y, Berwick D, Barach P. Five system barriers to achieving ultrasafe health care. *Ann Intern Med* 2005;142(9):756-64.
53. Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial: circuit hospitalier du médicament et qualité des soins. Paris: Masson; 1999.
54. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116(6):394-401.

55. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(5):658-65.
56. Gums JG, Yancey RW, Jr., Hamilton CA, Kubitlis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1369-77.
57. Schmidt IK, Svarstad BL. Nurse-physician communication and quality of drug use in Swedish nursing homes. *Soc Sci Med* 2002;54(12):1767-77.
58. Calop J. La pharmacie clinique: pourquoi? Comment? Paris: Collection «Marketing», Ellipses; 1986.
59. LeBlanc JM, Dasta JF. Scope of international hospital pharmacy practice. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):183-91.
60. Spinewine A. La pharmacie clinique, une nouvelle orientation pharmaceutique au service des patients: réalisation à l'étranger et possibilités en Belgique. *Louvain Med* 2003(122):127-39.
61. Leufkens H, Hekster Y, Hudson S. Scenario analysis of the future of clinical pharmacy. *Pharm World Sci* 1997;19(4):182-5.
62. Pedersen CA, Schneider PJ, Santell JP, Kelly EJ. ASHP national survey of pharmacy practice in acute care settings: monitoring, patient education, and wellness--2000. *Am J Health-Syst Pharm* 2000;57(23):2171-87.
63. Pedersen CA, Schneider PJ, Santell JP. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing--2001. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58(23):2251-66.
64. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration--2002. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(1):52-68.
65. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education--2003. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61(5):457-71.
66. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: prescribing and transcribing--2004. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62(4):378-90.
67. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration--2005. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63(4):327-45.

68. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education--2006. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64(5):507-20.
69. Bond CA, Raehl CL, Pitterle ME. 1992 National Clinical Pharmacy Services Study. *Pharmacotherapy* 1994;14(3):282-304.
70. Raehl CL, Bond CA, Pitterle ME. 1995 National Clinical Pharmacy Services Study. *Pharmacotherapy* 1998;18(2):302-26.
71. Raehl CL, Bond CA. 1998 national clinical pharmacy services study. *Pharmacotherapy* 2000;20(4):436-60.
72. Bond CA, Raehl CL. 2006 national clinical pharmacy services survey: clinical pharmacy services, collaborative drug management, medication errors, and pharmacy technology. *Pharmacotherapy* 2008;28(1):1-13.
73. Bright JM, Tenni PC. The clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services. *Aust J Hosp Pharm* 2000;30(1):10-5.
74. Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique: Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale; 1999.
75. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret no 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale: Ministère de la Santé et des Solidarités; 2005.
76. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP* 1990;24(11):1093-7.
77. Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54(4):397-405.
78. Mutnick AH, Sterba KJ, Peroutka JA, Sloan NE, Beltz EA, Sorenson MK. Cost savings and avoidance from clinical interventions. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54(4):392-6.
79. Weidle P, Bradley L, Gallina J, Mullins C, Thorn D, Seigel L. Pharmaceutical care intervention documentation program and related cost savings at a university hospital. *Hosp Pharm* 1999;34:43-52.
80. Mallet L, Binette M, Dubois M, et al. Enseignement clinique, manuel de l'étudiant, Faculté de pharmacie, Université de Montréal; 1998.

81. Galindo C, Olive M, Lacasa C, et al. Pharmaceutical care: pharmacy involvement in prescribing in an acute-care hospital. *Pharm World Sci* 2003;25(2):56-64.
82. Conort O, Bedouch P, Juste M, et al. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. *J Pharm Clin* 2004;23(3):141-7.
83. van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004;38(5):859-67.
84. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(14):1447-58.
85. Ballentine AJ, Kinnaird D, Wilson JP. Prescription errors occur despite computerized prescriber order entry. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(7):708-9.
86. Senholzi C, Gottlieb J. Pharmacist interventions after implementation of computerized prescriber order entry. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60(18):1880-2.
87. Guignon AM, Grain F, Allenet B, et al. Evaluation de l'impact clinique des opinions pharmaceutiques dans un service de médecine spécialisée. *J Pharm Clin* 2001;20(2):118-23.
88. Bedouch P, Allenet B, Labarere J, et al. Diffusion des opinions pharmaceutiques dans le cadre d'une activité de pharmacie clinique en unités de soins. *Thérapie* 2005;60(5):515-22.
89. Kausch C, Tan Sean P, Boelle P, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin* 2005;24(2):90-7.
90. Vernardet S, Bossaert S, Livrozet A, Pont E, Charpiat B. Validation pharmaceutique des prescriptions hospitalières: Intervention et analyse sur cinq ans. *Presse Med* 2005;34(14):990-6.
91. Bedouch P, Labarere J, Chirpaz E, et al. Compliance with guidelines on antibiotic prophylaxis in total hip replacement surgery: results of a retrospective study of 416 patients in a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(4):302-7.
92. Bedouch P, Allenet B, Labarere J, et al. Analyse médico-économique des pratiques de prescription des fluoroquinolones injectables. *J Econ Med* 2004;22(6):299-306.
93. Allenet B, Bedouch P, Rose FX, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci* 2006;28(4):181-8.
94. Bedouch P, Charpiat B, Roubille R, et al. Site Internet de la Société Française de Pharmacie Clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques: finalité, mode d'emploi et perspectives. *J Pharm Clin* 2007;26(1):40-4.
95. Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, et al. Site internet de la Société Française de Pharmacie Clinique pour l'analyse des interventions pharmaceutiques: Bilan de Act-IP après un an de mise à disposition. In: 12ème congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique; 4-6 février 2008; Saint-Malo (France).

96. Bedouch P, Allenet B, Grass A, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther*; soumis.
97. Bedouch P, Charpiat B, Conort O, et al. Assessment of clinical pharmacists' interventions in French hospitals: results of a multicenter study. *Ann Pharmacother* 2008; in press.
98. Bedouch P, Tessier A, Baudrant M, et al. Computerized physician order entry system combined with pharmacist participation in physician round: Factors associated with acceptance of pharmacists' interventions. *Am J Health-Syst Pharm*; soumis.
99. Barbour RS. The case for combining qualitative and quantitative approaches in health services research. *J Health Serv Res Policy* 1999;4(1):39-43.
100. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282(3):267-70.
101. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59(21):2089-92.
102. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003;163(17):2014-8.
103. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 1999;19(5):556-64.
104. Charpiat B, Macchi-Andanson M, Perquin S, Leboucher G, Brandon M-T. Mesure de la performance d'internes en pharmacie: Application à l'analyse des prescriptions et au bon usage des médicaments. *J Pharm Clin* 2003;22(4):215-20.
105. Planus C, Charpiat B, Calop N, Allenet B. Effects of a training program on the practices of hospital pharmacy residents in the field of prescription analysis. *Pharm Educ* 2007;7(2):109-15.
106. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). Taxonomy of Medication errors. 1998. (Consulté le 15 avril 2008, à <http://www.nccmerp.org/pdf/taxo1999-05-14.pdf>.)
107. Okamoto MP, Nakahiro RK. Pharmacoeconomic evaluation of a pharmacist-managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy* 2001;21(11):1337-44.
108. Borenstein JE, Graber G, Saltiel E, et al. Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy* 2003;23(2):209-16.
109. Rehring TF, Stolcpart RS, Sandhoff BG, Merenich JA, Hollis HW, Jr. Effect of a clinical pharmacy service on lipid control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;43(6):1205-10.

110. Straka RJ, Taheri R, Cooper SL, Smith JC. Achieving cholesterol target in a managed care organization (ACTION) trial. *Pharmacotherapy* 2005;25(3):360-71.
111. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, et al. Gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. *Presse Med* 2008;37(4 Pt 2):654-64.
112. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29-34.
113. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat) modifié par décret n° 2002-796 du 3 mai 2002 et par décret n° 2004-451 du 21 mai 2004: Ministère de l'Emploi et de la Solidarité; 2000.
114. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacist staffing, and drug costs in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1354-62.
115. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and the total cost of care in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2000;20(6):609-21.
116. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2002;22(2):134-47.
117. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2006;26(6):735-47.
118. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 2007;27(4):481-93.
119. Brudieu E, Bedouch P, Allenet B, et al. Place de l'informatisation du circuit du médicament dans la stratégie de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse. Expérience du CHU de Grenoble. *Techniques Hospitalières* 2005;60(690):38-45.
120. Roos J, Allenet B, Gaudin P, Calop J. Education thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde: description du programme MédiPR. *J Pharm Clin* 2005;24:217-23.
121. Leger S, Allenet B, Calop J, Bosson JL. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse: description du programme Educ'AVK. *J Mal Vasc* 2004;29(3):145-51.
122. Allenet B, Chen C, Romanet T, Vialtel P, Calop J. Assessing a pharmacist-run anaemia educational programme for patients with chronic renal insufficiency. *Pharm World Sci* 2007;29(1):7-11.
123. Baudrant M, Allenet B, Le Tallec C, Grangeat M, Calop J. Educating diabetic children: integrating representations by children aged 7 to 11 and their parents. *Pharm World Sci* 2007;29(6):699-703.

124. Moreigne M. Quelle faisabilité de la systématisation des observations pharmaceutiques en service clinique? Expérimentation en service de cardiologie du CHU de Grenoble [Thèse de doctorat en Pharmacie]: Faculté de Pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier; 2007.
125. Detavernier M. Suivi pharmaceutique en néphrologie: Vers un modèle de pratique intégré [Thèse Pharmacie. DES Pharmacie Hospitalière et des Collectivités]: Faculté de Pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier; 2007.
126. Maillot C, Mallet L. Concept des « soins pharmaceutiques »: une approche systématique du suivi du patient. In: Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C 3^{ème} édition. Paris: Elsevier Masson; 2008:19-29.
127. Fillipi M, Mallet L, Allenet B, Calop J. Le processus de soins hospitalier de soins pharmaceutiques au Québec: illustration à partir d un cas clinique. J Pharm Clin 2003;22:88-93.
128. Spinewine A, Dhillon S. Clinical Pharmacy Practice: Implications for Pharmacy Education in Belgium. Pharm Education 2002;2(2):75-81.
129. Du Parc E, Nguyen-Khoa BA, Jones JK. Specialized pharmacy education in France. Am J Health-Syst Pharm 2007;64(15):1647-50.

RESUME en français

L'iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital est un problème majeur de santé publique dont les causes sont multiples. La diffusion de recommandations de bonnes pratiques de prescription pourrait permettre de diminuer ce phénomène. L'objectif de cette thèse est de modéliser un vecteur possible des bonnes pratiques de prescription, celui des interventions pharmaceutiques. Ce travail se décline en trois séquences : 1.contexte et justification, 2.développement d'un outil de documentation et d'analyse des interventions pharmaceutiques, 3.évaluation d'un modèle de diffusion des recommandations associant l'intervention d'un pharmacien clinicien intégré dans l'unité de soins à un rappel informatique de l'intervention au moment de la prescription. L'ensemble de ces données assoit la pertinence d'une diffusion des interventions pharmaceutiques basée sur les outils technologiques et les activités de pharmacie clinique.

TITRE en anglais

Diffusion of prescription guidelines: modelling of pharmacists' interventions

RESUME en anglais

Medication errors in hospitals have become a major public health problem with multiple causes. The diffusion of prescription guidelines could reduce this phenomenon. The objective of this thesis is to modelize a potential vector of prescription guidelines: the pharmacists' interventions. This work is declined in three sequences: 1.context and justification, 2.development of a tool for the documentation and the analyse of pharmacists' interventions, 3.assessment of a model of prescription guidelines diffusion combining intervention of a clinical pharmacist integrated into clinical ward with a computerized reminder of the intervention. Our data supports the relevance of pharmacists' interventions diffusion based on technological tools and clinical pharmacy activities.

DISCIPLINE

Sciences de la Vie et de la Santé – Pharmacie Clinique

MOTS-CLES

pharmacie hôpital, ordonnance médicale médicament, pharmacien, technologie, recommandations, évaluation

MOTS-CLES en anglais

pharmacy service hospital, prescriptions drug, pharmacist, technology, guideline, evaluation

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire TIMC/IMAG équipe ThEMAS « Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de Santé » UMR CNRS 5525 – Université Joseph Fourier, Grenoble I.
CHU Grenoble – Pavillon Taillefert – BP217, 38043 Grenoble cedex 09